(19) Deutsches Patent- und Markenamt

(10) **DE 20 2019 006 083 U1** 2024.10.17

(12) # Gebrauchsmusterschrift

(21) Aktenzeichen: **20 2019 006 083.9**
(22) Anmeldetag: **24.09.2019**
(67) aus Patentanmeldung: **60 2019 032 787.0**
(47) Eintragungstag: **09.09.2024**
(45) Bekanntmachungstag im Patentblatt: **17.10.2024**

(51) Int Cl.: ***A61K 39/395*** (2006.01)
A61P 1/00 (2006.01)
A61P 37/06 (2006.01)

(30) Unionspriorität:

62/735,501	**24.09.2018**	**US**
62/769,818	**20.11.2018**	**US**
62/895,774	**04.09.2019**	**US**

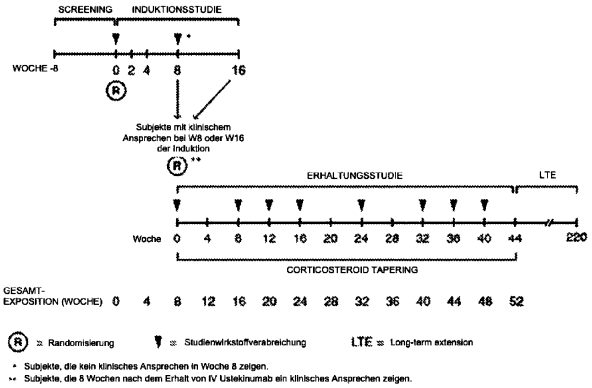
(73) Name und Wohnsitz des Inhabers:
Janssen Biotech, Inc., Horsham, PA, US

(74) Name und Wohnsitz des Vertreters:
VOSSIUS & PARTNER Patentanwälte Rechtsanwälte mbB, 81675 München, DE

Die folgenden Angaben sind den vom Anmelder eingereichten Unterlagen entnommen.

(54) Bezeichnung: **Anti-IL-12/IL-23p40-Antikörper zur Verwendung in der Behandlung von Colitis ulcerosa**

(57) Hauptanspruch: Anti-IL-12/IL-23p40-Antikörper zur Verwendung in einem Verfahren zur Behandlung von mäßig bis stark aktiver Colitis ulcerosa (UC) bei einem menschlichen Subjekt, das dessen bedarf, wobei der Antikörper eine Schwerkette-Variabelregion der Aminosäuresequenz von SEQ ID NO: 7 und eine Leichtkette-Variabelregion der Aminosäuresequenz von SEQ ID NO: 8 umfasst, wobei das Verfahren umfasst:
a. intravenöses Verabreichen des Antikörpers in einer ersten pharmazeutischen Zusammensetzung an das Subjekt in Woche 0 der Behandlung in einer Dosierung von 260 mg für Subjekte mit einem Körpergewicht ≥35 kg und ≤55 kg, 390 mg für Subjekte mit einem Körpergewicht >55 kg und ≤85 kg und 520 mg für Subjekte mit einem Körpergewicht >85 kg und
b. subkutanes Verabreichen des Antikörpers in einer zweiten pharmazeutischen Zusammensetzung an das Subjekt in einer Dosierung von 90 mg pro Verabreichung in Woche 8 der Behandlung und in einer Erhaltungsdosis alle 8 Wochen oder alle 12 Wochen nach der Behandlung in Woche 8, wobei sich das Subjekt mindestens 44 Wochen nach Woche 0 in Corticosteroid-freier klinischer Remission befindet.



Beschreibung

BEREICH DER ERFINDUNG

[0001] Die Erfindung betrifft Verfahren zur Bereitstellung einer klinisch erwiesenen sicheren und klinisch erwiesenen wirksamen Behandlung von Colitis ulcerosa, insbesondere von mäßig bis schwer aktiver Colitis ulcerosa bei Patienten, die auf eine herkömmliche oder bestehende Therapie unzureichend angesprochen haben oder diese nicht vertragen, durch intravenöse und subkutane Verabreichung eines Anti-IL-12/IL-23p40-Antikörpers.

HINTERGRUND DER ERFINDUNG

[0002] Entzündliche Darmerkrankungen („Inflammatory bowel diseases“, IBDs), einschließlich Colitis ulcerosa (UC), sind chronisch rezidivierende Erkrankungen, die durch zerstörerische Entzündungen und Epithelschäden im Magen-Darm-Trakt gekennzeichnet sind (Baumgart und Sandborn, J Clin Invest. 98:1010-1020 (1996); Danese und Fiocchi, N Engl J Med. 365: 1715-1725 (2011)). Die Inzidenz von UC in den Vereinigten Staaten wird auf 9 bis 12 pro 100.000 Personen geschätzt, mit einer Prävalenz von 205 bis 240 pro 100.000 Personen (Tally et al., Am J Gastroenterol. 106 Suppl 1 S2-S25 (2011)). Die Prävalenz der UC in Europa wird auf etwa 1 Million Menschen geschätzt (Loftus, Gastroenterology. 126(6):1504-1517 (2004); Loftus, Gastoenterol Clin N Am.31:1-20 (2002)). Die Ätiologie der UC ist unbekannt. Es wird jedoch vermutet, dass abnorme Immunreaktionen auf Darminhalte, einschließlich Darmmikroben, bei genetisch veranlagten Personen krankheitsauslösend sind (Geremia et al., Autoimmun Rev. 13:3-10 (2014)). Dysregulierte angeborene und adaptive Immunwege tragen zu einer abnormen Darmentzündung bei CED bei, und Zytokine, einschließlich Interleukin (IL)-12, Interferon-gamma (IFNy) und IL-23, wurden in die Pathogenese von UC einbezogen (Geremia et al., Autoimmune Rev. 2014; 13:3-10; Neurath, Nat Rev Immunol. 14(5):329-42 (2014)).

[0003] Die Beteiligung des IL-12/23-Signalwegs an der Pathogenese von CED ist gut belegt, und eine wichtige Rolle des IL-12/IL-23-Signalwegs bei der Darmentzündung wurde bei Colitis aufgeklärt (Ahern et al., Immunity. 33(2):279-288 (2010); Broschüre für Prüfärzte: STELARA® (Ustekinumab), Ausgabe 18. Janssen Research & Development, LLC (2017); Uhlig et al., Immunity. 25:309 318 (2006); Yen et al., J Clin Invest. 116(5):1310-1316 (2006)). Frühe Studien zeigten, dass eine Behandlung mit Anti-IFNy (Berg et al., J Clin Invest. 98: 1010-1020 (1996); Davidson et al., J Immunol. 161:3143-3149 (1998)) oder monoklonalen Anti-IL-12p40-Antikörpern (mAb) die Erkrankung in experimentellen Colitis-Modellen verhinderte, was auf eine wichtige Rolle von Typ-1-T-Helferzellen (Th-1) bei der Förderung der Darmentzündung hinweist (Neurath et al., J Exp Med. 182(5): 1281-1290 (1995)). Genomweite Assoziationsstudien haben beim Menschen mehrere genetische Loci im IL-12/23-Signalweg identifiziert, die mit einer erhöhten Anfälligkeit für UC in Verbindung gebracht werden, darunter IL-23R und IL-12B (Anderson et al., Nat Genet. 43(3):246-252 (2011); Brant et al., Clin Gastroenterol Hepatol. 11(1): 22-26 (2013)). Bei Subjekten mit aktiver UC wurden signifikant mehr IL-23-, IL-22-, IL-22R1- und p-STAT3-positive Zellen gefunden als bei Probanden mit inaktiver UC und normalen Kontrollen (Yu et al., World J Gastroenterol. 19(17):2638-2649 (2013)).

[0004] Bei den derzeit für die Behandlung von UC zugelassenen biologischen Therapien handelt es sich entweder um Tumornekrosefaktor- (TNF) oder Integrin-Inhibitoren (Colombel et al., Gastroenterology. 132:52-65 (2007); Hanauer et al., Lancet. 359:1541-1549 (2002); Sandborn et al., N Engl J Med. 369:711-721 (2013); Sandborn et al., Gastroenterology. 142:257-265 (2012)). Von allen derzeit zugelassenen Therapien hat jedoch nur eine Therapie, Vedolizumab, Wirksamkeit bei Patienten gezeigt, die unzureichend auf Anti-TNFs angesprochen haben (d.h. primäres Nichtansprechen oder sekundärer Verlust des Ansprechens) oder diese nicht vertragen (Feagan et al., N Engl J Med. 369:699 710 (2013)). Anti-TNFs bergen Sicherheitsrisiken im Zusammenhang mit der Immunsuppression, und nicht alle Patienten sprechen angemessen auf eine solche Therapie an. Außerdem wurden, wie bei den Anti-TNFs, unzureichende Reaktionen und Unverträglichkeiten bei Patienten festgestellt, die Vedolizumab zur Behandlung ihrer UC erhielten. Daher besteht weiterhin ein ungedeckter Bedarf an neuartigen Therapien mit alternativen Wirkmechanismen.

[0005] Biologische Therapien, die derzeit für die Behandlung von UC zugelassen sind, haben in Tests auch ihre Wirksamkeit bei Morbus Crohn bewiesen (Sandborn et al., Gastroenterology. 135(4):1130-1141 (2008)). Es gibt zahlreiche Hinweise darauf, dass entzündliche Darmerkrankungen (UC und Morbus Crohn) durch Th1- oder Th17-Zellen vermittelt werden, wobei die proinflammatorischen Zytokine IL-12 und IL-23 einen wichtigen Beitrag leisten. Ustekinumab (STELARA®) ist ein vollständig humanes Immunglobulin G1 mAb gegen humanes IL-12/23p40, das die Bioaktivität von IL-12 und IL-23 verhindert, indem es ihre Interaktion mit dem IL-12Rβ1-Rezeptorprotein auf der Zelloberfläche hemmt (Investigator's Brochure: STELARA® (Uste-

kinumab), Ausgabe 18. Janssen Research & Development, LLC (2017)). Durch diesen Wirkmechanismus neutralisiert Ustekinumab wirksam die IL-12 (Th1)- und IL-23 (Th17)-vermittelten zellulären Reaktionen. Ustekinumab ist weltweit zugelassen, unter anderem in Ländern in Nordamerika, Europa, Südamerika und im asiatisch-pazifischen Raum, für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit mittelschwerem bis schwerem Morbus Crohn (die erste Zulassung für Morbus Crohn wurde am 11. November 2016 erteilt), mittelschwere bis schwere Plaque-Psoriasis oder aktive Psoriasis-Arthritis sowie für pädiatrische Subjekte (12 bis 17 Jahre) mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis.

[0006] Die Wirksamkeit und Sicherheit von intravenösem (IV) Ustekinumab als Induktionstherapie bei Morbus Crohn wurde in den klinischen Studien CRD3001 und CRD3002 untersucht. In der Studie CRD3001 wurden Subjekte mit nachgewiesenem Versagen oder Unverträglichkeit gegenüber einem oder mehreren TNF-Antagonisten untersucht, und in CRD3002 wurden Subjekte mit einer Vorgeschichte von unzureichendem Ansprechen auf oder Unverträglichkeit von Kortikosteroiden oder Immunmodulatoren, aber ohne eine Vorgeschichte von unzureichendem Ansprechen oder Unverträglichkeit gegenüber TNF-Antagonisten untersucht. In diesen Studien wurden zwei IV-Dosierungen untersucht: eine feste Dosis von 130 mg IV (-2 mg/kg auf mg/kg-Basis) wurde für die Gruppe mit niedriger Dosis gewählt, während auf dem Körpergewicht basierende Dosen, die sich ~6 mg/kg IV annähern (Gewicht ≤55 kg: Ustekinumab 260 mg; Gewicht >55 und ≤85 kg: Ustekinumab 390 mg; Gewicht >85 kg: Ustekinumab: 520 mg) wurden als hochdosierte Gruppe ausgewählt. In beiden Studien zeigte Ustekinumab eine klinisch signifikante Wirksamkeit im Vergleich zu Placebo und war gut verträglich mit einem günstigen Sicherheitsprofil.

[0007] Die klinische Studie NCT02407236 (13. August 2018) skizziert ein Studiendesign zur Bewertung der Induktions- und Erhaltungstherapie mit Ustekinumab bei Teilnehmern mit mittelschwerer bis schwerer aktiver Colitis ulcerosa (UNIFI).

[0008] Ochsenkühn (2018) Journal of Crohn's and Colitis 12(1):s485 beschreibt Ustekinumab als Rescue-Behandlung bei therapierefraktärer oder -intoleranter Colitis ulcerosa.

[0009] Vor der vorliegenden Erfindung wurden keine Studien mit Ustekinumab zur Behandlung von UC durchgeführt. Es besteht ein Bedarf an verbesserten Methoden zur Behandlung von UC, insbesondere von mäßig bis schwer aktiver UC, bei Patienten, bei denen eine biologische Therapie oder eine andere konventionelle Therapie zuvor versagt hat oder die sie nicht vertragen, oder bei Subjekten, die eine Kortikosteroidabhängigkeit gezeigt haben.

KURZE ZUSAMMENFASSUNG DER ERFINDUNG

[0010] Die Erfindung stellt einen Anti-IL-12/IL-23p40-Antikörper zur Verwendung in einem Verfahren zur Behandlung von mäßig bis schwer aktiver Colitis ulcerosa (UC) bei einem Menschen, der dessen bedarf, bereit,
wobei der Antikörper eine variable Region der schweren Kette der Aminosäuresequenz von SEQ ID NO: 7 und eine variable Region der leichten Kette der Aminosäuresequenz von SEQ ID NO: 8 umfasst,
wobei das Verfahren umfasst:

a. intravenöses Verabreichen des Antikörpers in einer ersten pharmazeutischen Zusammensetzung an das Subjekt in Woche 0 der Behandlung in einer Dosierung von 260 mg für Subjekte mit einem Körpergewicht ≥35 kg und ≤55 kg, 390 mg für Subjekte mit einem Körpergewicht >55 kg und ≤85 kg und 520 mg für Subjekte mit einem Körpergewicht >85 kg und

b. subkutanes Verabreichen des Antikörpers in einer zweiten pharmazeutischen Zusammensetzung an das Subjekt in einer Dosierung von 90 mg pro Verabreichung in Woche 8 der Behandlung und in einer Erhaltungsdosis alle 8 Wochen oder alle 12 Wochen nach der Behandlung in Woche 8, wobei sich das Subjekt mindestens 44 Wochen nach Woche 0 in Corticosteroid-freier klinischer Remission befindet.

[0011] Die Erfindung ist durch die beigefügten Ansprüche definiert.

[0012] Alle Verweise in der Beschreibung auf Behandlungsmethoden beziehen sich auf die Verbindungen, pharmazeutischen Zusammensetzungen und Arzneimittel der vorliegenden Erfindung zur Verwendung in einem Verfahren zur Behandlung des menschlichen Körpers durch Therapie.

[0013] Die vorliegende Anwendung bezieht sich auf klinisch nachgewiesene sichere und klinisch nachgewiesene wirksame Verfahren und Zusammensetzungen zur Behandlung von mäßig bis schwer aktiver Colitis

ulcerosa (UC), insbesondere bei Subjekten, die unzureichend auf eine herkömmliche oder bestehende Therapie angesprochen haben oder diese nicht vertragen, durch Verabreichung eines Anti-IL-12/IL-23p40-Antikörpers an Subjekte, wodurch ein eindeutiger ungedeckter medizinischer Bedarf in dieser Subjektpopulation gedeckt wird.

[0014] In einem allgemeinen Aspekt bezieht sich die Anwendung auf ein klinisch erprobtes sicheres und klinisch erprobtes wirksames Verfahren zur Behandlung von mäßig bis schwer aktiver Colitis ulcerosa (UC) bei einem Subjekt, das dessen bedarf, umfassend die Verabreichung einer pharmazeutischen Zusammensetzung an das Subjekt, die eine sichere und wirksame Menge eines Anti-IL-12/IL-23p40-Antikörpers umfasst, wobei der Antikörper eine variable Region der schweren Kette und eine variable Region der leichten Kette umfasst, wobei die variable Region der schweren Kette umfasst: eine komplementaritätsbestimmende Region der schweren Kette 1 (CDRH1) Aminosäuresequenz von SEQ ID NO: 1; eine CDRH2 Aminosäuresequenz von SEQ ID NO: 2; und eine CDRH3 Aminosäuresequenz von SEQ ID NO: 3; und die variable Region der leichten Kette umfasst: eine komplementaritätsbestimmende Region der leichten Kette 1 (CDRL1) Aminosäuresequenz von SEQ ID NO: 4; eine CDRL2 Aminosäuresequenz von SEQ ID NO: 5; und eine CDRL3 Aminosäuresequenz von SEQ ID NO: 6.

[0015] Vorzugsweise spricht das Subjekt, das mit den Methoden gemäß den Ausführungsformen der Anwendung behandelt wird, nur unzureichend auf eine herkömmliche oder bestehende Therapie an oder verträgt sie nicht. In einigen Ausführungsformen hatte das Subjekt zuvor eine biologische Therapie, wie z.B. einen Anti-TNF und/oder Vedolizumab, nicht vertragen oder war intolerant dagegen. In einigen Ausführungsformen hatte das Subjekt zuvor eine nicht-biologische Therapie, wie z.B. eine Behandlung mit Kortikosteroiden, Azathioprin (AZA) und/oder 6-Mercaptopurin (6 MP), nicht vertragen oder war intolerant dagegen. In einigen Ausführungsformen hatte das Subjekt eine Kortikosteroidabhängigkeit nachgewiesen.

[0016] In einem weiteren allgemeinen Aspekt bezieht sich die Anwendung auf ein klinisch erwiesenes sicheres und klinisch erwiesenes wirksames Verfahren zur Behandlung von mäßig bis schwer aktiver Colitis ulcerosa (UC) bei einem Subjekt, das dessen bedarf, umfassend:

intravenöse Verabreichung einer pharmazeutischen Zusammensetzung, die einen Anti-IL-12/IL-23p40-Antikörper umfasst, in einer Dosierung von 260 mg für Subjekte mit einem Körpergewicht von ≥35 kg und ≤55 kg, 390 mg für Subjekte mit einem Körpergewicht von >55 kg und ≤85 kg und 520 mg für Subjekte mit einem Körpergewicht von >85 kg in Woche 0 der Behandlung an das Subjekt, und

subkutane Verabreichung einer pharmazeutischen Zusammensetzung, die den Anti-IL-12/IL-23p40-Antikörper enthält, in einer Dosierung von 90 mg des Antikörpers pro Verabreichung in Woche 8 der Behandlung an das Subjekt,

wobei der Antikörper eine variable Region der schweren Kette und eine variable Region der leichten Kette umfasst, wobei die variable Region der schweren Kette umfasst: eine komplementaritätsbestimmende Region der schweren Kette 1 (CDRH1) Aminosäuresequenz der SEQ ID NO: 1; eine Aminosäuresequenz der CDRH2 der SEQ ID NO:2; und eine CDRH3-Aminosäuresequenz von SEQ ID NO:3; und die variable Region der leichten Kette umfasst: eine komplementaritätsbestimmende Region der leichten Kette 1 (CDRL1) Aminosäuresequenz von SEQ ID NO:4; eine CDRL2-Aminosäuresequenz von SEQ ID NO:5; und eine CDRL3-Aminosäuresequenz von SEQ ID NO:6; und

wobei das Subjekt zuvor mindestens eine Therapie, ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus: einem Anti-TNF, Vedolizumab, Kortikosteroiden, Azathioprin (AZA) und 6 Mercaptopurin (6 MP), nicht vertragen hat oder das Subjekt eine Kortikosteroidabhängigkeit gezeigt hat.

[0017] In bestimmten Ausführungsformen umfasst der Antikörper oder das antigenbindende Fragment: (i) eine Aminosäuresequenz der variablen Domäne der schweren Kette gemäß SEQ ID NO:7; und (ii) eine Aminosäuresequenz der variablen Domäne der leichten Kette gemäß SEQ ID NO:8.

[0018] In bestimmten Ausführungsformen umfassen die Verfahren der vorliegenden Anwendung die intravenöse (IV) und/oder subkutane (SC) Verabreichung einer pharmazeutischen Zusammensetzung an das Subjekt, das den Anti-IL-12/23p40-Antikörper Ustekinumab umfasst, der (i) eine Aminosäuresequenz der schweren Kette von SEQ ID NO:10 und (ii) eine Aminosäuresequenz der leichten Kette von SEQ ID NO:11 umfasst.

[0019] Im Rahmen der Erfindung beträgt die IV-Dosis in Woche 0 260 mg für Subjekte mit einem Körpergewicht ≥35 kg und ≤55 kg, 390 mg für Subjekte mit einem Körpergewicht >55 kg und ≤85 kg und 520 mg für Subjekte mit einem Körpergewicht >85 kg.

[0020] Im Rahmen der Erfindung ist das Subjekt ein Responder auf die Behandlung, wobei das Subjekt mindestens 44 Wochen nach Woche 0 in kortikosteroidfreier klinischer Remission ist.

[0021] In bestimmten Ausführungsformen ist das Subjekt ein Responder auf eine Behandlung einer Methode gemäß einer Ausführungsform der Anwendung und wird als mit mindestens einem der folgenden Merkmale identifiziert: (1) eine klinische Remission auf der Grundlage von mindestens einer der globalen Einreichungen und der US-Einreichungen; (2) eine endoskopische Heilung; (3) ein klinisches Ansprechen; (4) eine Veränderung des IBDQ-Scores (Inflammatory Bowel Disease Questionnaire) gegenüber dem Ausgangswert; (5) eine Schleimhautheilung; (6) eine Abnahme des Mayo-Scores gegenüber dem Ausgangswert; und (7) eine Normalisierung eines oder mehrerer Biomarker, ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus C-reaktivem Protein, fäkalem Lactoferrin und fäkalem Calprotectin. Vorzugsweise wird mindestens einer der obigen Punkte (1) bis (7) bis zur 16. Woche, vorzugsweise bis zur 8. oder 4. Woche und besonders bevorzugt bis zur 2. Woche der Behandlung identifiziert.

[0022] In bestimmten Ausführungsformen ist das Subjekt ein Responder auf die Behandlung mit dem Antikörper und weist eine statistisch signifikante Verbesserung der Krankheitsaktivität auf, die durch endoskopische Heilung mit einem Mayo-Endoskopie-Subscore von 0 oder 1 in Woche 8 der Behandlung mit dem Antikörper bestimmt wird.

[0023] In anderen Ausführungsformen ist das Subjekt ein Responder auf die Behandlung mit dem Antikörper und weist eine statistisch signifikante Verbesserung der Krankheitsaktivität auf, die durch einen Ulcerative Colitis Endoscopic Index of Severity (UCEIS) von ≤4 in Woche 8 der Behandlung mit dem Antikörper bestimmt wird.

[0024] In bestimmten Ausführungsformen ist das klinische Ansprechen des Subjekts durch eine Abnahme des Mayo-Scores um ≥30% und ≥3 Punkte gegenüber dem Ausgangswert und eine Abnahme des Rektalblutungs-Subscores um ≥1 Punkte oder einen Rektalblutungs-Subscore von 0 oder 1 in Woche 8 der Behandlung mit dem Antikörper bestimmt.

[0025] In anderen Ausführungsformen bleibt das klinische Ansprechen des Subjekts für mindestens 44 Wochen erhalten.

[0026] In bestimmten Ausführungsformen befindet sich der Anti-IL-12/23p40-Antikörper zur Verwendung bei intravenöser Verabreichung in einer pharmazeutischen Zusammensetzung, die eine Lösung umfasst, die 10 mM L-Histidin, 8,5 % (Gew./Vol.) Saccharose, 0,04 % (Gew./Vol.) Polysorbat 80, 0,4 mg/ml L-Methionin und 20 µg/ml EDTA-Dinatriumsalz, dehydratisiert, bei pH 6,0 umfasst.

[0027] In bestimmten Ausführungsformen liegt der Anti-IL-12/23p40-Antikörper zur Verwendung bei subkutaner Verabreichung in einer pharmazeutischen Zusammensetzung vor, die eine Lösung umfasst, die 6,7 mM L-Histidin, 7,6 % (Gew./Vol.) Saccharose, 0,004 % (Gew./Vol.) Polysorbat 80 bei pH 6,0 enthält.

[0028] In bestimmten Ausführungsformen stellt die vorliegende Anwendung ein Verfahren bereit, das ferner die Verabreichung eines oder mehrerer zusätzlicher Arzneimittel zur Behandlung von UC an das Subjekt umfasst. In einer bevorzugten Ausführungsform ist das zusätzliche Arzneimittel ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus: oralen 5-Aminosalicylat (5-ASA)-Verbindungen, oralen Kortikosteroiden, Immunmodulatoren, 6-Mercaptopurin (6-MP), Azathioprin (AZA) oder Methotrexat (MTX).

[0029] Ein Kit, das für ein erfindungsgemäßes Verfahren nützlich ist, umfasst mindestens eine pharmazeutische Zusammensetzung zur intravenösen Verabreichung der Erfindung und eine pharmazeutische Zusammensetzung zur subkutanen Verabreichung der Erfindung. In anderen Fällen enthält das Kit sowohl eine pharmazeutische Zusammensetzung zur intravenösen Verabreichung als auch eine pharmazeutische Zusammensetzung zur subkutanen Verabreichung der Erfindung.

KURZE BESCHREIBUNG DER ZEICHNUNGEN

[0030] Die vorstehende Zusammenfassung sowie die folgende detaillierte Beschreibung der Erfindung werden besser verstanden, wenn sie in Verbindung mit den beigefügten Zeichnungen gelesen werden. Es versteht sich, dass die Erfindung nicht auf die in den Zeichnungen gezeigten genauen Ausführungsformen beschränkt ist.

Fig. 1 zeigt eine schematische Darstellung des Studiendesigns. Abkürzungen: W8= Woche 8; W16= Woche 16; LTE= Langfristige Verlängerung („Long-term Extension“).

DETAILLIERTE BESCHREIBUNG DER ERFINDUNG

[0031] Verschiedene Veröffentlichungen, Artikel und Patente werden im Stand der Technik-Abschnitt und in der gesamten Beschreibung zitiert oder beschrieben. Die Diskussion von Dokumenten, Handlungen, Materialien, Vorrichtungen, Artikeln oder dergleichen, die in der vorliegenden Beschreibung enthalten sind, dient dem Zweck, einen Kontext für die Erfindung bereitzustellen. Eine solche Diskussion ist kein Eingeständnis, dass einige oder alle dieser Gegenstände in Bezug auf offenbarte oder beanspruchte Erfindungen Teil des Standes der Technik sind.

[0032] Sofern nicht anders definiert, haben alle hierin verwendeten technischen und wissenschaftlichen Begriffe die gleiche Bedeutung, wie sie für einen Durchschnittsfachmann, auf den sich diese Erfindung bezieht, allgemein verstanden wird. Ansonsten haben bestimmte hier verwendete Begriffe die in der Beschreibung angegebene Bedeutung.

[0033] Es muss angemerkt werden, dass, wie hierin und in den beigefügten Ansprüchen verwendet, die Singularformen „ein/e/r/s“ und „der/die/das“ die Mehrzahl enthalten, sofern der Kontext nicht eindeutig etwas anderes vorschreibt.

[0034] Sofern nicht anders angegeben, ist der Begriff „mindestens“ vor einer Reihe von Elementen so zu verstehen, dass er sich auf jedes Element der Reihe bezieht. Fachleute werden viele Äquivalente zu den hier beschriebenen spezifischen Ausführungsformen der Erfindung erkennen oder in der Lage sein, diese unter Verwendung von lediglich Routineexperimenten zu ermitteln. Solche Äquivalente sollen von der Erfindung umfasst sein.

[0035] In dieser Beschreibung und den folgenden Ansprüchen wird, sofern der Kontext nichts anderes erfordert, das Wort „umfassen“ und Variationen wie „umfasst“ und „umfassend“ so verstanden, dass sie die Einbeziehung einer angegebenen Ganzzahl oder eines Schritts oder einer Gruppe von Ganzzahlen oder Schritte implizieren, aber nicht den Ausschluss einer anderen Ganzzahl oder eines Schritts oder einer Gruppe von Ganzzahlen oder Schritten. Wenn hierin der Begriff „umfassend“ verwendet wird, kann er durch den Begriff „enthaltend“ oder „einschließlich“ ersetzt werden, oder manchmal, wenn er hier verwendet wird, mit dem Begriff „haben“.

[0036] Der hier verwendete Begriff „bestehend aus“ schließt alle Elemente, Schritte oder Bestandteile aus, die nicht im Anspruchselement angegeben sind. Der hier verwendete Begriff „im Wesentlichen bestehend aus“ schließt Materialien oder Schritte nicht aus, die die grundlegenden und neuartigen Merkmale des Anspruchs nicht wesentlich beeinflussen. Jeder der vorgenannten Begriffe „umfassend“, „enthaltend“, „einschließend“ und „habend“, der hier im Zusammenhang mit einem Aspekt oder einer Ausführungsform der Erfindung verwendet wird, kann durch den Begriff „bestehend aus“ oder „im Wesentlichen bestehend aus“ ersetzt werden, um den Umfang der Offenbarung zu verändern.

[0037] Wie hierin verwendet, wird die Kunjunktion „und/oder“ zwischen mehreren rezitierten Elementen so verstanden, dass sie sowohl einzelne als auch kombinierte Optionen umfasst. Wenn beispielsweise zwei Elemente durch „und/oder“ verbunden sind, bezieht sich eine erste Option auf die Anwendbarkeit des ersten Elements ohne das zweite. Eine zweite Option bezieht sich auf die Anwendbarkeit des zweiten Elements ohne das erste. Eine dritte Option bezieht sich auf die Anwendbarkeit des ersten und des zweiten Elements zusammen. Jede dieser Optionen fällt unter die Bedeutung und erfüllt daher die Anforderungen des hier verwendeten Begriffs „und/oder“. Es wird auch verstanden, dass die gleichzeitige Anwendbarkeit von mehr als einer der Optionen unter die Bedeutung fällt und daher die Anforderung des Begriffs „und/oder“ erfüllt.

[0038] Wie hierin verwendet, bedeutet „Subjekt“ oder „Proband“ jedes Tier, vorzugsweise ein Säugetier, am meisten bevorzugt ein Mensch, das mit einer hier beschriebenen Methode behandelt wird oder wurde. Im Zusammenhang mit der Erfindung ist das Subjekt ein Mensch. Der Begriff „Säugetier“, wie er hier verwendet wird, umfasst jedes Säugetier. Beispiele für Säugetiere umfassen, ohne darauf beschränkt zu sein, Kühe, Pferde, Schafe, Schweine, Katzen, Hunde, Mäuse, Ratten, Kaninchen, Meerschweinchen, nichtmenschliche Primaten (NHPs) wie Affen, Menschen usw. bevorzugter ein Mensch.

[0039] Wie hierin verwendet, bezieht sich der Begriff „in Kombination“ im Zusammenhang mit der Verabreichung von zwei oder mehr Therapien an einen Patienten auf die Verwendung von mehr als einer Therapie. Die Verwendung des Begriffs „in Kombination“ schränkt die Reihenfolge, in der Therapien an ein Subjekt verabreicht werden, nicht ein. Zum Beispiel kann eine erste Therapie (z.B. eine hierin beschriebene Zusammensetzung) vor (z.B. 5 Minuten, 15 Minuten, 30 Minuten, 45 Minuten, 1 Stunde, 2 Stunden, 4 Stunden, 6 Stunden, 12 Stunden, 16 Stunden, 24 Stunden, 48 Stunden, 72 Stunden, 96 Stunden, 1 Woche, 2 Wochen, 3 Wochen, 4 Wochen, 5 Wochen, 6 Wochen, 8 Wochen oder 12 Wochen vorher), gleichzeitig mit oder nach (z.B. 5 Minuten, 15 Minuten, 30 Minuten, 45 Minuten, 1 Stunde, 2 Stunden, 4 Stunden, 6 Stunden, 12 Stunden, 16 Stunden, 24 Stunden, 48 Stunden, 72 Stunden, 96 Stunden, 1 Woche, 2 Wochen, 3 Wochen, 4 Wochen, 5 Wochen, 6 Wochen, 8 Wochen oder 12 Wochen nach) der Verabreichung einer zweiten Therapie an einen Patienten verabreicht werden.

[0040] Der hier verwendete Begriff „Anti-IL-12-Antikörper“, „Anti-IL-23-Antikörper“, „Anti-IL-12/23p40-Antikörper“ oder „IL-12/23p40-Antikörper“ bezieht sich auf einen monoklonalen Antikörper (mAb) oder ein antigenbindendes Fragment davon, der/das die 40 kDa (p40)-Untereinheit bindet, die von den Zytokinen Interleukin-12 und Interleukin-23 (IL-12/23p40) gemeinsam genutzt wird. Der Antikörper kann mindestens eine der IL-12/23-Aktivitäten oder -Funktionen beeinflussen, wie z.B., aber nicht beschränkt auf, die RNA-, DNA- oder Proteinsynthese, die IL-12/23-Freisetzung, die IL-12/23-Rezeptorsignalisierung, die IL-12/23-Membranspaltung, die IL-12/23-Aktivität, die IL-12/23-Produktion und/oder -Synthese.

[0041] Der Begriff „Antikörper“ soll ferner Antikörper, Verdauungsfragmente, bestimmte Teile und Varianten davon umfassen, einschließlich Antikörpermimetika oder Teile von Antikörpern, die die Struktur und/oder Funktion eines Antikörpers oder eines bestimmten Fragments oder Teils davon nachahmen, einschließlich einkettiger Antikörper und Fragmente davon. Zu den funktionellen Fragmenten gehören antigenbindende Fragmente, die an ein Säugetier-IL-12/23 binden. Zum Beispiel Antikörperfragmente, die an IL-12/23 oder Teile davon binden können, einschließlich, aber nicht beschränkt auf Fab (z.B. durch Papain-Verdauung), Fab' (z.B. durch Pepsin-Verdauung und teilweise Reduktion) und $F(ab')_2$ (z.B. durch Pepsin-Verdauung), facb (z.B. durch Plasminverdau), pFc' (z.B. durch Pepsin- oder Plasminverdau), Fd (z.B. durch Pepsinverdau, teilweise Reduktion und Reaggregation), Fv- oder scFv-Fragmente (z.B. durch molekularbiologische Verfahren) (siehe z.B. Colligan, Immunology, supra).

[0042] Solche Fragmente können durch enzymatische Spaltung, synthetische oder rekombinante Techniken hergestellt werden, wie sie in der Fachwelt bekannt sind und/oder wie hier beschrieben. Antikörper können auch in einer Vielzahl von verkürzten Formen hergestellt werden, indem Antikörpergene verwendet werden, in die ein oder mehrere Stoppcodons stromaufwärts der natürlichen Stoppstelle eingeführt wurden. So kann beispielsweise ein Kombinationsgen, das für einen Teil der schweren $F(ab')_2$-Kette kodiert, so gestaltet werden, dass es DNA-Sequenzen enthält, die für die C_H1-Domäne und/oder die Scharnierregion der schweren Kette kodieren. Die verschiedenen Teile von Antikörpern können mit konventionellen Techniken chemisch miteinander verbunden oder mit Hilfe gentechnischer Verfahren als zusammenhängendes Protein hergestellt werden.

[0043] Der hier verwendete Begriff „menschlicher Antikörper“ bezieht sich auf einen Antikörper, bei dem im Wesentlichen jeder Teil des Proteins (z.B. CDR, Gerüst, C_L, C_H-Domänen (z.B. C_H1, C_H2, C_H3), Scharnier (V_L, V_H)) beim Menschen im Wesentlichen nicht immunogen ist, mit nur geringfügigen Sequenzänderungen oder -abweichungen. Ein „menschlicher Antikörper“ kann auch ein Antikörper sein, der von menschlichen Keimbahn-Immunglobulin-Sequenzen abgeleitet ist oder diesen nahe kommt. Menschliche Antikörper können Aminosäurereste enthalten, die nicht von den Keimbahn-Immunglobulinsequenzen kodiert werden (z.B. Mutationen, die durch zufällige oder ortsspezifische Mutagenese in vitro oder durch somatische Mutation in vivo eingeführt wurden). Häufig bedeutet dies, dass der menschliche Antikörper beim Menschen im Wesentlichen nicht immunogen ist. Menschliche Antikörper wurden auf der Grundlage ihrer Ähnlichkeiten in der Aminosäuresequenz in verschiedene Gruppen eingeteilt. Dementsprechend kann mit Hilfe einer Sequenzähnlichkeitssuche ein Antikörper mit einer ähnlichen linearen Sequenz als Vorlage zur Herstellung eines menschlichen Antikörpers ausgewählt werden. Ebenso bezeichnen Antikörper gegen Primaten (Affen, Paviane, Schimpansen usw.), Nagetiere (Mäuse, Ratten, Kaninchen, Meerschweinchen, Hamster usw.) und andere Säugetiere solche art-, subgenus-, genus-, subfamily- und familienspezifischen Antikörper. Darüber hinaus können chimäre Antikörper jede beliebige Kombination der oben genannten Eigenschaften aufweisen. Solche Änderungen oder Variationen können und sollten die Immunogenität beim Menschen oder bei anderen Spezies im Vergleich zu nicht modifizierten Antikörpern beibehalten oder verringern. Ein humaner Antikörper unterscheidet sich also von einem chimären oder humanisierten Antikörper.

[0044] Es wird darauf hingewiesen, dass ein menschlicher Antikörper von einem nicht-menschlichen Tier oder einer prokaryotischen oder eukaryotischen Zelle produziert werden kann, die in der Lage ist, funktionell umstrukturierte menschliche Immunglobulin-Gene (z.B. für die schwere Kette und/oder die leichte Kette) zu exprimieren. Wenn es sich bei einem menschlichen Antikörper um einen Einzelketten-Antikörper handelt, kann er außerdem ein Linker-Peptid enthalten, das in nativen menschlichen Antikörpern nicht vorkommt. Ein Fv kann beispielsweise ein Linker-Peptid, wie zwei bis etwa acht Glycin- oder andere Aminosäurereste, umfassen, das die variable Region der schweren Kette und die variable Region der leichten Kette verbindet. Es wird davon ausgegangen, dass solche Linker-Peptide menschlichen Ursprungs sind.

[0045] Anti-IL-12/23p40-Antikörper (auch als IL-12/23p40-Antikörper bezeichnet) (oder Antikörper gegen IL-23), die in den hierin beschriebenen Verfahren und Zusammensetzungen nützlich sind, können optional durch eine hohe Affinitätsbindung an IL-12/23p40 gekennzeichnet sein, optional und vorzugsweise mit geringer Toxizität. Insbesondere ist ein Antikörper, ein spezifiziertes Fragment oder eine Variante, bei dem bzw. der die einzelnen Komponenten, wie die variable Region, die konstante Region und das Gerüst, einzeln und/oder gemeinsam, gegebenenfalls und vorzugsweise eine geringe Immunogenität aufweisen, für die hier beschriebenen Verfahren und Zusammensetzungen nützlich. Die Antikörper, die verwendet werden können, sind optional dadurch gekennzeichnet, dass sie in der Lage sind, Subjekte über längere Zeiträume mit messbarer Linderung der Symptome und geringer und/oder akzeptabler Toxizität zu behandeln. Eine geringe oder akzeptable Immunogenität und/oder hohe Affinität sowie andere geeignete Eigenschaften können zu den erzielten therapeutischen Ergebnissen beitragen. „Geringe Immunogenität“ wird hier definiert als das Hervorrufen signifikanter HAHA-, HACA- oder HAMA-Reaktionen bei weniger als etwa 75 %, vorzugsweise weniger als etwa 50 % der behandelten Subjekten und/oder das Hervorrufen niedriger Titer bei den behandelten Subjekten (weniger als etwa 300, vorzugsweise weniger als etwa 100, gemessen mit einem Doppelantigen-Enzymimmunoassay) (Elliott et al., Lancet 344:1125-1127 (1994)). „Geringe Immunogenität“ kann auch definiert werden als das Auftreten titrierbarer Spiegel von Antikörpern gegen den Anti-IL-12-Antikörper bei Subjekten, die mit dem Anti-IL-12-Antikörper behandelt werden, bei weniger als 25 % der behandelten Subjekte, vorzugsweise bei weniger als 10 % der Subjekte, die mit der empfohlenen Dosis für den empfohlenen Therapieverlauf während des Behandlungszeitraums behandelt werden.

[0046] Die hier im Zusammenhang mit einer Dosis, einem Dosierungsschema, einer Behandlung oder einer Methode verwendeten Begriffe „klinisch nachgewiesene Wirksamkeit“ und „klinisch nachgewiesene Wirksamkeit“ beziehen sich auf die Wirksamkeit einer bestimmten Dosis, eines Dosierungs- oder Behandlungsschemas. Die Wirksamkeit kann anhand der Veränderung des Krankheitsverlaufs als Reaktion auf ein Mittel der vorliegenden Erfindung gemessen werden. Beispielsweise wird ein Anti-IL12/23p40 der vorliegenden Erfindung (z.B. Ustekinumab) einem Subjekt in einer Menge und über einen Zeitraum verabreicht, die ausreichen, um eine Verbesserung, vorzugsweise eine anhaltende Verbesserung, bei mindestens einem Indikator zu bewirken, der den Schweregrad der zu behandelnden Erkrankung widerspiegelt. Verschiedene Indikatoren, die das Ausmaß der Krankheit, des Leidens oder des Zustands des Subjekts widerspiegeln, können bewertet werden, um festzustellen, ob die Menge und der Zeitpunkt der Behandlung ausreichend sind. Zu diesen Indikatoren gehören beispielsweise klinisch anerkannte Indikatoren für den Schweregrad einer Krankheit, Symptome oder Erscheinungsformen der betreffenden Störung. Der Grad der Verbesserung wird in der Regel von einem Arzt festgestellt, der diese Feststellung auf der Grundlage von Anzeichen, Symptomen, Biopsien oder anderen Testergebnissen treffen und auch Fragebögen verwenden kann, die dem Subjekt ausgehändigt werden, wie beispielsweise Fragebögen zur Lebensqualität, die für eine bestimmte Krankheit entwickelt wurden. So kann beispielsweise ein Anti-IL12/23p40- oder Anti-IL23-Antikörper verabreicht werden, um eine Verbesserung des Zustands eines Subjekts im Zusammenhang mit Colitis ulcerosa zu erreichen.

[0047] Eine Besserung kann durch eine Verbesserung eines Indexes der Krankheitsaktivität, durch eine Verbesserung der klinischen Symptome oder durch ein anderes Maß der Krankheitsaktivität angezeigt werden. Ein solcher Krankheitsindex ist der Mayo-Score für die Colitis ulcerosa. Der Mayo-Score ist ein etablierter, validierter Krankheitsaktivitätsindex für leichte, mittelschwere und schwere Colitis ulcerosa (UC), der als Summe der vier Unterpunkte Stuhlhäufigkeit, rektale Blutungen, Endoskopiebefunde und ärztliche Globalbeurteilung (PGA) berechnet wird und von 0-12 reicht. Ein Wert von 3 bis 5 Punkten weist auf eine leicht aktive Erkrankung hin, ein Wert von 6 bis 10 Punkten auf eine mäßig aktive Erkrankung und ein Wert von 11 bis 12 Punkten auf eine schwere Erkrankung. Der partielle Mayo-Score, d.h. der Mayo-Score ohne den Endoskopie-Teilscore, wird als Summe der Subscores für Stuhlhäufigkeit, rektale Blutungen und die Gesamtbeurteilung durch den Arzt berechnet und reicht von 0 bis 9. Der modifizierte Mayo-Score, d.h. der Mayo-Score ohne den PGA-Teilscore, wird als Summe der Subscores für Stuhlhäufigkeit, rektale Blutungen und Endoskopie berechnet und reicht von 0 bis 9. Andere Krankheitsaktivitätsindizes für UC sind beispielsweise der Ulcerative Colitis Endoscopic Index of Severity (UCEIS) und die Bristol Stool Form Scale (BSFS). Der UCEIS-Score bie-

tet eine Gesamtbeurteilung des endoskopischen Schweregrads der UC auf der Grundlage von Schleimhautgefäßmustern, Blutungen und Ulzerationen (Travis et al., Gut. 61:535-542 (2012)). Die Punktzahl reicht von 3 bis 11, wobei eine höhere Punktzahl eine schwerere Erkrankung bei der Endoskopie anzeigt. Mit dem BSFS-Score wird die Form (oder Konsistenz) des menschlichen Stuhls in 7 Kategorien eingeteilt (Lewis und Heaton, Scand J Gastroenterol. 32(9):920-924 (1997)).

[0048] Der Begriff „klinisches Ansprechen“, wie er hier im Zusammenhang mit dem Ansprechen eines Subjekts auf die Verabreichung des Arzneimittels verwendet wird, bezieht sich auf eine Abnahme des Mayo-Scores um ≥30% und ≥3 Punkte gegenüber dem Ausgangswert, wobei entweder eine Abnahme des rektalen Blutungs-Subscores ≥1 oder ein rektaler Blutungs-Subscore von 0 oder 1 gegenüber dem Ausgangswert vorliegt.

[0049] Der Begriff „klinisch erwiesen sicher“ bezieht sich in Bezug auf eine Dosis, ein Dosierungsschema, eine Behandlung oder ein Verfahren mit dem Anti-IL-12/IL-23p40-Antikörper der vorliegenden Erfindung (z.B. Ustekinumab) auf ein günstiges Risiko-Nutzen-Verhältnis mit einer akzeptablen Häufigkeit und/oder einem akzeptablen Schweregrad von behandlungsbedingten unerwünschten Ereignissen (als AEs oder TEAEs bezeichnet) im Vergleich zur Standardbehandlung oder zu einem anderen Komparator. Wie hierin verwendet, bedeuten „unerwünschtes Ereignis“, „behandlungsbedingtes unerwünschtes Ereignis“ und „unerwünschte Reaktion“ jede Schädigung, jedes ungünstige, unbeabsichtigte oder unerwünschte Zeichen oder Ergebnis, das mit der Verabreichung einer pharmazeutischen Zusammensetzung oder eines Therapeutikums zusammenhängt oder dadurch verursacht wird. Es handelt sich um ein unerwünschtes medizinisches Ereignis bei einem Patienten, dem ein Arzneimittel verabreicht wurde. Abnormale Werte oder Beobachtungen werden jedoch nicht als unerwünschte Ereignisse gemeldet, es sei denn, der Prüfer hält sie für klinisch bedeutsam. Wenn hier von einem unerwünschten Ereignis die Rede ist, bedeutet „klinisch offensichtlich“ klinisch signifikant, wie es von einem Arzt oder einem Prüfer unter Anwendung von Standards festgestellt wird, die für den Fachmann akzeptabel sind. Wenn der Schaden oder das unerwünschte Ergebnis der unerwünschten Ereignisse einen solchen Schweregrad erreicht, kann eine Zulassungsbehörde die pharmazeutische Zusammensetzung oder das Therapeutikum als unannehmbar für die vorgeschlagene Verwendung einstufen. Insbesondere bezieht sich „sicher“ im Zusammenhang mit einer Dosis, einem Dosierungsschema oder einer Behandlung mit einem Anti-IL12/23p40-Antikörper der vorliegenden Erfindung auf eine annehmbare Häufigkeit und/oder einen annehmbaren Schweregrad von unerwünschten Ereignissen im Zusammenhang mit der Verabreichung des Antikörpers, wenn eine Verursachung durch die Verwendung des Anti-IL12/23p40-Antikörpers für möglich, wahrscheinlich oder sehr wahrscheinlich gehalten wird.

[0050] Sofern nicht anders angegeben, bedeutet der Begriff „klinisch bewiesen“ (der unabhängig oder in Abwandlung der Begriffe „sicher“ und/oder „wirksam“ verwendet wird), dass der Nachweis durch eine klinische Studie erbracht wurde, die den Zulassungsstandards der US-amerikanischen Food and Drug Administration, der EMEA oder einer entsprechenden nationalen Regulierungsbehörde entspricht. Bei der klinischen Studie kann es sich beispielsweise um eine ausreichend große, randomisierte, doppelt verblindete Studie handeln, die dazu dient, die Wirkung des Arzneimittels klinisch nachzuweisen.

[0051] Die hier verwendete Dosierungsmenge eines Anti-IL-12/IL-23p40-Antikörpers in „mg/kg“ bezieht sich auf die Menge des Anti-IL-12/IL-23p40-Antikörpers in Milligramm pro Kilogramm des Körpergewichts einer Person, der der Antikörper verabreicht wird.

Antikörper der vorliegenden Erfindung - Herstellung und Erzeugung

[0052] Mindestens ein Anti-IL-12/23p40 (oder Anti-IL-23), das in dem Verfahren der vorliegenden Erfindung verwendet wird, kann wahlweise durch eine Zelllinie, eine gemischte Zelllinie, eine immortalisierte Zelle oder eine klonale Population immortalisierter Zellen hergestellt werden, wie es in der Technik bekannt ist. Siehe z.B. Ausubel u. a., Hrsg., Current Protocols in Molecular Biology, John Wiley & Sons, Inc., NY, NY (1987-2001); Sambrook u. a., Molecular Cloning: A Laboratory Manual, 2nd Edition, Cold Spring Harbor, NY (1989); Harlow und Lane, Antibodies, a Laboratory Manual, Cold Spring Harbor, NY (1989); Colligan, et al., eds., Current Protocols in Immunology, John Wiley & Sons, Inc., NY (1994-2001); Colligan et al., Current Protocols in Protein Science, John Wiley & Sons, NY, NY, (1997-2001).

[0053] Menschliche Antikörper, die für menschliche IL-12/23p40- oder IL-23-Proteine oder Fragmente davon spezifisch sind, können gegen ein geeignetes immunogenes Antigen gezüchtet werden, wie z.B. ein isoliertes IL-12/23p40-Protein, IL-23-Protein und/oder einen Teil davon (einschließlich synthetischer Moleküle, wie z.B. synthetische Peptide). Andere spezifische oder allgemeine Säugetier-Antikörper können auf ähnliche

Weise gezüchtet werden. Die Herstellung von immunogenen Antigenen und die Produktion von monoklonalen Antikörpern kann mit jeder geeigneten Technik im Sinne der vorliegenden Offenbarung durchgeführt werden.

[0054] Bei einem Ansatz wird ein Hybridom hergestellt, indem eine geeignete unsterbliche Zelllinie (z.B. eine Myelom-Zelllinie, wie z.B., aber nicht beschränkt auf, Sp2/0, Sp2/0-AG14, NSO, NS1, NS2, AE-1, L.5, L243, P3X63Ag8.653, Sp2 SA3, Sp2 MAI, Sp2 SS1, Sp2 SA5, U937, MLA 144, ACT IV, MOLT4, DA-1, JURKAT, WEHI, K-562, COS, RAJI, NIH 3T3, HL-60, MLA 144, NAMALWA, NEURO 2A, oder dergleichen, oder Heteromylome, Fusionsprodukte davon, oder jede davon abgeleitete Zelle oder Fusionszelle, oder jede andere geeignete Zelllinie, wie sie in der Technik bekannt ist) (siehe z.B. www.atcc.org, www.lifetech.com., und dergleichen), mit Antikörper produzierenden Zellen, wie z.B. isolierten oder klonierten Milz-, peripheren Blut-, Lymph-, Mandel- oder anderen Immun- oder B-Zellen enthaltenden Zellen oder anderen Zellen, die schwere oder leichte Ketten, konstante oder variable oder Gerüst- oder CDR-Sequenzen exprimieren, entweder als endogene oder heterologe Nukleinsäure, als rekombinante oder endogene, virale, bakterielle, Algen-, prokaryotische, Amphibien- , Insekten-, Reptilien-, Fisch-, Säugetier-, Nagetier-, Pferde-, Schaf-, Ziegen-, Primaten-, eukaryotische, genomische DNA, cDNA, rDNA, mitochondriale DNA oder RNA, Chloroplasten-DNA oder -RNA, hnRNA, mRNA, tRNA, einzel-, doppel- oder dreisträngig, hybridisiert, und dergleichen oder jede Kombination davon. Siehe z.B. Ausubel, oben, und Colligan, Immunologie, oben, Kapitel 2.

[0055] Antikörper produzierende Zellen können auch aus dem peripheren Blut oder, vorzugsweise, aus der Milz oder den Lymphknoten von Menschen oder anderen geeigneten Tieren gewonnen werden, die mit dem betreffenden Antigen immunisiert wurden. Jede andere geeignete Wirtszelle kann auch zur Expression heterologer oder endogener Nukleinsäure verwendet werden, die für einen Antikörper, ein bestimmtes Fragment oder eine Variante davon im Sinne der vorliegenden Erfindung kodiert. Die fusionierten Zellen (Hybridome) oder rekombinanten Zellen können unter Verwendung selektiver Kulturbedingungen oder anderer geeigneter bekannter Methoden isoliert und durch limitierende Verdünnung oder Zellsortierung oder andere bekannte Methoden geklont werden. Zellen, die Antikörper mit der gewünschten Spezifität produzieren, können durch einen geeigneten Test (z.B. ELISA) ausgewählt werden.

[0056] Es können auch andere geeignete Methoden zur Herstellung oder Isolierung von Antikörpern mit der erforderlichen Spezifität verwendet werden, einschließlich, aber nicht beschränkt auf Methoden, die rekombinante Antikörper aus einer Peptid- oder Proteinbibliothek auswählen (z.B., aber nicht beschränkt auf eine Bakteriophagen-, Ribosomen-, Oligonukleotid-, RNA-, cDNA- oder ähnliche Display-Bibliothek; z.B., erhältlich bei Cambridge antibody Technologies, Cambridgeshire, UK; MorphoSys, Martinsreid/Planegg, DE; Biovation, Aberdeen, Schottland, UK; BioInvent, Lund, Schweden; Dyax Corp., Enzon, Affymax/Biosite; Xoma, Berkeley, CA; Ixsys. Siehe z.B. EP 368,684, WO92/001047; WO93/006213; WO93/011236; WO92/020791; WO93/019172; US 5,962,255; WO95/001438; WO95/015388; WO98/001757; (CAT/MRC); WO90/14443; WO90/14424; WO90/14430; WO94/018219; WO92/18619; WO96/07754; (Scripps); WO96/13583, WO97/08320 (MorphoSys); WO95/16027 (BioInvent); WO88/06630; WO90/3809 (Dyax); US 4,704,692 (Enzon); WO91/017271 (Affymax); WO89/06283; EP 371 998; EP 550 400; (Xoma); EP 229 046; WO92/006204 (Ixsys); oder stochastisch erzeugte Peptide oder Proteine - US 5723323, 5763192, 5814476, 5817483, 5824514, 5976862, WO 86/05803, EP 590 689 (Ixsys, Vorgänger von Applied Molecular Evolution (AME))) oder die auf der Immunisierung von transgenen Tieren beruhen (z.B. SCID-Mäuse, Nguyen et al., Microbiol. Immunol. 41:901-907 (1997); Sandhu et al., Crit. Rev. Biotechnol. 16:95-118 (1996); Eren et al., Immunol. 93:154-161 (1998)), die in der Lage sind, ein Repertoire an menschlichen Antikörpern zu produzieren, wie sie in der Fachwelt bekannt sind und/oder wie hierin beschrieben. Zu diesen Techniken gehört unter anderem das Ribosomen-Display(Hanes et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 94:4937-4942 (Can 1997); Hanes et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 95:14130-14135 (Nov. 1998)); Technologien zur Herstellung von Einzelzell-Antikörpern (z.B. die Methode der ausgewählten Lymphozyten-Antikörper („selected lymphocyte antibody method“, „SLAM“) (US Pat. Nr. 5,627,052, Wen et al., J. Immunol. 17:887-892 (1987); Babcook et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA 93:7843-7848 (1996)); Gel-Mikrotropfen und Durchflusszytometrie(Powell et al., Biotechnol. 8:333-337 (1990); One Cell Systems, Cambridge, MA; Gray et al., J. Imm. Meth. 182:155-163 (1995); Kenny et al., Bio/Technol. 13:787-790 (1995)); B-Zell-Selektion (Steenbakkers et al., Molec. Biol. Reports 19: 125-134 (1994); Jonak et al., Progress Biotech, Vol. 5, In Vitro Immunization in Hybridoma Technology, Borrebaeck, ed., Elsevier Science Publishers B.V., Amsterdam, Niederlande (1988)).

[0057] Methoden zur Entwicklung oder Humanisierung von nicht-menschlichen oder menschlichen Antikörpern können ebenfalls verwendet werden und sind in der Fachwelt gut bekannt. Im Allgemeinen enthält ein humanisierter oder gentechnisch hergestellter Antikörper einen oder mehrere Aminosäurereste aus einer nicht-menschlichen Quelle, wie z.B. Maus, Ratte, Kaninchen, nichtmenschliche Primaten oder andere Säuge-

tiere, ohne darauf beschränkt zu sein. Diese nichtmenschlichen Aminosäurereste werden durch Reste ersetzt, die häufig als „Import“-Reste bezeichnet werden und in der Regel von einer „Import“-Variablen, Konstante oder einer anderen Domäne einer bekannten menschlichen Sequenz stammen.

[0058] Es sind bekannte menschliche Ig-Sequenzen bekannt, z.B.

www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi; www.ncbi.nih.gov/igblast;

www.atcc.org/phage/hdb.html; www.mrc-cpe.cam.ac.uk/ALIGNMENTS. php;

www.kabatdatabase.com/top.html; ftp.ncbi.nih.gov/repository/kabat; www.sciquest.com;

www.abcam.com; www.antibodyresource.com/onlinecomp.html;

www.public.iastate.edu/~pedro/research_tools.html;

www.whfreeman.com/immunology/CH05/kuby05.html;

www.hhmi.org/grants/lectures/1996/vlab;www.path.cam.ac.uk/~mrc7/mikeimages.html; mcb.harvard.e-edu/BioLinks/Immunologie.html; www.immunologylink.com; pathbox.wustl.edu/-hcenter/index.html; www.appliedbiosystems.com;

www.nal.usda.gov/awic/pubs/antibody;www.m.ehime-u.ac.jp/~yasuhito/Elisa.html;

www.biodesign.com; www.cancerresearchuk.org; www.biotech.ufl.edu; www.isac-net.org; baserv.u-uci.kun.nl/~jraats/links1.html; www.recab.uni-hd.de/immuno.bme.nwu.edu; www.mrc-cpe.cam.ac.uk; www.ibt.unam.mx/vir//_mice.html; http://www.bioinf.org.uk/abs; antibody.bath.ac.uk; www.unizh.ch; www.cryst.bbk.ac.uk/-ubcg07s;

wwwnimr.mrc.ac.uk/CC/ccaewg/ccaewg.html;

www.path.cam.ac.uk/-mrc7/humanisierung/TAHHP.html;

www.ibt.unam.mx/vir/structure/stat_aim.html; www.biosci.missouri.edu/smithgp/index.html;

www.jerini.de; Kabat et al., Sequences of Proteins of Immunological Interest, U.S. Dept. Health (1983)

[0059] Solche importierten Sequenzen können verwendet werden, um die Immunogenität zu verringern oder die Bindung, die Affinität, die On-Rate, die Off-Rate, die Avidität, die Spezifität, die Halbwertszeit oder jedes andere geeignete Merkmal zu verringern, zu verstärken oder zu modifizieren, wie es in der Wissenschaft bekannt ist. Im Allgemeinen sind die CDR-Reste direkt und am stärksten an der Beeinflussung der Antigenbindung beteiligt. Dementsprechend werden ein Teil oder die Gesamtheit der nichtmenschlichen oder menschlichen CDR-Sequenzen beibehalten, während die nichtmenschlichen Sequenzen der variablen und konstanten Regionen durch menschliche oder andere Aminosäuren ersetzt werden können.

[0060] Bei den Antikörpern kann es sich auch um humanisierte oder menschliche Antikörper handeln, bei denen eine hohe Affinität für das Antigen und andere günstige biologische Eigenschaften erhalten bleiben. Um dieses Ziel zu erreichen, können humanisierte (oder menschliche) Antikörper optional durch einen Prozess der Analyse der elterlichen Sequenzen und verschiedener konzeptioneller humanisierter Produkte unter Verwendung dreidimensionaler Modelle der elterlichen und humanisierten Sequenzen hergestellt werden. Dreidimensionale Immunglobulinmodelle sind allgemein verfügbar und dem Fachmann bekannt. Es stehen Computerprogramme zur Verfügung, die wahrscheinliche dreidimensionale Konformationsstrukturen ausgewählter Immunglobulin-Kandidaten-Sequenzen veranschaulichen und darstellen. Die Untersuchung dieser Anzeigen ermöglicht eine Analyse der wahrscheinlichen Rolle der Reste für die Funktion der Immunglobulin-Kandidaten-Sequenz, d.h. die Analyse der Reste, die die Fähigkeit des Immunglobulin-Kandidaten zur Bindung seines Antigens beeinflussen. Auf diese Weise können Gerüst (FR) Reste aus den Konsens- und Importsequenzen ausgewählt und kombiniert werden, so dass die gewünschte Antikörpereigenschaft, z.B. eine erhöhte Affinität für das/die Zielantigen(e), erreicht wird.

[0061] Darüber hinaus kann ein humaner Anti-IL-12/23p40 (oder Anti-IL-23) spezifischer Antikörper ein humanes Keimbahn-Leichtkettengerüst umfassen. In besonderen Ausführungsformen kann die Keimbahnsequenz der leichten Kette aus menschlichen VK-Sequenzen ausgewählt werden, einschließlich, aber nicht beschränkt auf A1, A10, A11, A14, A17, A18, A19, A2, A20, A23, A26, A27, A3, A30, A5, A7, B2, B3, L1, L10, L11, L12, L14, L15, L16, L18, L19, L2, L20, L22, L23, L24, L25, L4/18a, L5, L6, L8, L9, O1, O11, O12, O14, O18, O2, O4 und O8. In bestimmten Fällen ist diese leichte Kette des menschlichen Keimbahngerüsts ausgewählt aus 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 und V5-6.

[0062] Ein humaner Anti-IL-12/23p40 (oder Anti-IL-23) spezifischer Antikörper kann ein humanes Keimbahngerüst der schweren Kette umfassen. In besonderen Fällen ist diese schwere Kette der menschlichen Keimbahn ausgewählt aus 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 und VH7-81.

[0063] In besonderen Fällen umfasst die variable Region der leichten Kette und/oder die variable Region der schweren Kette eine Gerüstregion oder zumindest einen Teil einer Gerüstregion (z.B. mit 2 oder 3 Unterregionen wie FR2 und FR3). In bestimmten Fällen ist zumindest FRL1, FRL2, FRL3 oder FRL4 vollständig menschlich. In anderen Fällen ist zumindest FRH1, FRH2, FRH3 oder FRH4 vollständig menschlich. In einigen Fällen ist zumindest FRL1, FRL2, FRL3 oder FRL4 eine Keimbahnsequenz (z.B. menschliche Keimbahn) oder umfasst menschliche Konsensussequenzen für das jeweilige Gerüst (die in den oben beschriebenen Quellen für bekannte menschliche Ig-Sequenzen leicht erhältlich sind). In anderen Fällen ist mindestens FRH1, FRH2, FRH3 oder FRH4 eine Keimbahnsequenz (z.B. die menschliche Keimbahn) oder umfasst menschliche Konsensussequenzen für das jeweilige Gerüst. In bevorzugten Fällen ist die Gerüstregion eine vollständig menschliche Gerüstregion.

[0064] Die Humanisierung oder das Engineering von Antikörpern kann mit jeder bekannten Methode durchgeführt werden, wie z.B., aber nicht beschränkt auf die in Winter (Jones et al., Nature 321:522 (1986); Riechmann et al., Nature 332:323 (1988); Verhoeyen et al., Science 239:1534 (1988)), Sims et al., J. Immunol. 151: 2296 (1993); Chothia und Lesk, J. Mol. Biol. 196:901 (1987), Carter et al., Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 89:4285 (1992); Presta et al., J. Immunol. 151:2623 (1993), US Patent Nos: 5723323, 5976862, 5824514, 5817483, 5814476, 5763192, 5723323, 5,766886, 5714352, 6204023, 6180370, 5693762, 5530101, 5585089, 5225539; 4816567, WO99/006834, WO97/020032, WO92/011272, WO92/003461, WO94/018219, WO90/005144, WO92/001047, WO93/006213, WO90/14443, WO90/14424, WO90/14430, EP 229246 beschriebenen.

[0065] In bestimmten Ausführungsformen umfasst der Antikörper eine veränderte (z.B. mutierte) Fc-Region. In einigen Ausführungsformen wurde beispielsweise die Fc-Region verändert, um die Effektorfunktionen des Antikörpers zu verringern oder zu verstärken. In einigen Ausführungsformen ist die Fc-Region ein Isotyp, ausgewählt aus IgM, IgA, IgG, IgE oder einem anderen Isotyp. Alternativ oder zusätzlich kann es sinnvoll sein, Aminosäuremodifikationen mit einer oder mehreren weiteren Aminosäuremodifikationen zu kombinieren, die die C1q-Bindung und/oder die komplementabhängige Zytotoxizitätsfunktion der Fc-Region eines IL-23-bindenden Moleküls verändern. Das Ausgangspolypeptid von besonderem Interesse kann eines sein, das an C1q bindet und komplementabhängige Zytotoxizität (CDC) aufweist. Polypeptide mit bereits vorhandener C1q-Bindungsaktivität, die gegebenenfalls auch die Fähigkeit haben, CDC zu vermitteln, können so modifiziert werden, dass eine oder beide dieser Aktivitäten verstärkt werden. Aminosäuremodifikationen, die C1q verändern und/oder seine komplementabhängige Zytotoxizitätsfunktion modifizieren, sind z.B. in WO0042072 beschrieben.

[0066] Wie oben dargelegt, kann eine Fc-Region des humanen Anti-IL-12/23p40- (oder Anti-IL-23-) spezifischen Antikörpers der vorliegenden Erfindung mit veränderter Effektorfunktion entworfen werden, z.B. durch Modifizierung der C1q-Bindung und/oder der FcyR-Bindung und dadurch Änderung der Aktivität der komplementabhängigen Zytotoxizität (CDC) und/oder der Aktivität der antikörperabhängigen zellvermittelten Zytotoxizität (ADCC). „Effektor-Funktionen“ sind für die Aktivierung oder Verminderung einer biologischen Aktivität (z.B. in einem Subjekt) verantwortlich.

[0067] Beispiele für Effektor-Funktionen sind unter anderem, aber nicht beschränkt auf: C1q-Bindung; CDC; Fc-Rezeptorbindung; ADCC; Phagozytose; Herunterregulieren von Zelloberflächenrezeptoren (z.B. B-Zell-Rezeptor; BCR) ect. Solche Effektor-Funktionen können erfordern, dass die Fc-Region mit einer Bindungsdomäne (z.B. einer variablen Domäne eines Antikörpers) kombiniert wird, und können mit Hilfe verschiedener Assays (z.B. Fc-Bindungstests, ADCC-Assays, CDC-Assays usw.) bewertet werden.

[0068] So kann beispielsweise eine Fc-Region-Variante des humanen Anti-IL-12/23p40 (oder Anti-IL-23)-Antikörpers mit verbesserter C1q-Bindung und verbesserter FcyRIII-Bindung erzeugt werden (z.B. mit verbesserter ADCC-Aktivität und verbesserter CDC-Aktivität). Alternativ kann eine Fc-Region mit verringerter

CDC-Aktivität und/oder verringerter ADCC-Aktivität hergestellt werden, wenn die Effektorfunktion reduziert oder abgeschaltet werden soll. In anderen Ausführungsformen kann nur eine dieser Aktivitäten erhöht und gegebenenfalls auch die andere Aktivität verringert werden (z.B. um eine Fc-Region-Variante mit verbesserter ADCC-Aktivität, aber verringerter CDC-Aktivität zu erzeugen und umgekehrt).

[0069] Fc-Mutationen können auch „introduced in engineer“ werden, um ihre Interaktion mit dem neonatalen Fc-Rezeptor (FcRn) zu verändern und ihre pharmakokinetischen Eigenschaften zu verbessern. Eine Reihe menschlicher Fc-Varianten mit verbesserter Bindung an den FcRn wurde beschrieben (Shields et al., (2001). Hochauflösende Kartierung der Bindungsstelle auf menschlichem IgG1 für FcγRI, FcγRII, FcγRIII und FcRn und Entwicklung von IgG1-Varianten mit verbesserter Bindung an den FcγR, J. Biol. Chem. 276:6591-6604).

[0070] Eine andere Art der Aminosäuresubstitution dient der Veränderung des Glykosylierungsmusters der Fc-Region des humanen Anti-IL-12/23p40 (oder Anti-IL-23) spezifischen Antikörpers. Die Glykosylierung einer Fc-Region ist in der Regel entweder N- oder O-verknüpft. Die N-Verknüpfung bezieht sich auf die Bindung des Kohlenhydratanteils an die Seitenkette eines Asparaginrestes. O-verknüpfte Glykosylierung bezieht sich auf die Bindung eines der Zucker N-Acylgalaktosamin, Galaktose oder Xylose an eine Hydroxyaminosäure, meist Serin oder Threonin, obwohl auch 5-Hydroxyprolin oder 5-Hydroxylysin verwendet werden können. Die Erkennungssequenzen für die enzymatische Bindung des Kohlenhydratanteils an die Peptidsequenzen der Asparaginseitenkette sind Asparagin-X-Serin und Asparagin-X-Threonin, wobei X eine beliebige Aminosäure außer Prolin ist. Somit schafft das Vorhandensein einer dieser Peptidsequenzen in einem Polypeptid eine potenzielle Glykosylierungsstelle.

[0071] Das Glykosylierungsmuster kann beispielsweise durch die Entfernung einer oder mehrerer Glykosylierungsstellen im Polypeptid und/oder das Hinzufügen einer oder mehrerer Glykosylierungsstellen, die im Polypeptid nicht vorhanden sind, verändert werden. Die Hinzufügung von Glykosylierungsstellen zur Fc-Region eines humanen IL-23-spezifischen Antikörpers erfolgt zweckmäßigerweise durch Veränderung der Aminosäuresequenz, so dass sie eine oder mehrere der oben beschriebenen Tripeptidsequenzen (für N-gebundene Glykosylierungsstellen) enthält. Eine beispielhafte Glykosylierungsvariante weist eine Aminosäuresubstitution des Restes Asn 297 der schweren Kette auf. Die Veränderung kann auch durch Hinzufügung oder Substitution eines oder mehrerer Serin- oder Threoninreste in der Sequenz des ursprünglichen Polypeptids (für O-gebundene Glykosylierungsstellen) erfolgen. Außerdem kann durch eine Änderung von Asn 297 in Ala eine der Glykosylierungsstellen entfernt werden.

[0072] In bestimmten Ausführungsformen wird der humane Anti-IL-12/23p40 (oder Anti-IL-23)-spezifische Antikörper der vorliegenden Erfindung in Zellen exprimiert, die Beta-(1,4)-N-Acetylglucosaminyltransferase III (GnT III) exprimieren, so dass GnT III GlcNAc an den humanen Anti-IL-12/23p40 (oder Anti-IL-23)-Antikörper anfügt. Methoden zur Herstellung von Antikörpern auf diese Weise sind in WO/9954342, WO/03011878, Patentveröffentlichung 20030003097A1, und Umanaet al. in Nature Biotechnology, 17:176-180, Feb. 1999, beschrieben.

[0073] Der humane Anti-IL-12/23p40 (oder Anti-IL-23)-Antikörper kann wahlweise auch durch Immunisierung eines transgenen Tieres (z.B. Maus, Ratte, Hamster, nichtmenschlicher Primat und dergleichen) erzeugt werden, das in der Lage ist, ein Repertoire an humanen Antikörpern zu produzieren, wie hierin beschrieben und/oder wie in der Fachwelt bekannt. Zellen, die einen humanen Anti-IL-12/23p40 (oder Anti-IL-23)-Antikörper produzieren, können aus solchen Tieren isoliert und mit geeigneten Methoden, wie den hier beschriebenen, immortalisiert werden.

[0074] Transgene Mäuse, die ein Repertoire an menschlichen Antikörpern produzieren können, die an menschliche Antigene binden, können durch bekannte Methoden hergestellt werden (z.B., aber nicht beschränkt auf, U.S. Pat. Nos: 5,770,428, 5,569,825, 5,545,806, 5,625,126, 5,625,825, 5,633,425, 5,661,016 und 5,789,650 ausgestellt auf Lonberg et al.; Jakobovits et al. WO 98/50433, Jakobovits et al. WO 98/24893, Lonberg et al. WO 98/24884, Lonberg et al. WO 97/13852, Lonberg et al. WO 94/25585, Kucherlapate et al. WO 96/34096, Kucherlapate et al. EP 0463 151 B1, Kucherlapate et al. EP 0710 719 A1, Surani et al. US. Pat. Nr. 5,545,807, Bruggemann et al. WO 90/04036, Bruggemann et al. EP 0438 474 B1, Lonberg et al. EP 0814 259 A2, Lonberg et al. GB 2 272 440 A, Lonberg et al. Nature 368:856-859 (1994), Taylor et al., Int. Immunol. 6(4)579-591 (1994), Green et al, Nature Genetics 7:13-21 (1994), Mendez et al., Nature Genetics 15:146-156 (1997), Taylor et al., Nucleic Acids Research 20(23):6287-6295 (1992), Tuaillon et al, Proc Natl Acad Sci USA 90(8)3720-3724 (1993), Lonberg et al., Int Rev Immunol 13(1):65-93 (1995) und Fishwald et al., Nat Biotechnol 14(7):845-851 (1996)). Im Allgemeinen enthalten diese Mäuse mindestens ein Transgen, das DNA von mindestens einem menschlichen Immunglobulin-Locus umfasst, der funktio-

nell umgestaltet ist oder der funktionellen Umgestaltung unterzogen werden kann. Die endogenen Immunglobulinloci in solchen Mäusen können gestört oder entfernt werden, um die Fähigkeit des Tieres zur Produktion von Antikörpern, die von endogenen Genen kodiert werden, zu eliminieren.

[0075] Das Screening von Antikörpern auf spezifische Bindung an ähnliche Proteine oder Fragmente kann bequem mit Peptid-Display-Bibliotheken durchgeführt werden. Bei dieser Methode werden große Peptidsammlungen auf einzelne Mitglieder mit der gewünschten Funktion oder Struktur untersucht. Das Antikörper-Screening von Peptid-Display-Bibliotheken ist in der Fachwelt gut bekannt. Die angezeigten Peptidsequenzen können zwischen 3 und 5000 oder mehr Aminosäuren lang sein, häufig zwischen 5 und 100 Aminosäuren und oft zwischen 8 und 25 Aminosäuren lang. Neben den direkten chemisch-synthetischen Methoden zur Erzeugung von Peptidbibliotheken sind mehrere rekombinante DNA-Methoden beschrieben worden. Bei einer Variante wird eine Peptidsequenz auf der Oberfläche eines Bakteriophagen oder einer Zelle angebracht. Jeder Bakteriophage oder jede Zelle enthält die Nukleotidsequenz, die für die jeweils angezeigte Peptidsequenz kodiert. Solche Verfahren sind in den PCT-Patentveröffentlichungen Nr. 91/17271, 91/18980, 91/19818 und 93/08278beschrieben.

[0076] Andere Systeme zur Erzeugung von Peptidbibliotheken weisen Aspekte sowohl der chemischen Invitro-Synthese als auch rekombinanter Methoden auf. Siehe PCT-Patentveröffentlichung Nr. 92/05258, 92/14843, und 96/19256. Siehe auch U.S. Patent Nr. 5,658,754; und 5,643,768. Peptid-Display-Bibliotheken, Vektoren und Screening-Kits sind im Handel erhältlich, z.B. bei Invitrogen (Carlsbad, CA) und Cambridge Antibody Technologies (Cambridgeshire, UK). Siehe z.B. U.S. Pat. Nos. 4704692, 4939666, 4946778, 5260203, 5455030, 5518889, 5534621, 5656730, 5763733, 5767260, 5856456, die Enzon zugeordnet sind; 5223409, 5403484, 5571698, 5837500, die Dyax zugeordnet sind; 5427908, 5580717, die Affymax zugeordnet sind; 5885793, zugeordnet zu Cambridge antibody Technologies; 5750373, zugeordnet zu Genentech, 5618920, 5595898, 5576195, 5698435, 5693493, 5698417, zugeordnet zu Xoma, Colligan, supra; Ausubel, supra; oder Sambrook, supra.

[0077] Antikörper, die in der Methode der vorliegenden Erfindung verwendet werden, können auch unter Verwendung mindestens eines Anti-IL-12/23p40- (oder Anti-IL-23-) Antikörpers, der für Nukleinsäure kodiert, hergestellt werden, um transgene Tiere oder Säugetiere, wie Ziegen, Kühe, Pferde, Schafe, Kaninchen und dergleichen, bereitzustellen, die solche Antikörper in ihrer Milch produzieren. Solche Tiere können mit bekannten Methoden bereitgestellt werden. Siehe z.B., aber nicht beschränkt auf, US-Patent Nr. 5,827,690; 5,849,992; 4,873,316; 5,849,992; 5,994,616; 5,565,362; 5,304,489, und dergleichen.

[0078] Antikörper, die in der Methode der vorliegenden Erfindung verwendet werden, können zusätzlich unter Verwendung mindestens eines Anti-IL-12/23p40- (oder Anti-IL-23-) Antikörpers, der für Nukleinsäure kodiert, hergestellt werden, um transgene Pflanzen und kultivierte Pflanzenzellen (z.B., aber nicht beschränkt auf, Tabak und Mais) bereitzustellen, die solche Antikörper, bestimmte Teile oder Varianten in den Pflanzenteilen oder in daraus kultivierten Zellen produzieren. Als nicht einschränkendes Beispiel wurden transgene Tabakblätter, die rekombinante Proteine exprimieren, erfolgreich eingesetzt, um große Mengen an rekombinanten Proteinen bereitzustellen, z.B. unter Verwendung eines induzierbaren Promotors. Siehe z.B. Cramer et al., Curr. Top. Microbol. Immunol. 240:95-118 (1999) und darin zitierte Referenzen. Außerdem wurde transgener Mais zur Expression von Säugetierproteinen in kommerzieller Produktion verwendet, deren biologische Aktivität derjenigen anderer rekombinanter Systeme oder der aus natürlichen Quellen gereinigten Proteine entspricht. Siehe z.B. Hood et al., Adv. Exp. Med. Biol. 464:127-147 (1999) und darin zitierte Referenzen. Antikörper wurden auch in großen Mengen aus transgenem Pflanzensaatgut hergestellt, einschließlich Antikörperfragmenten, wie z.B. einkettigen Antikörpern (scFvs), u.a. aus Tabaksamen und Kartoffelknollen. Siehe z.B. Conrad et al., Plant Mol. Biol. 38:101-109 (1998) und die dort zitierten Referenzen. Die Antikörper der vorliegenden Erfindung können also auch mit Hilfe von transgenen Pflanzen nach bekannten Methoden hergestellt werden. Siehe z.B. Fischer et al., Biotechnol. Appl. Biochem. 30:99-108 (Okt., 1999), Ma et al., Trends Biotechnol. 13:522-7 (1995); Ma et al., Plant Physiol. 109:341-6 (1995); Whitelam et al., Biochem. Soc. Trans. 22:940-944 (1994); und darin zitierte Referenzen.

[0079] Die hier beschriebenen Antikörper können humanes IL-12/IL-23p40 oder IL-23 mit einer großen Bandbreite an Affinitäten (KD) binden. Ein humaner mAb kann optional humanes IL-12/IL-23p40 oder IL-23 mit hoher Affinität binden. Beispielsweise kann ein menschliches mAb menschliches IL-12/IL-23p40 oder IL-23 mit einer KD von etwa 10-7 M oder weniger binden, wie z.B. 0,1-9,9 (oder einem beliebigen Bereich oder Wert darin) X 10-7, 10-8, 10-9, 10-10, 10-11, 10-12, 10-13 oder einem beliebigen Bereich oder Wert darin.

[0080] Die Affinität oder Avidität eines Antikörpers für ein Antigen kann experimentell mit jeder geeigneten Methode bestimmt werden. (Siehe z.B. Berzofsky, et al., „Antibody-Antigen Interactions," In Fundamental Immunology, Paul, W. E., Ed., Raven Press: New York, NY (1984); Kuby, Janis Immunology, W. H. Freeman and Company: New York, NY (1992); und die hier beschriebenen Methoden). Die gemessene Affinität einer bestimmten Antikörper-Antigen-Interaktion kann variieren, wenn sie unter verschiedenen Bedingungen (z.B. Salzkonzentration, pH-Wert) gemessen wird. Daher werden Messungen der Affinität und anderer Antigenbindungsparameter (z.B. KD, Ka, Kd) vorzugsweise mit standardisierten Lösungen von Antikörper und Antigen und einem standardisierten Puffer, wie dem hier beschriebenen Puffer, durchgeführt.

Vektoren und Wirtszellen

[0081] Die vorliegende Offenbarung bezieht sich auch auf Vektoren, die isolierte Nukleinsäuremoleküle enthalten, auf Wirtszellen, die mit den rekombinanten Vektoren gentechnisch verändert werden, und auf die Herstellung mindestens eines Anti-IL-12/IL-23p40-Antikörpers durch rekombinante Techniken, wie sie in der Fachwelt bekannt sind. Siehe z.B. Sambrook, et al., oben; Ausubel, et al., oben.

[0082] Die Polynukleotide können optional mit einem Vektor verbunden werden, der einen selektierbaren Marker zur Vermehrung in einem Wirt enthält. In der Regel wird ein Plasmidvektor in ein Präzipitat, z.B. ein Calciumphosphatpräzipitat, oder in einen Komplex mit einem geladenen Lipid eingebracht. Handelt es sich bei dem Vektor um ein Virus, kann es in vitro mit einer geeigneten Packungszelllinie verpackt und dann in Wirtszellen transduziert werden.

[0083] Das DNA-Insert sollte mit einem geeigneten Promotor operativ verbunden sein. Die Expressionskonstrukte enthalten außerdem Stellen für die Transkriptionsinitiierung und -terminierung sowie in der transkribierten Region eine Ribosomenbindungsstelle für die Translation. Der kodierende Teil der reifen Transkripte, die von den Konstrukten exprimiert werden, enthält vorzugsweise einen Translationsbeginn und ein Terminationscodon (z.B. UAA, UGA oder UAG), das am Ende der zu übersetzenden mRNA angebracht ist, wobei UAA und UAG für die Expression in Säugetier- oder eukaryontischen Zellen bevorzugt werden.

[0084] Expressionsvektoren enthalten vorzugsweise, aber optional, mindestens einen selektierbaren Marker. Solche Marker umfassen z.B., sind aber nicht beschränkt auf Methotrexat (MTX), Dihydrofolatreduktase (DHFR, US Pat. Nr. 4,399,216; 4,634,665; 4,656,134; 4,956,288; 5,149,636; 5,179,017, Ampicillin, Neomycin (G418), Mycophenolsäure oder Glutaminsynthetase (GS, US Pat.Nr. 5,122,464; 5,770,359; 5,827,739) Resistenz für eukaryotische Zellkulturen und Tetracyclin- oder Ampicillin-Resistenzgene für die Kultivierung in E. coli und anderen Bakterien oder Prokaryotika. Geeignete Nährböden und Bedingungen für die oben beschriebenen Wirtszellen sind in der Fachwelt bekannt. Geeignete Vektoren sind für den Fachmann ohne weiteres erkennbar. Die Einführung eines Vektorkonstrukts in eine Wirtszelle kann durch Calciumphosphat-Transfektion, DEAE-Dextranvermittelte Transfektion, kationische Lipid-vermittelte Transfektion, Elektroporation, Transduktion, Infektion oder andere bekannte Methoden erfolgen. Solche Methoden sind in der Fachliteratur beschrieben, z.B. in Sambrook, oben, Kapitel 1-4 und 16-18; Ausubel, oben, Kapitel 1, 9, 13, 15, 16.

[0085] Mindestens ein Antikörper, der in dem erfindungsgemäßen Verfahren verwendet wird, kann in modifizierter Form, z.B. als Fusionsprotein, exprimiert werden und kann nicht nur Sekretionssignale, sondern auch zusätzliche heterologe funktionelle Regionen enthalten. So kann beispielsweise eine Region mit zusätzlichen Aminosäuren, insbesondere geladenen Aminosäuren, an den N-Terminus eines Antikörpers angefügt werden, um die Stabilität und Persistenz in der Wirtszelle, während der Reinigung oder während der anschließenden Handhabung und Lagerung zu verbessern. Einem Antikörper der vorliegenden Erfindung können auch Peptideinheiten hinzugefügt werden, um die Reinigung zu erleichtern. Solche Regionen können vor der endgültigen Herstellung eines Antikörpers oder mindestens eines Fragments davon entfernt werden. Solche Methoden werden in vielen Standard-Laborhandbüchern beschrieben, z.B. in Sambrook, oben, Kapitel 17.29-17.42 und 18.1-18.74; Ausubel, oben, Kapitel 16, 17 und 18.

[0086] Fachleute kennen die zahlreichen Expressionssysteme, die für die Expression einer Nukleinsäure zur Verfügung stehen, die für ein im Verfahren der vorliegenden Erfindung verwendetes Protein kodiert. Alternativ können Nukleinsäuren in einer Wirtszelle exprimiert werden, indem sie in einer Wirtszelle, die endogene, für einen Antikörper kodierende DNA enthält, eingeschaltet werden (durch Manipulation). Solche Methoden sind in der Technik wohlbekannt, z.B. wie in den US-Patenten Nr. 5,580,734, 5,641,670, 5,733,746 und 5,733,761 beschrieben.

[0087] Ein Beispiel für Zellkulturen, die für die Herstellung von Antikörpern, bestimmten Teilen oder Varianten davon geeignet sind, sind Säugetierzellen. Säugetierzellsysteme werden häufig in Form von Zellmonolayern eingesetzt, obwohl auch Säugetierzellsuspensionen oder Bioreaktoren verwendet werden können. Eine Reihe geeigneter Wirtszelllinien, die in der Lage sind, intakte glykosylierte Proteine zu exprimieren, sind in der Technik entwickelt worden, darunter COS-1 (z.B. ATCC CRL 1650), COS-7 (z.B. ATCC CRL-1651), HEK293, BHK21 (z.B. ATCC CRL-10), CHO (z.B., ATCC CRL 1610) und BSC-1 (z.B. ATCC CRL-26), Cos-7-Zellen, CHO-Zellen, hep G2-Zellen, P3X63Ag8.653, SP2/0-Ag14, 293-Zellen, HeLa-Zellen und dergleichen, die z.B. bei American Type Culture Collection, Manassas, Va (www.atcc.org) erhältlich sind. Zu den bevorzugten Wirtszellen gehören Zellen lymphoiden Ursprungs, wie Myelom- und Lymphomzellen. Besonders bevorzugte Wirtszellen sind P3X63Ag8.653-Zellen (ATCC-Hinterlegungsnummer CRL-1580) und SP2/0-Ag14-Zellen (ATCC-Hinterlegungsnummer CRL-1851). Eine besonders bevorzugte rekombinante Zelle ist eine P3X63Ab8.653 oder eine SP2/0-Ag14-Zelle.

[0088] Expressionsvektoren für diese Zellen können eine oder mehrere der folgenden Expressionskontrollsequenzen enthalten, wie z.B., aber nicht beschränkt auf, einen Replikationsursprung, einen Promotor (z.B. späte oder frühe SV40-Promotoren, der CMV-Promotor (US Pat.Nr. 5,168,062; 5,385,839), ein HSV tk-Promotor, ein pgk (Phosphoglyceratkinase)-Promotor, ein EF-1 alpha-Promotor(US Pat.Nr. 5,266,491), mindestens ein menschlicher Immunglobulin-Promotor; ein Enhancer und/oder Prozessierungsinformationsstellen, wie Ribosomen-Bindungsstellen, RNA-Spleißstellen, Polyadenylierungsstellen (z.B. Polyadenylierungsstellen (z.B. eine SV40 large T Ag poly A Additionsstelle), und Transkriptionsterminatorsequenzen. Siehe z.B. Ausubel et al., oben; Sambrook et al., oben. Andere Zellen, die für die Herstellung von Nukleinsäuren oder Proteinen der vorliegenden Erfindung geeignet sind, sind bekannt und/oder erhältlich, z.B. aus dem American Type Culture Collection Catalogue of Cell Lines and Hybridomas (www.atcc.org) oder anderen bekannten oder kommerziellen Quellen.

[0089] Wenn eukaryotische Wirtszellen verwendet werden, werden in der Regel Polyadenlyse- oder Transkriptionsterminatorsequenzen in den Vektor eingebaut. Ein Beispiel für eine Terminator-Sequenz ist die Polyadenlyse-Sequenz des Rinderwachstumshormon-Gens. Sequenzen für das korrekte Spleißen des Transkripts können ebenfalls aufgenommen werden. Ein Beispiel für eine Spleißsequenz ist das VP1-Intron von SV40 (Sprague, et al., J. Virol. 45:773-781 (1983)). Zusätzlich können Gensequenzen zur Kontrolle der Replikation in der Wirtszelle in den Vektor eingebaut werden, wie es in der Technik bekannt ist.

Aufreinigung eines Antikörpers

[0090] Ein Anti-IL-12/IL-23p40- oder IL-23-Antikörper kann aus rekombinanten Zellkulturen durch bekannte Verfahren gewonnen und gereinigt werden, einschließlich, aber nicht beschränkt auf Protein-A-Reinigung, Ammoniumsulfat- oder Ethanolfällung, Säureextraktion, Anionen- oder Kationenaustauschchromatographie, Phosphocellulose-Chromatographie, hydrophobe Wechselwirkungschromatographie, Affinitätschromatographie, Hydroxylapatit-Chromatographie und Lektin-Chromatographie. Die Hochleistungsflüssigkeitschromatographie („HPLC“) kann ebenfalls zur Reinigung eingesetzt werden. Siehe z.B. Colligan, Current Protocols in Immunology, oder Current Protocols in Protein Science, John Wiley & Sons, NY, NY, (1997-2001), z.B. Kapitel 1, 4, 6, 8, 9, 10.

[0091] Zu den Antikörpern, die in der Methode der vorliegenden Erfindung verwendet werden, gehören natürlich gereinigte Produkte, Produkte aus chemisch-synthetischen Verfahren und Produkte, die durch rekombinante Techniken aus einem eukaryotischen Wirt hergestellt werden, z.B. aus Hefe-, höheren Pflanzen-, Insekten- und Säugetierzellen. Je nach dem in einem rekombinanten Produktionsverfahren verwendeten Wirt kann der Antikörper glykosyliert oder nicht-glykosyliert sein, wobei glykosylierte Antikörper bevorzugt werden. Solche Methoden werden in vielen Standard-Laborhandbüchern beschrieben, z.B. in Sambrook, oben, Abschnitte 17.37-17.42; Ausubel, oben, Kapitel 10, 12, 13, 16, 18 und 20, Colligan, Protein Science, oben, Kapitel 12-14.

Anti-IL-12/IL-23p40 oder IL-23-Antikörper

[0092] Ein Anti-IL-12/IL-23p40- oder IL-23-Antikörper umfasst jedes Protein- oder Peptid-haltige Molekül, das mindestens einen Teil eines Immunglobulinmoleküls umfasst, wie z.B., aber nicht beschränkt auf, mindestens einen Ligandenbindungsabschnitt (LBP), wie z.B., aber nicht beschränkt auf, eine komplementaritätsbestimmende Region (CDR) einer schweren oder leichten Kette oder einen Ligandenbindungsabschnitt davon, eine variable Region der schweren oder leichten Kette, eine Rahmenregion (z.B. FR1, FR2, FR3, FR4 oder ein Fragment davon, das außerdem optional mindestens eine Substitution, Insertion oder Deletion

umfasst), eine konstante Region der schweren oder leichten Kette (die z.B. mindestens ein CH1, hinge1, hinge2, hinge3, hinge4, CH2 oder CH3 oder ein Fragment davon umfasst, das außerdem optional mindestens eine Substitution, Insertion oder Deletion umfasst), oder ein beliebiger Teil davon, der in einen Antikörper eingebaut werden kann. Ein Antikörper kann von jedem Säugetier stammen, wie z.B. von einem Menschen, einer Maus, einem Kaninchen, einer Ratte, einem Nagetier, einem Primaten oder einer Kombination davon und dergleichen.

[0093] Vorzugsweise bindet der menschliche Antikörper oder das antigenbindende Fragment menschliches IL-12/IL-23p40 oder IL-23 und neutralisiert dadurch teilweise oder im Wesentlichen mindestens eine biologische Aktivität des Proteins. Ein Antikörper oder ein bestimmter Teil oder eine Variante davon, der mindestens eine biologische Aktivität mindestens eines IL-12/IL-23p40- oder IL-23-Proteins oder - Fragments teilweise oder vorzugsweise weitgehend neutralisiert, kann das Protein oder Fragment binden und dadurch Aktivitäten inhibieren, die durch die Bindung von IL-12/IL-23p40 oder IL-23 an den IL-12- und/oder IL-23-Rezeptor oder durch andere IL-12/IL-23p40- oder IL-23-abhängige oder - vermittelte Mechanismen vermittelt werden. Wie hier verwendet, bezieht sich der Begriff „neutralisierender Antikörper“ auf einen Antikörper, der eine IL-12/IL-23p40- oder IL-23-abhängige Aktivität um etwa 20-120 %, vorzugsweise um mindestens etwa 10, 20, 30, 40, 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99, 100 % oder mehr je nach Assay inhibieren kann. Die Fähigkeit eines Anti-IL-12/IL-23p40- oder IL-23-Antikörpers, eine IL-12/IL-23p40- oder IL-23-abhängige Aktivität zu inhibieren, wird vorzugsweise durch mindestens einen geeigneten IL-12/IL-23p40- oder IL-23-Protein- oder -Rezeptortest, wie hierin beschrieben und/oder wie in der Fachwelt bekannt, bewertet. Ein menschlicher Antikörper kann jeder Klasse (IgG, IgA, IgM, IgE, IgD usw.) oder jedem Isotyp angehören und eine leichte Kappa- oder Lambda-Kette umfassen. In einer Ausführungsform umfasst der menschliche Antikörper eine schwere IgG-Kette oder ein definiertes Fragment, z.B. mindestens einen der Isotypen IgG1, IgG2, IgG3 oder IgG4 (z.B. γ1, γ2, γ3, γ4). Antikörper dieses Typs können unter Verwendung einer transgenen Maus oder eines anderen transgenen nichtmenschlichen Säugetiers hergestellt werden, das mindestens eine menschliche leichte Kette (z.B. IgG, IgA und IgM) enthält, wie hierin beschrieben und/oder wie in der Fachwelt bekannt. In einer anderen Ausführungsform umfasst der humane Anti-IL-23-Antikörper eine schwere IgG1-Kette und eine leichte IgG1-Kette.

[0094] Ein Antikörper bindet mindestens ein spezifiziertes Epitop, das spezifisch für mindestens ein IL-12/IL-23p40- oder IL-23-Protein, eine Untereinheit, ein Fragment, einen Teil oder eine beliebige Kombination davon ist. Das mindestens eine Epitop kann mindestens eine Antikörperbindungsregion umfassen, die mindestens einen Teil des Proteins umfasst, wobei das Epitop vorzugsweise aus mindestens einem extrazellulären, löslichen, hydrophilen, externen oder zytoplasmatischen Teil des Proteins besteht.

[0095] Im Allgemeinen umfasst der menschliche Antikörper oder das antigenbindende Fragment eine antigenbindende Region, die mindestens eine menschliche komplementaritätsbestimmende Region (CDR1, CDR2 und CDR3) oder eine Variante mindestens einer variablen Region der schweren Kette und mindestens eine menschliche komplementäritätsbestimmende Region (CDR1, CDR2 und CDR3) oder eine Variante mindestens einer variablen Region der leichten Kette umfasst. Die CDR-Sequenzen können von menschlichen Keimbahnsequenzen abgeleitet sein oder den Keimbahnsequenzen sehr ähnlich sein. So können beispielsweise die CDRs aus einer synthetischen Bibliothek verwendet werden, die von den ursprünglichen nicht menschlichen CDRs abgeleitet wurde. Diese CDRs können durch den Einbau konservativer Substitutionen aus der ursprünglichen nichtmenschlichen Sequenz gebildet werden. In einer anderen besonderen Ausführungsform kann der Antikörper oder der antigenbindende Teil oder die Variante eine antigenbindende Region aufweisen, die mindestens einen Teil von mindestens einem CDR der leichten Kette (d.h. CDR1, CDR2 und/oder CDR3) mit der Aminosäuresequenz der entsprechenden CDRs 1, 2 und/oder 3 umfasst.

[0096] Solche Antikörper können durch chemisches Zusammenfügen der verschiedenen Teile (z.B. CDRs, Gerüst) des Antikörpers unter Verwendung herkömmlicher Techniken, durch Herstellung und Expression eines (d.h. eines oder mehrerer) Nukleinsäuremoleküls, das für den Antikörper kodiert, unter Verwendung herkömmlicher Techniken der rekombinanten DNA-Technologie oder durch Anwendung einer anderen geeigneten Methode hergestellt werden.

[0097] Der Anti-IL-12/IL-23p40-Antikörper zur Verwendung im Rahmen der Erfindung umfasst eine variable Region der schweren Kette der Aminosäuresequenz von SEQ ID NO:7 und eine variable Region der leichten Kette der Aminosäuresequenz von SEQ ID NO:8.

[0098] Der Anti-IL-12/IL-23p40- oder IL-23-spezifische Antikörper kann auch mindestens eine schwere oder leichte Kette mit einer bestimmten Aminosäuresequenz enthalten. In einer anderen bevorzugten Ausfüh-

rungsform umfasst der Anti-IL-12/IL-23p40- oder IL-23-Antikörper einen Anti-IL-12/IL-23p40-Antikörper mit einer schweren Kette, die eine Aminosäuresequenz umfasst, die zu mindestens 85 %, vorzugsweise zu mindestens 90 %, noch bevorzugter zu mindestens 95 % und am meisten bevorzugt zu 100 % mit SEQ ID NO:10 identisch ist, und eine variable Region der leichten Kette, die eine Aminosäuresequenz umfasst, die zu mindestens 85 %, vorzugsweise zu mindestens 90 %, noch bevorzugter zu mindestens 95 % und am meisten bevorzugt zu 100 % mit SEQ ID NO:11 identisch ist.

[0099] Bei dem Anti-IL-12/23p40-Antikörper handelt es sich vorzugsweise um Ustekinumab (Stelara®), das eine schwere Kette mit der Aminosäuresequenz von SEQ ID NO: 10 und eine leichte Kette mit der Aminosäuresequenz von SEQ ID NO: 11 umfasst. Weitere Beispiele für Anti-IL12/23p40-Antikörper sind unter anderem Briakinumab (ABT-874, Abbott) und andere Antikörper, die in den US-Patentnummern 6,914,128, 7,247,711, 7700739) beschrieben sind.

[0100] Die Offenbarung bezieht sich auch auf Antikörper, antigenbindende Fragmente, Immunglobulinketten und CDRs, die Aminosäuren in einer Sequenz umfassen, die im Wesentlichen die gleiche ist wie eine hier beschriebene Aminosäuresequenz. Vorzugsweise können solche Antikörper oder Antigenbindende Fragmente und Antikörper, die solche Ketten oder CDRs umfassen, menschliches IL-12/IL-23p40 oder IL-23 mit hoher Affinität (z.B. KD kleiner oder gleich etwa 10^{-9} M) binden. Aminosäuresequenzen, die im Wesentlichen mit den hier beschriebenen Sequenzen übereinstimmen, umfassen Sequenzen mit konservativen Aminosäuresubstitutionen sowie Aminosäuredeletionen und/oder -insertionen. Eine konservative Aminosäuresubstitution bezieht sich auf den Ersatz einer ersten Aminosäure durch eine zweite Aminosäure, die chemische und/oder physikalische Eigenschaften (z.B. Ladung, Struktur, Polarität, Hydrophobie/Hydrophilie) aufweist, die denen der ersten Aminosäure ähnlich sind. Zu den konservativen Substitutionen gehört unter anderem der Ersatz einer Aminosäure durch eine andere innerhalb der folgenden Gruppen: Lysin (K), Arginin (R) und Histidin (H); Aspartat (D) und Glutamat (E); Asparagin (N), Glutamin (Q), Serin (S), Threonin (T), Tyrosin (Y), K, R, H, D und E; Alanin (A), Valin (V), Leucin (L), Isoleucin (I), Prolin (P), Phenylalanin (F), Tryptophan (W), Methionin (M), Cystein (C) und Glycin (G); F, W und Y; C, S und T.

[0101] Antikörper, die an menschliches IL-12/IL-23p40 oder IL-23 binden und die eine definierte variable Region der schweren oder leichten Kette umfassen, können mit geeigneten Methoden hergestellt werden, wie z.B. Phage Display (Katsube, Y., et al., Int J Mol. Med, 1(5):863-868 (1998)) oder Methoden, bei denen transgene Tiere verwendet werden, wie sie in der Technik bekannt sind und/oder wie hier beschrieben. So kann beispielsweise eine transgene Maus, die ein funktionell umgelagertes Transgen der schweren Kette des menschlichen Immunglobulins und ein Transgen umfasst, das DNA von einem Locus der leichten Kette des menschlichen Immunglobulins enthält, der funktionell umgelagert werden kann, mit menschlichem IL-12/IL-23p40 oder IL-23 oder einem Fragment davon immunisiert werden, um die Produktion von Antikörpern auszulösen. Falls gewünscht, können die antikörperproduzierenden Zellen isoliert und Hybridome oder andere immortalisierte antikörperproduzierende Zellen hergestellt werden, wie hierin beschrieben und/oder wie in der Technik bekannt. Alternativ kann der Antikörper, ein bestimmter Teil oder eine Variante unter Verwendung der kodierenden Nukleinsäure oder eines Teils davon in einer geeigneten Wirtszelle exprimiert werden.

[0102] Ein Anti-IL-12/IL-23p40- oder IL-23-Antikörper kann eine oder mehrere Aminosäuresubstitutionen, -deletionen oder -additionen enthalten, die entweder auf natürliche Mutationen oder menschliche Manipulationen zurückzuführen sind, wie hier beschrieben.

[0103] Die Anzahl der Aminosäuresubstitutionen, die ein Fachmann vornehmen würde, hängt von vielen Faktoren ab, einschließlich der oben beschriebenen. Im Allgemeinen beträgt die Anzahl der Aminosäuresubstitutionen, -insertionen oder -deletionen für einen bestimmten Anti-IL-12/IL-23p40- oder IL-23-Antikörper, ein Fragment oder eine Variante nicht mehr als 40, 30, 20, 19, 18, 17, 16, 15, 14, 13, 12, 11, 10, 9, 8, 7, 6, 5, 4, 3, 2, 1, wie z.B. 1-30 oder ein beliebiger Bereich oder Wert darin, wie hier angegeben.

[0104] Aminosäuren in einem Anti-IL-12/IL-23p40- oder IL-23-spezifischen Antikörper, die für die Funktion essentiell sind, können durch in der Technik bekannte Methoden identifiziert werden, wie z.B. durch ortsgerichtete Mutagenese oder Alanin-Scanning-Mutagenese (z.B. Ausubel, oben, Kapitel 8, 15; Cunningham und Wells, Science 244:1081-1085 (1989)). Bei letzterem Verfahren werden einzelne Alaninmutationen an jedem Rest des Moleküls eingeführt. Die resultierenden mutierten Moleküle werden dann auf ihre biologische Aktivität getestet, wie z.B. auf mindestens eine IL-12/IL-23p40- oder IL-23-neutralisierende Aktivität, sind aber nicht darauf beschränkt. Stellen, die für die Bindung von Antikörpern entscheidend sind, können auch durch

Strukturanalyse, wie Kristallisation, kernmagnetische Resonanz oder Photoaffinitätsmarkierung, ermittelt werden (Smith, et al., J. Mol. Biol. 224:899-904 (1992) und de Vos, et al., Science 255:306-312 (1992)).

[0105] Anti-IL-12/IL-23p40- oder IL-23-Antikörper können mindestens einen Teil, eine Sequenz oder eine Kombination umfassen, die aus 5 bis allen zusammenhängenden Aminosäuren von mindestens einer der SEQ ID NOs 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 10 oder 11 ausgewählt sind, sind aber nicht darauf beschränkt.

[0106] IL-12/IL-23p40- oder IL-23-Antikörper oder bestimmte Teile oder Varianten können mindestens einen Teil, eine Sequenz oder eine Kombination umfassen, die aus mindestens 3-5 zusammenhängenden Aminosäuren der obigen SEQ ID NOs ausgewählt sind, sind aber nicht darauf beschränkt; 5-17 zusammenhängenden Aminosäuren der obigen SEQ ID NOs, 5-10 zusammenhängenden Aminosäuren der obigen SEQ ID NOs, 5-11 zusammenhängenden Aminosäuren der obigen SEQ ID NOs, 5-7 zusammenhängenden Aminosäuren der obigen SEQ ID NOs; 5-9 zusammenhängenden Aminosäuren der obigen SEQ ID NOs.

[0107] Ein Anti-IL-12/IL-23p40- oder IL-23-Antikörper kann ferner wahlweise ein Polypeptid mit mindestens einer von 70-100 % der 5, 17, 10, 11, 7, 9, 119, 108, 449 oder 214 zusammenhängenden Aminosäuren der obigen SEQ ID NOs umfassen. Die Aminosäuresequenz einer Immunglobulinkette oder eines Teils davon (z.B. variable Region, CDR) kann etwa 70-100 % Identität aufweisen (z.B., 70, 71, 72, 73, 74, 75, 76, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99, 100 oder ein beliebiger Bereich oder Wert darin) mit der Aminosäuresequenz der entsprechenden Kette von mindestens einer der obigen SEQ ID NOs. Beispielsweise kann die Aminosäuresequenz einer variablen Region der leichten Kette mit der Sequenz der obigen SEQ ID NOs verglichen werden, oder die Aminosäuresequenz einer CDR3 der schweren Kette kann mit den obigen SEQ ID NOs verglichen werden. Vorzugsweise wird eine 70-100% Aminosäureidentität (d.h. 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99, 100 oder ein beliebiger Bereich oder Wert darin) mit Hilfe eines geeigneten Computeralgorithmus bestimmt, wie er in der Fachwelt bekannt ist.

[0108] „Identität“ ist, wie in der Fachwelt bekannt, eine Beziehung zwischen zwei oder mehr Polypeptidsequenzen oder zwei oder mehr Polynukleotidsequenzen, die durch Vergleich der Sequenzen bestimmt wird. Im Fachjargon bedeutet „Identität“ auch den Grad der Sequenzverwandtschaft zwischen Polypeptid- oder Polynukleotidsequenzen, wie er durch die Übereinstimmung von Sequenzfolgen bestimmt wird. „Identität“ und „Ähnlichkeit“ können leicht mit bekannten Methoden berechnet werden, einschließlich, aber nicht beschränkt auf die Methoden, die in Computational Molecular Biology, Lesk, A. M., Hrsg., Oxford University Press, New York, 1988; Biocomputing:Informatics and Genome Projects, Smith, D. W., Hrsg., Academic Press, New York, 1993; Computer Analysis of Sequence Data, Part I, Griffin, A. M., und Griffin, H. G., Hrsg., Humana Press, New Jersey, 1994; Sequence Analysis in Molecular Biology, von Heinje, G., Academic Press, 1987; und Sequence Analysis Primer, Gribskov, M. und Devereux, J., Hrsg., M Stockton Press, New York, 1991; und Carillo, H., und Lipman, D., Siam J. Applied Math. 48:1073 (1988) beschrieben sind. Darüber hinaus können Werte für die prozentuale Identität aus Aminosäure- und Nukleotidsequenz-Alignments gewonnen werden, die mit den Standardeinstellungen für die AlignX-Komponente von Vector NTI Suite 8.0 (Informax, Frederick, MD) erstellt wurden.

[0109] Die bevorzugten Methoden zur Identitätsbestimmung sind so konzipiert, dass sie die größte Übereinstimmung zwischen den getesteten Sequenzen ergeben. Die Methoden zur Bestimmung von Identität und Ähnlichkeit sind in öffentlich zugänglichen Computerprogrammen kodifiziert. Zu den bevorzugten Computerprogramm-Methoden zur Bestimmung der Identität und Ähnlichkeit zwischen zwei Sequenzen gehören unter anderem das GCG-Programmpaket (Devereux, J., et al., Nucleic Acids Research 12(1): 387 (1984)), BLASTP, BLASTN, und FASTA(Atschul, S. F. et al., J. Molec. Biol. 215:403-410 (1990)). Das Programm BLAST X ist öffentlich zugänglich beim NCBI und anderen Quellen (BLAST Manual, Altschul, S., et al., NCBINLM NIH Bethesda, Md. 20894: Altschul, S., et al., J. Mol. Biol. 215:403-410 (1990). Der bekannte Smith-Waterman-Algorithmus kann ebenfalls zur Identitätsbestimmung verwendet werden.

[0110] Beispielhafte Sequenzen der variablen Regionen der schweren Kette und der leichten Kette und Teile davon sind in den obigen SEQ ID NOs aufgeführt.

[0111] Wie der Fachmann weiß, umfasst die vorliegende Erfindung mindestens einen biologisch aktiven Antikörper der vorliegenden Erfindung. Biologisch aktive Antikörper haben eine spezifische Aktivität von mindestens 20 %, 30 % oder 40 % und vorzugsweise von mindestens 50 %, 60 % oder 70 % und am meisten bevorzugt von mindestens 80 %, 90 % oder 95 % bis 100 % oder mehr (einschließlich, ohne Einschränkung, bis zum Zehnfachen der spezifischen Aktivität) derjenigen des nativen (nicht synthetischen), endogenen oder

verwandten und bekannten Antikörpers. Methoden zur Bestimmung und Quantifizierung der enzymatischen Aktivität und Substratspezifität sind dem Fachmann gut bekannt.

[0112] In einem anderen Aspekt bezieht sich die Erfindung auf menschliche Antikörper und antigenbindende Fragmente, wie in den Ansprüchen definiert, die durch die kovalente Bindung einer organischen Komponente modifiziert sind. Eine solche Modifizierung kann einen Antikörper oder ein antigenbindendes Fragment mit verbesserten pharmakokinetischen Eigenschaften (z.B. erhöhte Invivo-Serum-Halbwertszeit) ergeben. Die organische Einheit kann eine lineare oder verzweigte hydrophile polymere Gruppe, eine Fettsäuregruppe oder eine Fettsäureestergruppe sein. In bestimmten Ausführungsformen kann die hydrophile Polymergruppe ein Molekulargewicht von etwa 800 bis etwa 120.000 Dalton haben und ein Polyalkanglykol (z.B. Polyethylenglykol (PEG), Polypropylenglykol (PPG)), ein Kohlenhydratpolymer, ein Aminosäurepolymer oder Polyvinylpyrolidon sein, und die Fettsäure- oder Fettsäureestergruppe kann etwa acht bis etwa vierzig Kohlenstoffatome umfassen.

[0113] Die modifizierten Antikörper und antigenbindenden Fragmente können eine oder mehrere organische Einheiten umfassen, die direkt oder indirekt kovalent an den Antikörper gebunden sind. Jede organische Einheit, die an einen Antikörper oder ein antigenbindendes Fragment der Erfindung gebunden ist, kann unabhängig eine hydrophile polymere Gruppe, eine Fettsäuregruppe oder eine Fettsäureestergruppe sein. Der hier verwendete Begriff „Fettsäure“ umfasst Monocarbonsäuren und Dicarbonsäuren. Eine „hydrophile polymere Gruppe“, wie der Begriff hier verwendet wird, bezieht sich auf ein organisches Polymer, das in Wasser besser löslich ist als in Oktan. So ist Polylysin beispielsweise besser in Wasser löslich als in Oktan. Ein Antikörper, der durch die kovalente Bindung von Polylysin modifiziert wurde, fällt somit unter die Erfindung. Hydrophile Polymere, die sich zur Modifizierung der erfindungsgemäßen Antikörper eignen, können linear oder verzweigt sein und umfassen beispielsweise Polyalkanglykole (z.B. PEG, Monomethoxypolyethylenglykol (mPEG), PPG und dergleichen), Kohlenhydrate (z.B. Dextran, Cellulose, Oligosaccharide, Polysaccharide und dergleichen), Polymere von hydrophilen Aminosäuren (z.B. Polylysin, Polyarginin, Polyaspartat und dergleichen), Polyalkanoxide (z.B. Polyethylenoxid, Polypropylenoxid und dergleichen) und Polyvinylpyrolidon. Vorzugsweise hat das hydrophile Polymer, das den erfindungsgemäßen Antikörper modifiziert, ein Molekulargewicht von etwa 800 bis etwa 150.000 Dalton als separate molekulare Einheit. Zum Beispiel können PEG5000 und PEG20.000 verwendet werden, wobei der tiefgestellte Index das durchschnittliche Molekulargewicht des Polymers in Dalton angibt. Die hydrophile polymere Gruppe kann mit einer bis etwa sechs Alkyl-, Fettsäure- oder Fettsäureestergruppen substituiert sein.

[0114] Hydrophile Polymere, die mit einer Fettsäure- oder Fettsäureestergruppe substituiert sind, können durch geeignete Verfahren hergestellt werden. Beispielsweise kann ein Polymer, das eine Amingruppe enthält, an ein Carboxylat der Fettsäure oder des Fettsäureesters gekoppelt werden, und ein aktiviertes Carboxylat (z.B. aktiviert mit N,N-Carbonyldiimidazol) an einer Fettsäure oder einem Fettsäureester kann an eine Hydroxylgruppe an einem Polymer gekoppelt werden.

[0115] Fettsäuren und Fettsäureester, die sich für die Modifizierung von Antikörpern im Sinne der Erfindung eignen, können gesättigt sein oder eine oder mehrere ungesättigte Einheiten enthalten. Zu den Fettsäuren, die sich für die Modifizierung von Antikörpern der Erfindung eignen, gehören beispielsweise n-Dodecanoat (C12, Laurat), n-Tetradecanoat (C14, Myristat), n-Octadecanoat (C18, Stearat), n-Eicosanoat (C20, Arachidat), n-Docosanoat (C22, behenat), n-Triacontanoat (C30), n-Tetracontanoat (C40), cis-Δ9-Octadecanoat (C18, Oleat), alle cis-Δ5,8,11,14-Eicosatetraenoate (C20, Arachidonat), Octandisäure, Tetradecandisäure, Octadecandisäure, Docosandisäure, und dergleichen. Geeignete Fettsäureester sind Monoester von Dicarbonsäuren, die eine lineare oder verzweigte Niederalkylgruppe enthalten. Die Niederalkylgruppe kann ein bis etwa zwölf, vorzugsweise ein bis etwa sechs Kohlenstoffatome umfassen.

[0116] Die modifizierten menschlichen Antikörper und antigenbindenden Fragmente können mit geeigneten Methoden hergestellt werden, beispielsweise durch Reaktion mit einem oder mehreren Modifizierungsmitteln. Ein „Modifizierungsmittel“, wie der Begriff hier verwendet wird, bezieht sich auf eine geeignete organische Gruppe (z.B. ein hydrophiles Polymer, eine Fettsäure, einen Fettsäureester), die eine aktivierende Gruppe enthält. Eine „aktivierende Gruppe“ ist ein chemischer Anteil oder eine funktionelle Gruppe, die unter geeigneten Bedingungen mit einer zweiten chemischen Gruppe reagieren kann, wodurch eine kovalente Bindung zwischen dem Modifizierungsmittel und der zweiten chemischen Gruppe entsteht. Zu den aminreaktiven Aktivierungsgruppen gehören beispielsweise elektrophile Gruppen wie Tosylat, Mesylat, Halogen (Chlor, Brom, Fluor, Iod), N-Hydroxysuccinimidylester (NHS) und dergleichen. Zu den aktivierenden Gruppen, die mit Thiolen reagieren können, gehören z.B. Maleinimid, Iodacetyl, Acrylolyl, Pyridyldisulfide, 5-Thiol-2-nitrobenzoesäurethiol (TNB-Thiol) und dergleichen. Eine funktionelle Aldehydgruppe kann an amin- oder hydrazidhaltige

Moleküle gekoppelt werden, und eine Azidgruppe kann mit einer dreiwertigen Phosphorgruppe reagieren, um Phosphoramidat- oder Phosphorimid-Bindungen zu bilden. Geeignete Methoden zur Einführung von Aktivierungsgruppen in Moleküle sind in der Technik bekannt (siehe z.B. Hermanson, G. T., Bioconjugate Techniques, Academic Press: San Diego, CA (1996)). Eine aktivierende Gruppe kann direkt an die organische Gruppe (z.B. hydrophiles Polymer, Fettsäure, Fettsäureester) oder über einen Linkeranteil gebunden sein, z.B. eine zweiwertige C1-C12-Gruppe, in der ein oder mehrere Kohlenstoffatome durch ein Heteroatom, wie Sauerstoff, Stickstoff oder Schwefel, ersetzt werden können. Geeignete Linker sind z.B. Tetraethylenglykol, -(CH2)3-, -NH-(CH2)6-NH-, -(CH2)2-NH- und -CH2-O-CH2-CH2-O-CH2-CH2-O-CH-NH-. Modifizierungsmittel, die einen Linkeranteil enthalten, können z.B. durch Umsetzung eines Mono-Boc-Alkyldiamins (z.B. Mono-Boc-Ethylendiamin, Mono-Boc-Diaminohexan) mit einer Fettsäure in Gegenwart von 1-Ethyl-3-(3-dimethylaminopropyl)-Carbodiimid (EDC) hergestellt werden, um eine Amidbindung zwischen dem freien Amin und dem Fettsäurecarboxylat herzustellen. Die Boc-Schutzgruppe kann aus dem Produkt durch Behandlung mit Trifluoressigsäure (TFA) entfernt werden, um ein primäres Amin freizulegen, das, wie beschrieben, an ein anderes Carboxylat gekoppelt werden kann, oder es kann mit Maleinsäureanhydrid umgesetzt und das resultierende Produkt cyclisiert werden, um ein aktiviertes Maleimidoderivat der Fettsäure herzustellen. (Siehe z.B. Thompson, et al., WO 92/16221.)

[0117] Die modifizierten Antikörper können durch Reaktion eines menschlichen Antikörpers oder antigenbindenden Fragments mit einem Modifizierungsmittel hergestellt werden. So können die organischen Bestandteile beispielsweise durch Verwendung eines aminreaktiven Modifizierungsmittels, z.B. eines NHS-Esters von PEG, auf nicht-site-spezifische Weise an den Antikörper gebunden werden. Modifizierte menschliche Antikörper oder antigenbindende Fragmente können auch durch Reduktion von Disulfidbindungen (z.B. Disulfidbindungen innerhalb der Kette) eines Antikörpers oder antigenbindenden Fragments hergestellt werden. Der reduzierte Antikörper oder das antigenbindende Fragment kann dann mit einem thiolreaktiven Modifizierungsmittel umgesetzt werden, um den modifizierten Antikörper der Erfindung herzustellen. Modifizierte menschliche Antikörper und antigenbindende Fragmente, die eine organische Komponente umfassen, die an spezifische Stellen eines Antikörpers der vorliegenden Erfindung gebunden ist, können durch geeignete Verfahren hergestellt werden, wie z.B. durch umgekehrte Proteolyse (Fisch et al., Bioconjugate Chem., 3: 147-153 (1992); Werlen et al., Bioconjugate Chem., 5:411-417 (1994); Kumaran et al., Protein Sci. 6 (10):2233-2241 (1997); Itoh et al., Bioorg. Chem., 24(1): 59-68 (1996); Capellas et al., Biotechnol. Bioeng., 56(4):456-463 (1997)), und die in Hermanson, G. T., Bioconjugate Techniques, Academic Press: San Diego, CA (1996).

[0118] Das Verfahren der vorliegenden Erfindung verwendet auch eine Anti-IL-12/IL-23p40- oder IL-23-Antikörperzusammensetzung, die mindestens einen, mindestens zwei, mindestens drei, mindestens vier, mindestens fünf, mindestens sechs oder mehr Anti-IL-12/IL-23p40- oder IL-23-Antikörper davon umfasst, wie hierin beschrieben und/oder wie in der Technik bekannt, die in einer nicht natürlich vorkommenden Zusammensetzung, Mischung oder Form bereitgestellt werden. Solche Zusammensetzungen umfassen nicht natürlich vorkommende Zusammensetzungen, die mindestens eine oder zwei in voller Länge, C- und/oder N-terminal deletierte Varianten, Domänen, Fragmente oder spezifizierte Varianten der Aminosäuresequenz des Anti-IL-12/IL-23p40- oder IL-23-Antikörpers umfassen, die aus der Gruppe ausgewählt ist, die aus 70-100 % der zusammenhängenden Aminosäuren der obigen SEQ ID NOs oder spezifizierten Fragmenten, Domänen oder Varianten davon besteht. Bevorzugte Anti-IL-12/IL-23p40- oder IL-23-Antikörperzusammensetzungen enthalten mindestens ein oder zwei Volllängen, Fragmente, Domänen oder Varianten als mindestens einen CDR- oder LBP-haltigen Teil der hierin beschriebenen Anti-IL-12/IL-23p40- oder IL-23-Antikörpersequenz, z.B. 70-100 % der obigen SEQ ID NOs, oder bestimmte Fragmente, Domänen oder Varianten davon. Weitere bevorzugte Zusammensetzungen umfassen z.B. 40-99 % von mindestens einer der 70-100 % der oben genannten SEQ ID NOs usw. oder bestimmte Fragmente, Domänen oder Varianten davon. Solche Zusammensetzungen sind in Gewicht, Volumen, Konzentration, Molarität oder Molalität als flüssige oder trockene Lösungen, Mischungen, Suspensionen, Emulsionen, Partikel, Pulver oder Kolloide, wie in der Technik bekannt oder hier beschrieben.

Antikörperzusammensetzungen, die weitere therapeutisch wirksame Bestandteile enthalten

[0119] Die in dem erfindungsgemäßen Verfahren verwendeten Antikörperzusammensetzungen können gegebenenfalls außerdem eine wirksame Menge mindestens einer Verbindung oder eines Proteins enthalten, die bzw. das ausgewählt ist aus mindestens einem Antiinfektivum, einem Arzneimittel für das Herz-Kreislauf-(CV)-System, einem Arzneimittel für das zentrale Nervensystem (CNS), einem Arzneimittel für das autonome Nervensystem (ANS), einem Arzneimittel für die Atemwege, einem Arzneimittel für den Magen-Darm-Trakt (GI), einem Hormonpräparat, einem Arzneimittel für den Flüssigkeits- oder Elektrolythaushalt, einem

hämatologischen Präparat, einem antineoplastischen Arzneimittel, einem Arzneimittel zur Immunmodulation, einem ophthalmischen, otischen oder nasalen Arzneimittel, einem topischen Arzneimittel, einem Arzneimittel zur Ernährung oder dergleichen. Solche Arzneimittel sind in der Fachwelt wohlbekannt, einschließlich Formulierungen, Indikationen, Dosierung und Verabreichung für jedes hier vorgestellte Arzneimittel (siehe z.B. Nursing 2001 Handbook of Drugs, 21st edition, Springhouse Corp., Springhouse, PA, 2001; Health Professional's Drug Guide 2001, ed., Shannon, Wilson, Stang, Prentice-Hall, Inc, Upper Saddle River, NJ; Pharmcotherapy Handbook, Wells et al., ed., Appleton & Lange, Stamford, CT).

[0120] Als Beispiel für die Medikamente, die mit den Antikörpern für die Methode der vorliegenden Erfindung kombiniert werden können, kann das Antiinfektivum mindestens eines der folgenden sein: Amöbenbekämpfungsmittel oder mindestens ein Antiprotozoikum, Anthelminthikum, Antimykotikum, Antimalariamitteln, Antituberkulotika oder mindestens einem Antileptikum, Aminoglykosiden, Penicillinen, Cephalosporinen, Tetracyclinen, Sulfonamiden, Fluorchinolonen, Virostatika, Makrolid-Antiinfektiva und verschiedenen Antiinfektiva. Bei dem hormonellen Arzneimittel kann es sich um mindestens eines der folgenden handeln: Kortikosteroide, Androgene oder mindestens ein anaboles Steroid, Östrogen oder mindestens ein Gestagen, Gonadotropin, Antidiabetikum oder mindestens ein Glukagon, Schilddrüsenhormon, Schilddrüsenhormonantagonist, Hypophysenhormon und parathyroidähnliches Arzneimittel. Das mindestens eine Cephalosporin kann mindestens eines der folgenden sein: Cefaclor, Cefadroxil, Cefazolin-Natrium, Cefdinir, Cefepimhydrochlorid, Cefixim, Cefmetazol-Natrium, Cefonicid-Natrium, Cefoperazon-Natrium, Cefotaxim-Natrium, Cefotetan-Dinatrium, Cefoxitin-Natrium, Cefpodoxim-Proxetil, Cefprozil, Ceftazidim, Ceftibuten, Ceftizoxim-Natrium, Ceftriaxon-Natrium, Cefuroxim-Axetil, Cefuroxim-Natrium, Cephalexin-Hydrochlorid, Cephalexin-Monohydrat, Cephradin, und Loracarbef.

[0121] Das mindestens eine Coricosteroid kann mindestens eines der folgenden sein: Betamethason, Betamethasonacetat oder Betamethason-Natriumphosphat, Betamethason-Natriumphosphat, Cortisonacetat, Dexamethason, Dexamethasonacetat, Dexamethason-Natriumphosphat, Fludrocortisonacetat, Hydrocortison, Hydrocortisonacetat, Hydrocortison, Hydrocortisonacetat, Hydrocortison-Natriumphosphat, Hydrocortison-Natriumsuccinat, Methylprednisolon, Methylprednisolonacetat, Methylprednisolon-Natriumsuccinat, Prednisolon, Prednisolonacetat, Prednisolon-Natriumphosphat, Prednisolon-Tebutat, Prednison, Triamcinolon, Triamcinolonacetonid und Triamcinolondiacetat. Bei dem mindestens einen Androgen oder anabolen Steroid kann es sich um mindestens eines der folgenden handeln: Danazol, Fluoxymesteron, Methyltestosteron, Nandrolondecanoat, Nandrolonphenpropionat, Testosteron, Testosteroncypionat, Testosteronenanthat, Testosteronpropionat und Testosterontransdermales System.

[0122] Das mindestens eine Immunsuppressivum kann mindestens eines sein, das aus Azathioprin, Basiliximab, Cyclosporin, Daclizumab, Lymphozyten-Immunglobulin, Muromonab-CD3, Mycophenolatmofetil, Mycophenolatmofetilhydrochlorid, Sirolimus, 6-Mercaptopurin, Methotrexat, Mizoribin und Tacrolimus ausgewählt ist.

[0123] Das mindestens eine lokale Antiinfektivum kann mindestens eines der folgenden sein: Acyclovir, Amphotericin B, Azelainsäure-Creme, Bacitracin, Butoconazolnitrat, Clindamycinphosphat, Clotrimazol, Econazolnitrat, Erythromycin, Gentamicinsulfat, Ketoconazol, Mafenidacetat, Metronidazol (topisch), Miconazolnitrat, Mupirocin, Naftifinhydrochlorid, Neomycinsulfat, Nitrofurazon, Nystatin, Silbersulfadiazin, Terbinafinhydrochlorid, Terconazol, Tetracyclinhydrochlorid, Tioconazol und Tolnaftat. Das mindestens eine Skabizid oder Pedikulizid kann mindestens eines der folgenden Mittel sein: Crotamiton, Lindan, Permethrin und Pyrethrine. Das mindestens eine topische Kortikosteroid kann mindestens eines der folgenden sein: Betamethasondipropionat, Betamethasonvalerat, Clobetasolpropionat, Desonid, Desoximetason, Dexamethason, Dexamethason-Natriumphosphat, Diflorasondiacetat, Fluocinolonacetonid, Fluocinonid, Flurandrenolid, Fluticasonpropionat, Halcionid, Hydrocortison, Hydrocortisonacetat, Hydrocortisonbutyrat, Hydrocorisonvalerat, Mometasonfuroat und Triamcinolonacetonid. (Siehe z.B. S. 1098-1136 des Arzneimittelhandbuchs der Krankenpflege 2001)

[0124] Anti-IL-12/IL-23p40- oder IL-23-Antikörper-Zusammensetzungen können ferner mindestens eine geeignete und wirksame Menge einer Zusammensetzung oder pharmazeutischen Zusammensetzung umfassen, die mindestens einen Anti-IL-12/IL-23p40- oder IL-23-Antikörper enthält, der mit einer Zelle, einem Gewebe, einem Organ, einem Tier oder einem Subjekt, das einer solchen Modulation, Behandlung oder Therapie bedarf, in Kontakt gebracht oder diesem verabreicht wird, und die gegebenenfalls ferner mindestens einen Antagonisten enthält, der aus mindestens einem TNF-Antagonisten (z.B., aber nicht beschränkt auf einen chemischen TNF- oder Protein-Antagonisten, einen monoklonalen oder polyklonalen TNF-Antikörper oder ein Fragment, einen löslichen TNF-Rezeptor (z.B. p55, p70 oder p85) oder Fragment, Fusionspolypep-

tide davon oder ein niedermolekularer TNF-Antagonist, z.B. TNF-Bindeprotein I oder II (TBP-1 oder TBP-II), Nerelimonmab, Infliximab, Eternacept, CDP-571, CDP-870, Afelimomab, Lenercept und dergleichen), ein Antirheumatikum (z.B. Methotrexat, Auranofin, Aurothioglucose, Azathioprin, Etanercept, Goldnatriumthiomalat, Hydroxychloroquinsulfat, Leflunomid, Sulfasalzin), eine Immunisierung, ein Immunglobulin, ein Immunsuppressivum (z.B. Azathioprin, Basiliximab, Cyclosporin, Daclizumab), ein Zytokin oder ein Zytokinantagonist. Nicht einschränkende Beispiele für solche Zytokine sind u.a. IL-1 bis IL-23 (z.B. IL-1, IL-2 usw.). Geeignete Dosierungen sind in der Fachwelt wohlbekannt. Siehe z.B. Wells et al. (Hrsg.), Pharmacotherapy Handbook, 2nd Edition, Appleton and Lange, Stamford, CT (2000); PDR Pharmacopoeia, Tarascon Pocket Pharmacopoeia 2000, Deluxe Edition, Tarascon Publishing, Loma Linda, CA (2000).

[0125] Anti-IL-12/IL-23p40-Antikörper-Verbindungen, -Zusammensetzungen oder -Kombinationen, die in der Methode der vorliegenden Erfindung verwendet werden, können ferner mindestens eines der geeigneten Hilfsmittel, wie z.B. Verdünnungsmittel, Bindemittel, Stabilisatoren, Puffer, Salze, lipophile Lösungsmittel, Konservierungsmittel, Adjuvans oder Ähnliches, enthalten. Pharmazeutisch akzeptable Hilfsstoffe werden bevorzugt. Nicht einschränkende Beispiele und Verfahren zur Herstellung solcher sterilen Lösungen sind in der Fachwelt wohlbekannt, wie z.B. Gennaro, Ed., Remington's Pharmaceutical Sciences, 18th Edition, Mack Publishing Co. (Easton, PA) 1990. Es können routinemäßig pharmazeutisch akzeptable Träger ausgewählt werden, die für die Verabreichungsart, Löslichkeit und/oder Stabilität der Anti-IL-12/IL-23p40-Zusammensetzung, des Fragments oder der Variante geeignet sind, wie sie in der Fachwelt bekannt sind oder hier beschrieben werden.

[0126] Zu den pharmazeutischen Hilfsstoffen und Zusatzstoffen, die in der vorliegenden Zusammensetzung verwendet werden können, gehören unter anderem Proteine, Peptide, Aminosäuren, Lipide und Kohlenhydrate (z.B. Zucker, einschließlich Monosaccharide, Di-, Tri-, Tetra- und Oligosaccharide; derivatisierte Zucker, wie Alditole, Aldonsäuren, veresterte Zucker und dergleichen; und Polysaccharide oder Zuckerpolymere), die einzeln oder in Kombination vorhanden sein können und allein oder in Kombination 1-99,99 Gew.-% oder Volumen umfassen. Beispielhafte Protein-Hilfsstoffe sind Serumalbumin, wie humanes Serumalbumin (HSA), rekombinantes Humanalbumin (rHA), Gelatine, Kasein und dergleichen. Zu den repräsentativen Aminosäure/Antikörper-Komponenten, die auch als Puffer fungieren können, gehören Alanin, Glycin, Arginin, Betain, Histidin, Glutaminsäure, Asparaginsäure, Cystein, Lysin, Leucin, Isoleucin, Valin, Methionin, Phenylalanin, Aspartam und dergleichen. Eine bevorzugte Aminosäure ist Glycin.

[0127] Zu den für die Verwendung in der Erfindung geeigneten Kohlenhydrat-Hilfsstoffen gehören beispielsweise Monosaccharide wie Fructose, Maltose, Galactose, Glucose, D-Mannose, Sorbose und dergleichen; Disaccharide wie Lactose, Saccharose, Trehalose, Cellobiose und dergleichen; Polysaccharide wie Raffinose, Melezitose, Maltodextrine, Dextrane, Stärken und dergleichen; und Alditole wie Mannitol, Xylitol, Maltitol, Lactitol, Xylitol-Sorbitol (Glucitol), Myoinositol und dergleichen. Bevorzugte Kohlenhydrat-Hilfsstoffe zur Verwendung in der vorliegenden Erfindung sind Mannitol, Trehalose und Raffinose.

[0128] Anti-IL-12/IL-23p40- oder IL-23-Antikörperzusammensetzungen können auch einen Puffer oder ein Mittel zur Einstellung des pH-Werts enthalten; typischerweise ist der Puffer ein Salz, das aus einer organischen Säure oder Base hergestellt wird. Zu den repräsentativen Puffern gehören Salze organischer Säuren, wie z.B. Salze von Zitronensäure, Ascorbinsäure, Gluconsäure, Kohlensäure, Weinsäure, Bernsteinsäure, Essigsäure oder Phthalsäure; Tris, Tromethaminhydrochlorid oder Phosphatpuffer. Bevorzugte Puffer zur Verwendung in den vorliegenden Zusammensetzungen sind Salze organischer Säuren, wie z.B. Citrat.

[0129] Zusätzlich können Anti-IL-12/IL-23p40- oder IL-23-Antikörper-Zusammensetzungen polymere Hilfsstoffe/Zusatzstoffe enthalten, wie Polyvinylpyrrolidone, Ficolls (ein polymerer Zucker), Dextrate (z.B. Cyclodextrine, wie 2-Hydroxypropyl-β-cyclodextrin), Polyethylenglykole, Aromastoffe, antimikrobielle Mittel, Süßstoffe, Antioxidantien, Antistatika, Tenside (z.B. Polysorbate, wie „TWEEN 20“ und „TWEEN 80“), Lipide (z.B. Phospholipide, Fettsäuren), Steroide (z.B. Cholesterin) und Chelatbildner (z.B. EDTA).

[0130] Diese und weitere bekannte pharmazeutische Hilfsstoffe und/oder Zusatzstoffe, die für die Verwendung in den erfindungsgemäßen Anti-IL-12/IL-23p40- oder IL-23-Antikörper-, Teil- oder Varianten-Zusammensetzungen geeignet sind, sind auf dem Gebiet der Pharmazie bekannt, z.B. aus der Liste in „Remington: The Science & Practice of Pharmacy“, 19. Auflage, Williams & Williams, (1995), und in der"Physician's Desk Reference", 52. Auflage, Medical Economics, Montvale, NJ (1998). Bevorzugte Träger- oder Hilfsstoffe sind Kohlenhydrate (z.B. Saccharide und Alditole) und Puffer (z.B. Citrat) oder polymere Stoffe. Ein beispielhaftes Trägermolekül ist das Mucopolysaccharid Hyaluronsäure, das für die intraartikuläre Verabreichung nützlich sein kann.

Formulierungen

[0131] Wie oben erwähnt, sieht die Erfindung stabile Formulierungen vor, die vorzugsweise einen Phosphatpuffer mit Kochsalzlösung oder einem ausgewählten Salz umfassen, sowie konservierte Lösungen und Formulierungen, die ein Konservierungsmittel enthalten, sowie konservierte Mehrfachverwendungsformulierungen, die für die pharmazeutische oder veterinärmedizinische Verwendung geeignet sind, umfassend mindestens einen Anti-IL-12/IL-23p40-Antikörper gemäß Anspruch 1 in einer pharmazeutisch akzeptablen Formulierung. Konservierte Formulierungen enthalten mindestens ein bekanntes Konservierungsmittel oder wahlweise ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus mindestens einem Phenol, m-Kresol, p-Kresol, o-Kresol, Chlorkresol, Benzylalkohol, Phenylmercurnitrit, Phenoxyethanol, Formaldehyd, Chlorbutanol, Magnesiumchlorid (z.B., hexahydrat), Alkylparaben (Methyl, Ethyl, Propyl, Butyl und dergleichen), Benzalkoniumchlorid, Benzethoniumchlorid, Natriumdehydroacetat und Thimerosal oder Mischungen davon in einem wässrigen Verdünnungsmittel. Jede geeignete Konzentration oder Mischung kann verwendet werden, wie sie in der Technik bekannt ist, wie z.B. 0,001-5% oder jeder Bereich oder Wert darin, wie z.B., aber nicht beschränkt auf 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 oder ein beliebiger Bereich oder Wert darin. Nicht einschränkende Beispiele sind: kein Konservierungsstoff, 0,1-2% m-Kresol (z.B. 0,2, 0,3, 0,4, 0,5, 0,9, 1,0%), 0,1-3% Benzylalkohol (z.B. 0,5, 0,9, 1,1, 1,5, 1,9, 2,0, 2,5%), 0,001-0,5% Thimerosal (z.B. 0,005, 0,01), 0,001-2,0% Phenol (z.B. 0,05, 0,25, 0,28, 0,5, 0,9, 1,0%), 0,0005-1,0% Alkylparaben(e) (z.B. 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%) und dergleichen.

[0132] Wie oben erwähnt, verwendet das erfindungsgemäße Verfahren einen Herstellungsgegenstand, der Verpackungsmaterial und mindestens ein Fläschchen umfasst, das eine Lösung mindestens eines Anti-IL-12/IL-23p40-Antikörpers, wie in Anspruch 1 definiert, mit den vorgeschriebenen Puffern und/oder Konservierungsmitteln, gegebenenfalls in einem wässrigen Verdünnungsmittel, umfasst, wobei das Verpackungsmaterial ein Etikett umfasst, das angibt, dass eine solche Lösung über einen Zeitraum von 1, 2, 3, 4, 5, 6, 9, 12, 18, 20, 24, 30, 36, 40, 48, 54, 60, 66, 72 Stunden oder länger aufbewahrt werden kann. Die Erfindung verwendet ferner einen Herstellungsgegenstand, der Verpackungsmaterial, ein erstes Fläschchen, das gefriergetrocknete Anti-IL-12/IL-23p40-Antikörper, wie in Anspruch 1 definiert, umfasst, und ein zweites Fläschchen, das ein wässriges Verdünnungsmittel eines vorgeschriebenen Puffers oder Konservierungsmittels umfasst, umfasst, wobei das Verpackungsmaterial ein Etikett umfasst, das ein Subjekt anweist, den Anti-IL-12/IL-23p40-Antikörper, wie in Anspruch 1 definiert, in dem wässrigen Verdünnungsmittel zu rekonstituieren, um eine Lösung zu bilden, die über einen Zeitraum von vierundzwanzig Stunden oder länger aufbewahrt werden kann.

[0133] Der Anti-IL-12/IL-23p40-Antikörper, der gemäß der vorliegenden Erfindung verwendet wird, kann rekombinant hergestellt werden, unter anderem aus Säugetierzell- oder transgenen Präparaten, oder er kann aus anderen biologischen Quellen gereinigt werden, wie hierin beschrieben oder wie in der Technik bekannt.

[0134] Der Bereich des Anti-IL-12/IL-23p40-Antikörpers umfasst Mengen, die nach der Rekonstitution in einem Nass-/Trockensystem Konzentrationen von etwa 1,0 µg/ml bis etwa 1000 mg/ml ergeben, obwohl niedrigere und höhere Konzentrationen möglich sind und vom vorgesehenen Verabreichungsvehikel abhängen, z.B. unterscheiden sich Lösungsformulierungen von transdermalen Pflastern, pulmonalen, transmukosalen oder osmotischen oder Mikropumpenmethoden.

[0135] Vorzugsweise enthält das wässrige Verdünnungsmittel gegebenenfalls zusätzlich ein pharmazeutisch akzeptables Konservierungsmittel. Zu den bevorzugten Konservierungsmitteln gehören solche, die aus der Gruppe ausgewählt sind, die aus Phenol, m-Kresol, p-Kresol, o-Kresol, Chlorkresol, Benzylalkohol, Alkylparaben (Methyl-, Ethyl-, Propyl-, Butylparaben und dergleichen), Benzalkoniumchlorid, Benzethoniumchlorid, Natriumdehydroacetat und Thimerosal oder Mischungen davon besteht. Die in der Formulierung verwendete Konzentration des Konservierungsmittels ist ausreichend, um eine antimikrobielle Wirkung zu erzielen. Diese Konzentrationen hängen von dem gewählten Konservierungsmittel ab und können vom Fachmann leicht bestimmt werden.

[0136] Andere Hilfsstoffe, z.B. Isotonisierungsmittel, Puffer, Antioxidantien und Konservierungsverstärker, können dem Verdünnungsmittel wahlweise und vorzugsweise zugesetzt werden. Ein Isotonisierungsmittel, wie z.B. Glycerin, wird in der Regel in bekannten Konzentrationen verwendet. Vorzugsweise wird ein physio-

logisch verträglicher Puffer zugesetzt, um eine bessere pH-Kontrolle zu gewährleisten. Die Formulierungen können einen weiten pH-Bereich abdecken, z.B. von ca. pH 4 bis ca. pH 10, bevorzugt von ca. pH 5 bis ca. pH 9, und am meisten bevorzugt von ca. 6,0 bis ca. 8,0. Vorzugsweise haben die Formulierungen der vorliegenden Erfindung einen pH-Wert zwischen etwa 6,8 und etwa 7,8. Zu den bevorzugten Puffern gehören Phosphatpuffer, vorzugsweise Natriumphosphat, insbesondere phosphatgepufferte Kochsalzlösung (PBS).

[0137] Andere Zusätze, wie pharmazeutisch verträgliche Lösungsvermittler wie Tween 20 (Polyoxyethylen (20)sorbitanmonolaurat), Tween 40 (Polyoxyethylen(20)sorbitanmonopalmitat), Tween 80 (Polyoxyethylen (20)sorbitanmonooleat), Pluronic F68 (Polyoxyethylen-Polyoxypropylen-Blockcopolymere) und PEG (Polyethylenglykol) oder nichtionische Tenside wie Polysorbat 20 oder 80 oder Poloxamer 184 oder 188, Pluronic® polyls, andere Block-Copolymere und Chelatoren wie EDTA und EGTA können den Formulierungen oder Zusammensetzungen wahlweise zugesetzt werden, um die Aggregation zu verringern. Diese Zusätze sind besonders nützlich, wenn die Formulierung mit einer Pumpe oder einem Kunststoffbehälter verabreicht wird. Das Vorhandensein eines pharmazeutisch akzeptablen Tensids mindert die Neigung des Proteins zur Aggregation.

[0138] Die Formulierungen können durch ein Verfahren hergestellt werden, das das Mischen mindestens eines Anti-IL-12/IL-23p40-Antikörpers, wie in Anspruch 1 definiert, und eines Konservierungsmittels, ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Phenol, m-Kresol, p-Kresol, o-Kresol, Chlorocresol, Benzylalkohol, Alkylparaben (Methyl, Ethyl, Propyl, Butyl und dergleichen), Benzalkoniumchlorid, Benzethoniumchlorid, Natriumdehydroacetat und Thimerosal oder Mischungen davon in einem wässrigen Verdünnungsmittel umfasst. Das Mischen des mindestens einen spezifischen Anti-IL-12/IL-23p40-Antikörpers und des Konservierungsmittels in einem wässrigen Verdünnungsmittel erfolgt nach herkömmlichen Auflösungs- und Mischverfahren. Zur Herstellung einer geeigneten Formulierung wird beispielsweise eine abgemessene Menge mindestens eines Anti-IL-12/IL-23p40-Antikörpers in gepufferter Lösung mit dem gewünschten Konservierungsmittel in einer gepufferten Lösung in ausreichenden Mengen kombiniert, um das Protein und das Konservierungsmittel in den gewünschten Konzentrationen bereitzustellen. Variationen dieses Verfahrens werden von einem Fachmann erkannt. Die Reihenfolge der Zugabe der Bestandteile, die Verwendung zusätzlicher Zusatzstoffe, die Temperatur und der pH-Wert, bei denen die Formulierung hergestellt wird, sind Faktoren, die für die Konzentration und die Art der Verabreichung optimiert werden können.

[0139] Die Formulierungen können den Probanden als klare Lösungen oder als Doppelfläschchen zur Verfügung gestellt werden, die ein Fläschchen mit lyophilisiertem spezifischem Anti-IL-12/IL-23p40-Antikörper gemäß Anspruch 1 umfassen, das mit einem zweiten Fläschchen rekonstituiert ist, das Wasser, ein Konservierungsmittel und/oder Hilfsstoffe, vorzugsweise einen Phosphatpuffer und/oder Kochsalzlösung und ein ausgewähltes Salz, in einem wässrigen Verdünnungsmittel enthält. Ein einzelnes Lösungsfläschchen oder ein doppeltes Fläschchen, das rekonstituiert werden muss, kann mehrfach wiederverwendet werden und für einen oder mehrere Subjekt-Behandlungszyklen ausreichen und somit ein bequemeres Behandlungsschema als das derzeit verfügbare bieten.

[0140] Die vorliegenden Erzeugnisse sind für die Verabreichung über einen Zeitraum von sofort bis zu vierundzwanzig Stunden oder länger geeignet. Dementsprechend bieten die hier beanspruchten Erzeugnisse dem Subjekt erhebliche Vorteile. Erfindungsgemäße Formulierungen können wahlweise bei Temperaturen von etwa 2°C bis etwa 40°C sicher gelagert werden und behalten die biologische Aktivität des Proteins für längere Zeiträume bei, so dass ein Verpackungsetikett angibt, dass die Lösung über einen Zeitraum von 6, 12, 18, 24, 36, 48, 72 oder 96 Stunden oder länger aufbewahrt und/oder verwendet werden kann. Wird ein konserviertes Verdünnungsmittel verwendet, kann dieses Etikett die Verwendung bis zu 1-12 Monaten, eineinhalb, anderthalb und/oder zwei Jahren vorsehen.

[0141] Die Lösungen des spezifischen Anti-IL-12/IL-23p40-Antikörpers nach Anspruch 1 können durch ein Verfahren hergestellt werden, das das Mischen mindestens eines Antikörpers in einem wässrigen Verdünnungsmittel umfasst. Das Mischen erfolgt nach herkömmlichen Auflösungs- und Mischverfahren. Zur Herstellung eines geeigneten Verdünnungsmittels wird z.B. eine abgemessene Menge mindestens eines Antikörpers in Wasser oder Puffer in ausreichenden Mengen kombiniert, um das Protein und gegebenenfalls ein Konservierungsmittel oder einen Puffer in den gewünschten Konzentrationen bereitzustellen. Variationen dieses Verfahrens werden von einem Fachmann erkannt. Die Reihenfolge der Zugabe der Bestandteile, die Verwendung zusätzlicher Zusatzstoffe, die Temperatur und der pH-Wert, bei denen die Formulierung hergestellt wird, sind Faktoren, die für die Konzentration und die Art der Verabreichung optimiert werden können.

[0142] Die beanspruchten Produkte können den Subjekten als klare Lösungen oder als Doppelfläschchen zur Verfügung gestellt werden, die ein Fläschchen mit mindestens einem lyophilisierten Anti-IL-12/IL-23p40-spezifischen Antikörper gemäß Anspruch 1 umfassen, das mit einem zweiten Fläschchen, das das wässrige Verdünnungsmittel enthält, rekonstituiert ist. Ein einzelnes Lösungsfläschchen oder ein doppeltes Fläschchen, das rekonstituiert werden muss, kann mehrfach wiederverwendet werden und für einen oder mehrere Subjekt-Behandlungszyklen ausreichen und bietet somit ein bequemeres Behandlungsschema als die derzeit verfügbaren.

[0143] Die Produkte können Subjekten indirekt zur Verfügung gestellt werden, indem Apotheken, Kliniken oder anderen derartigen Institutionen und Einrichtungen klare Lösungen oder Doppelfläschchen zur Verfügung gestellt werden, die ein Fläschchen mit lyophilisiertem mindestens einem spezifischen Anti-IL-12/IL-23p40-Antikörper gemäß Anspruch 1 umfassen, das mit einem zweiten Fläschchen, das das wässrige Verdünnungsmittel enthält, rekonstituiert ist. Die klare Lösung kann in diesem Fall bis zu einem Liter oder sogar noch größer sein, so dass ein großes Reservoir zur Verfügung steht, aus dem kleinere Portionen der mindestens einen Antikörperlösung ein- oder mehrmals entnommen werden können, um in kleinere Fläschchen umgefüllt und von der Apotheke oder Klinik an ihre Kunden und/oder Subjekte abgegeben zu werden.

[0144] Zu den anerkannten Geräten, die Einzelfläschchensysteme umfassen, gehören Pen-Injektor-Geräte zur Abgabe einer Lösung, wie BD Pens, BD Autojector®, Humaject®, NovoPen®, B-D®Pen, AutoPen®, and OptiPen®, GenotropinPen®, Genotronorm Pen®, Humatro Pen®, Reco-Pen®, Roferon Pen®, Biojector®, Iject®, J-tip Needle-Free Injector®, Intraject®, Medi-Ject®, Smartject®, z.B. wie sie von Becton Dickensen (Franklin Lakes, NJ, www.bectondickenson.com), Disetronic (Burgdorf, Schweiz, 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) hergestellt oder entwickelt werden, und ähnlich geeignete Geräte. Zu den anerkannten Geräten, die ein System mit zwei Fläschchen umfassen, gehören Pen-Injektor-Systeme zur Rekonstituierung eines lyophilisierten Arzneimittels in einer Patrone zur Abgabe der rekonstituierten Lösung, wie z.B. der HumatroPen®. Beispiele für andere geeignete Geräte sind vorgefüllte Spritzen, Autoinjektoren, nadelfreie Injektoren und nadelfreie IV-Infusionssets.

[0145] Die Produkte können Verpackungsmaterial enthalten. Das Verpackungsmaterial enthält neben den von den Aufsichtsbehörden geforderten Informationen auch die Bedingungen, unter denen das Produkt verwendet werden kann. Das Verpackungsmaterial enthält gegebenenfalls Anweisungen für das Subjekt, mindestens einen Anti-IL-12/IL-23p40-Antikörper, wie in Anspruch 1 definiert, in dem wässrigen Verdünnungsmittel zu rekonstituieren, um eine Lösung zu bilden, und die Lösung über einen Zeitraum von 2-24 Stunden oder länger für das Produkt mit zwei Fläschchen, nass/trocken, zu verwenden. Bei Einzelfläschchen, Lösungen, vorgefüllten Spritzen oder Autoinjektoren ist auf dem Etikett angegeben, dass die Lösung über einen Zeitraum von mindestens 2-24 Stunden verwendet werden kann. Die Produkte sind für die Verwendung als Humanarzneimittel geeignet.

[0146] Die in der Methode der vorliegenden Erfindung verwendeten Formulierungen können durch ein Verfahren hergestellt werden, das das Mischen eines Anti-IL-12/IL-23p40-Antikörpers, wie in Anspruch 1 definiert, und eines ausgewählten Puffers, vorzugsweise eines Phosphatpuffers, der Kochsalzlösung oder ein ausgewähltes Salz enthält, umfasst. Das Mischen des Anti-IL-12/IL-23p40-Antikörpers und des Puffers in einem wässrigen Verdünnungsmittel erfolgt nach herkömmlichen Auflösungs- und Mischverfahren. Zur Herstellung einer geeigneten Formulierung wird z.B. eine abgemessene Menge mindestens eines Antikörpers in Wasser oder Puffer mit dem gewünschten Puffermittel in Wasser in Mengen kombiniert, die ausreichen, um das Protein und den Puffer in den gewünschten Konzentrationen bereitzustellen. Variationen dieses Verfahrens werden von einem Fachmann erkannt. Die Reihenfolge der Zugabe der Bestandteile, die Verwendung zusätzlicher Zusatzstoffe, die Temperatur und der pH-Wert, bei denen die Formulierung hergestellt wird, sind Faktoren, die für die Konzentration und die Art der Verabreichung optimiert werden können.

[0147] Die Methoden der Offenbarung stellen pharmazeutische Zusammensetzungen bereit, die verschiedene Formulierungen umfassen, die für die Verabreichung an ein menschliches oder tierisches Subjekt nützlich und akzeptabel sind. Solche pharmazeutischen Zusammensetzungen werden mit Wasser im „Standardzustand“ als Verdünnungsmittel und mit Routinemethoden hergestellt, die dem Fachmann gut bekannt sind. So können z.B. zunächst Pufferkomponenten wie Histidin und Histidinmonohydrochlorid-Hydrat bereitgestellt werden, gefolgt von der Zugabe eines geeigneten, nicht endgültigen Volumens an Wasserverdünnungsmittel, Saccharose und Polysorbat 80 im „Standardzustand“. Anschließend kann der isolierte Antikörper hinzugefügt werden. Zuletzt wird das Volumen der pharmazeutischen Zusammensetzung unter „Standardbedingungen“

mit Wasser als Verdünnungsmittel auf das gewünschte Endvolumen eingestellt. Fachleute kennen eine Reihe anderer Methoden, die für die Herstellung der pharmazeutischen Zusammensetzungen geeignet sind.

[0148] Bei den pharmazeutischen Zusammensetzungen kann es sich um wässrige Lösungen oder Suspensionen handeln, die die angegebene Masse jedes Bestandteils pro Volumeneinheit Wasser enthalten oder einen angegebenen pH-Wert im „Standardzustand“ aufweisen. Der hier verwendete Begriff „Standardzustand“ bedeutet eine Temperatur von 25°C +/- 2°C und einen Druck von 1 Atmosphäre. Der Begriff „Standardzustand“ wird in der Technik nicht verwendet, um sich auf eine einzelne, nach dem Stand der Technik anerkannte Reihe von Temperaturen oder Drücken zu beziehen, sondern ist stattdessen ein Referenzzustand, der Temperaturen und Drücke angibt, die zur Beschreibung einer Lösung oder Suspension mit einer bestimmten Zusammensetzung unter den Referenzbedingungen des „Standardzustands“ verwendet werden. Dies liegt daran, dass das Volumen einer Lösung zum Teil von der Temperatur und dem Druck abhängt. Fachleute werden erkennen, dass pharmazeutische Zusammensetzungen, die den hier offenbarten gleichwertig sind, auch bei anderen Temperaturen und Drücken hergestellt werden können. Ob solche pharmazeutischen Zusammensetzungen den hier offenbarten gleichwertig sind, sollte unter den oben definierten „Standardbedingungen“ (z.B. 25°C +/- 2°C und einem Druck von 1 Atmosphäre) bestimmt werden.

[0149] Wichtig ist, dass solche pharmazeutischen Zusammensetzungen Massen von Bestandteilen „um“ einen bestimmten Wert (z.B. „etwa 0,53 mg L-Histidin“) pro Volumeneinheit der pharmazeutischen Zusammensetzung enthalten oder pH-Werte um einen bestimmten Wert aufweisen können. Eine in einer pharmazeutischen Zusammensetzung vorhandene Komponentenmasse oder ein pH-Wert ist „etwa“ ein bestimmter Zahlenwert, wenn der in der pharmazeutischen Zusammensetzung vorhandene isolierte Antikörper in der Lage ist, eine Peptidkette zu binden, während der isolierte Antikörper in der pharmazeutischen Zusammensetzung vorhanden ist oder nachdem der isolierte Antikörper aus der pharmazeutischen Zusammensetzung entfernt wurde (z.B. durch Verdünnung). Anders ausgedrückt: Ein Wert, wie z.B. der Massenwert eines Bestandteils oder der pH-Wert, liegt „ungefähr“ bei einem bestimmten Zahlenwert, wenn die Bindungsaktivität des isolierten Antikörpers erhalten bleibt und nachgewiesen werden kann, nachdem der isolierte Antikörper in die pharmazeutische Zusammensetzung eingebracht wurde.

[0150] Die Analyse der Konkurrenzbindung wird durchgeführt, um festzustellen, ob die IL-12/IL-23p40- oder IL-23-spezifischen mAbs an ähnliche oder unterschiedliche Epitope binden und/oder miteinander konkurrieren. Die Antikörper sind einzeln auf ELISA-Platten aufgetragen. Es werden konkurrierende mAbs hinzugefügt, gefolgt von der Zugabe von biotinyliertem hrIL-12 oder IL-23. Zur Positivkontrolle kann dieselbe mAb für die Beschichtung als konkurrierende mAb verwendet werden („Selbstkonkurrenz“). Die Bindung von IL-12/IL-23p40 oder IL-23 wird mit Streptavidin nachgewiesen. Diese Ergebnisse zeigen, ob die mAbs ähnliche oder teilweise überlappende Epitope auf IL-12/IL-23p40 oder IL-23 erkennen.

[0151] In einer Ausführungsform der pharmazeutischen Zusammensetzungen beträgt die Konzentration des isolierten Antikörpers etwa 77 bis etwa 104 mg pro ml der pharmazeutischen Zusammensetzung. In einer anderen Ausführungsform der pharmazeutischen Zusammensetzungen liegt der pH-Wert zwischen etwa 5,5 und etwa 6,5.

[0152] Die stabilen oder konservierten Formulierungen können dem Subjekt als klare Lösungen oder als Doppelfläschchen zur Verfügung gestellt werden, die ein Fläschchen mit mindestens einem lyophilisierten Anti-IL-12/IL-23p40 enthalten, das mit einem zweiten Fläschchen rekonstituiert ist, das ein Konservierungsmittel oder einen Puffer und Hilfsstoffe in einem wässrigen Verdünnungsmittel enthält. Ein einzelnes Lösungsfläschchen oder ein doppeltes Fläschchen, das rekonstituiert werden muss, kann mehrfach wiederverwendet werden und für einen oder mehrere Subjekt-Behandlungszyklen ausreichen und bietet somit ein bequemeres Behandlungsschema als die derzeit verfügbaren.

[0153] Andere Formulierungen oder Methoden zur Stabilisierung des Anti-IL-12/IL-23p40 können zu einer anderen als einer klaren Lösung des lyophilisierten Pulvers mit dem Antikörper führen. Zu den nichtklaren Lösungen gehören Formulierungen, die Partikelsuspensionen umfassen, wobei die Partikel eine Zusammensetzung sind, die das Anti-IL-12/IL-23p40 in einer Struktur variabler Größe enthält, die auch als Mikrokügelchen, Mikropartikel, Nanopartikel, Nanosphäre oder Liposom bekannt ist. Solche relativ homogenen, im Wesentlichen kugelförmigen, partikelförmigen Formulierungen, die einen Wirkstoff enthalten, können gebildet werden, indem eine wässrige Phase, die den Wirkstoff und ein Polymer enthält, mit einer nichtwässrigen Phase in Kontakt gebracht wird, gefolgt von einer Verdampfung der nichtwässrigen Phase, um die Koaleszenz der Partikel aus der wässrigen Phase zu bewirken, wie in U.S. 4,589,330 gelehrt. Poröse Mikropartikel können unter Verwendung einer ersten Phase hergestellt werden, die einen Wirkstoff und ein in einem konti-

nuierlichen Lösungsmittel dispergiertes Polymer enthält, wobei das Lösungsmittel aus der Suspension durch Gefriertrocknung oder Verdünnungsextraktion und Fällung entfernt wird, wie in U.S. 4,818,542 beschrieben. Bevorzugte Polymere für solche Zubereitungen sind natürliche oder synthetische Copolymere oder Polymere, ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Glatinagar, Stärke, Arabinogalactan, Albumin, Kollagen, Polyglykolsäure, Polymilchsäure, Glykolid-L(-)lactid Poly(episilon-Caprolacton, Poly(epsilon-Caprolacton-CO-Milchsäure), Poly(epsilon-Caprolacton-CO-Glykolsäure), Poly(β-Hydroxybuttersäure), Polyethylenoxid, Polyethylen, Poly(alkyl-2-cyanoacrylat), Poly(hydroxyethylmethacrylat), Polyamide, Poly(aminosäuren), Poly (2-hydroxyethyl-DL-aspartamid), Poly(esterharnstoff), Poly(L-phenylalanin/Ethylenglykol/1,6-diisocyanatohexan) und Poly(methylmethacrylat). Besonders bevorzugte Polymere sind Polyester wie Polyglykolsäure, Polymilchsäure, Glykolid-L(-)lactid, Poly(episilon-caprolacton), Poly(epsilon-caprolacton-CO-milchsäure) und Poly(epsilon-caprolacton-CO-glykolsäure). Zu den Lösungsmitteln, die sich zum Lösen des Polymers und/oder des Wirkstoffs eignen, gehören: Wasser, Hexafluorisopropanol, Methylenchlorid, Tetrahydrofuran, Hexan, Benzol oder Hexafluoraceton-Sesquihydrat. Das Verfahren zum Dispergieren der wirkstoffhaltigen Phase mit einer zweiten Phase kann beinhalten, dass die erste Phase unter Druck durch eine Öffnung in einer Düse gepresst wird, um die Tröpfchenbildung zu beeinflussen.

[0154] Trockenpulverformulierungen können durch andere Verfahren als die Gefriertrocknung entstehen, z.B. durch Sprühtrocknung oder Lösungsmittelextraktion durch Verdampfung oder durch Ausfällung einer kristallinen Zusammensetzung, gefolgt von einem oder mehreren Schritten zur Entfernung wässriger oder nichtwässriger Lösungsmittel. Die Herstellung eines sprühgetrockneten Antikörperpräparats ist in U.S. 6,019,968 beschrieben. Die Trockenpulverzusammensetzungen auf Antikörperbasis können durch Sprühtrocknung von Lösungen oder Aufschlämmungen des Antikörpers und gegebenenfalls von Hilfsstoffen in einem Lösungsmittel unter Bedingungen hergestellt werden, die ein lungengängiges Trockenpulver bereitstellen. Zu den Lösungsmitteln können polare Verbindungen wie Wasser und Ethanol gehören, die sich leicht trocknen lassen. Die Stabilität von Antikörpern kann erhöht werden, indem die Sprühtrocknung unter Ausschluss von Sauerstoff durchgeführt wird, z.B. unter einer Stickstoffdecke oder unter Verwendung von Stickstoff als Trocknungsgas. Eine andere relativ trockene Formulierung ist eine Dispersion einer Vielzahl von perforierten Mikrostrukturen, die in einem Suspensionsmedium dispergiert sind, das typischerweise ein Hydrofluoralkan-Treibmittel enthält, wie in WO 9916419 beschrieben. Die stabilisierten Dispersionen können mit Hilfe eines Dosierinhalators in die Lunge einer Person verabreicht werden. Die für die kommerzielle Herstellung von sprühgetrockneten Medikamenten nützlichen Geräte werden von Buchi Ltd. oder Niro Corp. hergestellt.

[0155] Ein Anti-IL-12/IL-23p40 in den hier beschriebenen stabilen oder konservierten Formulierungen oder Lösungen kann einem Subjekt über eine Vielzahl von Verabreichungsmethoden verabreicht werden, einschließlich SC- oder IM-Injektion, transdermal, pulmonal, transmukosal, Implantat, osmotische Pumpe, Kartusche, Mikropumpe oder andere Mittel, die dem Fachmann bekannt sind.

Therapeutische Anwendungen

[0156] Hierin wird ein Verfahren zur Modulation oder Behandlung von Colitis ulcerosa in einer Zelle, einem Gewebe, einem Organ, einem Tier oder einem Subjekt, wie in der Technik bekannt oder wie hierin beschrieben, offenbart, z.B. Verabreichung oder Kontaktierung der Zelle, des Gewebes, des Organs, des Tieres oder des Subjekts mit einer therapeutisch wirksamen Menge eines IL-12/IL-23p40-spezifischen Antikörpers.

[0157] Die Verfahren können die Verabreichung einer wirksamen Menge einer Zusammensetzung oder pharmazeutischen Zusammensetzung, die ein IL-12/IL-23p40 enthält, an eine Zelle, ein Gewebe, ein Organ, ein Tier oder ein Subjekt umfassen, die eine solche Modulation, Behandlung oder Therapie benötigen. Ein derartiges Verfahren kann gegebenenfalls ferner die gleichzeitige Verabreichung oder eine Kombinationstherapie zur Behandlung derartiger Krankheiten oder Störungen umfassen, wobei die Verabreichung des mindestens einen IL-12/IL-23p40, eines spezifizierten Anteils oder einer Variante davon ferner die Verabreichung vor, gleichzeitig und/oder nach der Verabreichung von mindestens einem TNF-Antagonisten (z.B., aber nicht beschränkt auf einen chemischen TNF- oder Protein-Antagonisten, einen monoklonalen oder polyklonalen TNF-Antikörper oder ein Fragment, einen löslichen TNF-Rezeptor (z.B. p55, p70 oder p85) oder ein Fragment, Fusionspolypeptide davon oder einen niedermolekularen TNF-Antagonisten, z.B. TNF-Bindungsprotein I oder II (TBP-1 oder TBP-II), Nerelimonmab, Infliximab, Eternacept (Enbrel™), Adalimulab (Humira™), CDP-571, CDP-870, Afelimomab, Lenercept und dergleichen), ein Antirheumatikum (z.B. Methotrexat, Auranofin, Aurothioglukose, Azathioprin, Goldnatriumthiomalat, Hydroxychloroquinsulfat, Leflunomid, Sulfasalzin), ein Muskelrelaxans, ein Narkotikum, ein nichtsteroidales Antirheumatikum (NSAID) (z.B. 5-Aminosalicylat), ein Analgetikum, ein Anästhetikum, ein Sedativum, ein Lokalanästhetikum, ein neuromuskulärer Blocker, ein

antimikrobielles Mittel (z.B. Aminoglykosid, ein Antimykotikum, ein Antiparasitikum, ein Virostatikum, ein Carbapenem, Cephalosporin, ein Flurorchinolon, ein Makrolid, ein Penicillin, ein Sulfonamid, ein Tetracyclin, ein anderes antimikrobielles Mittel), ein Antipsoriatikum, ein Kortikosteroid, ein anaboles Steroid, ein Diabetesmittel, ein Mineral, ein Nährstoff, ein Schilddrüsenmittel, ein Vitamin, ein Kalzium-related Hormon, ein Antidiarrhoikum, ein Antitussivum, ein Antiemetikum, ein Antigeschwürmittel, ein Abführmittel, ein Antikoagulans, ein Erythropoietin (z.B. Epoetin alpha), ein Filgrastim (z.B. G-CSF, Neupogen), ein Sargramostim (GM-CSF, Leukin), eine Immunisierung, ein Immunglobulin, ein Immunsuppressivum (z.B. Basiliximab, Cyclosporin, Daclizumab), ein Wachstumshormon, ein Hormonersatzpräparat, ein Östrogenrezeptormodulator, ein Mydriatikum, ein Zykloplegikum, ein Alkylierungsmittel, ein Antimetabolit, ein Mitoseinhibitor, ein Radiopharmakon, ein Antidepressivum, ein Antimanikum, ein Antipsychotikum, ein Anxiolytikum, ein Hypnotikum, ein Sympathomimetikum, ein Stimulans, Donepezil, Tacrin, ein Asthma-Medikament, ein Beta-Agonist, ein inhalatives Steroid, ein Leukotrien-Inhibitor, ein Methylxanthin, ein Cromolyn, ein Epinephrin oder ein Analogon, Dornase alpha (Pulmozyme), ein Zytokin oder ein Zytokin-Antagonist. Geeignete Dosierungen sind in der Fachwelt wohlbekannt. Siehe z.B. Wells et al. (Hrsg.), Pharmacotherapy Handbook, 2nd Edition, Appleton and Lange, Stamford, CT (2000); PDR Pharmacopoeia, Tarascon Pocket Pharmacopoeia 2000, Deluxe Edition, Tarascon Publishing, Loma Linda, CA (2000); Nursing 2001 Handbook of Drugs, 21st edition, Springhouse Corp, Springhouse, PA, 2001; Health Professional's Drug Guide 2001, Hrsg., Shannon, Wilson, Stang, Prentice-Hall, Inc, Upper Saddle River, NJ.

Therapeutische Behandlungen

[0158] Die Behandlung von Colitis ulcerosa wird durch die Verabreichung einer wirksamen Menge oder Dosierung einer Anti-IL-12/23p40-Zusammensetzung an ein Subjekt, das diese benötigt, beeinflusst. Die verabreichte Dosis kann in Abhängigkeit von bekannten Faktoren variieren, wie z.B. den pharmakodynamischen Eigenschaften des jeweiligen Wirkstoffs und seiner Verabreichungsart und - weise, Alter, Gesundheitszustand und Gewicht des Empfängers, Art und Ausmaß der Symptome, Art der gleichzeitigen Behandlung, Häufigkeit der Behandlung und der gewünschten Wirkung. Um die gewünschte therapeutische Menge zu erreichen, kann es in manchen Fällen notwendig sein, eine wiederholte Verabreichung vorzusehen, d.h. wiederholte Einzelverabreichungen einer bestimmten überwachten oder dosierten Dosis, wobei die Einzelverabreichungen wiederholt werden, bis die gewünschte Tagesdosis oder Wirkung erreicht ist.

[0159] In einem beispielhaften Schema zur sicheren und wirksamen Behandlung von schwer aktiver UC bei einem Subjekt, das diese benötigt, wird dem Subjekt pro Verabreichung eine Gesamtdosis von etwa 130 mg eines Anti-IL-12/IL-23p40-Antikörpers intravenös verabreicht. Beispielsweise wird das Gesamtvolumen der verabreichten Zusammensetzung entsprechend angepasst, um dem Subjekt die Zieldosis des Antikörpers von 80 mg, 90 mg, 100 mg, 110 mg, 120 mg, 130 mg, 140 mg, 150 mg, 160 mg, 170 mg oder 180 mg pro Verabreichung zu verabreichen.

[0160] In einem weiteren beispielhaften Schema zur sicheren und wirksamen Behandlung von schwer aktiver UC bei einem Subjekt, das diese benötigt, wird dem Subjekt pro Verabreichung eine Gesamtdosis von etwa 6,0 mg/kg ± 1,5 mg/kg eines Anti-IL-12/IL-23p40-Antikörpers intravenös verabreicht. Beispielsweise wird das Gesamtvolumen der verabreichten Zusammensetzung in geeigneter Weise so eingestellt, dass dem Subjekt pro Verabreichung die Zieldosis des Antikörpers von 3,0 mg/kg, 3,5 mg/kg, 4,0 mg/kg, 4,5 mg/kg, 5,0 mg/kg, 5,5 mg/kg, 6,0 mg/kg, 6,5 mg/kg, 7,0 mg/kg, 7,5 mg/kg, 8,0 mg/kg, 8,5 mg/kg oder 9,0 mg/kg Körpergewicht des Subjekts verabreicht wird.

[0161] Die Gesamtdosis eines Anti-IL-12/IL-23p40-Antikörpers, die dem Subjekt pro Verabreichung verabreicht werden soll, kann durch intravenöse Infusion über einen Zeitraum von etwa 30 Minuten bis 180 Minuten, vorzugsweise 60 Minuten bis 120 Minuten, wie 30 Minuten, 60 Minuten, 90 Minuten, 120 Minuten, 150 Minuten oder 180 Minuten, verabreicht werden.

[0162] In einem weiteren beispielhaften Schema zur sicheren und wirksamen Behandlung von schwer aktiver UC bei einem Subjekt, das diese benötigt, wird dem Subjekt pro Verabreichung eine Gesamtdosis von etwa 90 mg eines Anti-IL-12/IL-23p40-Antikörpers subkutan verabreicht. Beispielsweise wird das Gesamtvolumen der verabreichten Zusammensetzung entsprechend angepasst, um dem Subjekt die Zieldosis des Antikörpers von 40 mg, 50 mg, 60 mg, 70 mg, 80 mg, 90 mg, 100 mg, 110 mg, 120 mg, 130 mg oder 140 mg pro Verabreichung zu verabreichen. Die Zieldosis pro Verabreichung kann in einer einzigen subkutanen Injektion oder in mehreren subkutanen Injektionen, wie 1, 2, 3, 4, 5 oder mehr subkutane Injektionen, verabreicht werden.

[0163] Die Gesamtdosis des Anti-IL-12/IL-23p40-Antikörpers kann einmal pro Tag, einmal pro Woche, einmal pro Monat, einmal alle sechs Monate usw. über einen Zeitraum von einem Tag, einer Woche, einem Monat, sechs Monaten, einem Jahr, zwei Jahren oder länger verabreicht werden. Mehrere Verabreichungen des Anti-IL-12/IL-23p40-Antikörpers, jeweils in der hier beschriebenen Gesamtdosis, können einem Subjekt, das dies benötigt, verabreicht werden.

[0164] Für die innere Anwendung geeignete Darreichungsformen (Zusammensetzung) enthalten im Allgemeinen zwischen 0,001 Milligramm und 500 Milligramm Wirkstoff pro Einheit oder Behälter.

[0165] Für die parenterale Verabreichung kann der Antikörper als Lösung, Suspension, Emulsion, Partikel, Pulver oder lyophilisiertes Pulver in Verbindung mit einem pharmazeutisch akzeptablen parenteralen Träger formuliert oder separat bereitgestellt werden. Beispiele für solche Vehikel sind Wasser, Kochsalzlösung, Ringerlösung, Dextroselösung und 1-10% Humanserumalbumin. Auch Liposomen und nichtwässrige Vehikel, wie z.B. feste Öle, können verwendet werden. Das Vehikel oder das gefriergetrocknete Pulver kann Zusätze enthalten, die die Isotonie (z.B. Natriumchlorid, Mannitol) und die chemische Stabilität (z.B. Puffer und Konservierungsmittel) aufrechterhalten. Die Formulierung wird mit bekannten oder geeigneten Techniken sterilisiert.

[0166] Geeignete pharmazeutische Träger sind in der neuesten Ausgabe von Remington's Pharmaceutical Sciences, A. Osol, einem Standardwerk auf diesem Gebiet, beschrieben.

[0167] Für die Verabreichung pharmazeutisch wirksamer Mengen eines IL-12/IL-23p40-Antikörpers, wie in Anspruch 1 definiert, können gemäß der vorliegenden Erfindung viele bekannte und entwickelte Methoden verwendet werden. IL-12/IL-23p40-Antikörper der vorliegenden Erfindung können in einem Träger, als Lösung, Emulsion, Kolloid oder Suspension oder als trockenes Pulver verabreicht werden, wobei eine Vielzahl von Vorrichtungen und Verfahren verwendet werden kann, die für die Verabreichung durch Inhalation oder andere hier beschriebene oder in der Fachwelt bekannte Methoden geeignet sind.

[0168] Formulierungen für die parenterale Verabreichung können als übliche Hilfsstoffe steriles Wasser oder Kochsalzlösung, Polyalkylenglykole, wie Polyethylenglykol, Öle pflanzlichen Ursprungs, hydrierte Naphthaline und dergleichen enthalten. Wässrige oder ölige Suspensionen für Injektionszwecke können unter Verwendung eines geeigneten Emulgators oder Befeuchters und eines Suspensionsmittels nach bekannten Verfahren hergestellt werden. Injektionsmittel können ungiftige, nicht oral verabreichbare Verdünnungsmittel sein, wie wässrige Lösungen, sterile injizierbare Lösungen oder Suspensionen in einem Lösungsmittel. Als Vehikel oder Lösungsmittel sind Wasser, Ringerlösung, isotonische Kochsalzlösung usw. zulässig; als gewöhnliches Lösungsmittel oder Suspensionsmittel kann steriles nichtflüchtiges Öl verwendet werden. Zu diesem Zweck können alle Arten von nicht flüchtigen Ölen und Fettsäuren verwendet werden, einschließlich natürlicher oder synthetischer oder halbsynthetischer fetter Öle oder Fettsäuren, natürlicher oder synthetischer oder halbsynthetischer Mono-, Di- oder Triglyceride. Die parenterale Verabreichung ist in der Technik bekannt und umfasst, ist aber nicht beschränkt auf, herkömmliche Injektionsmittel, eine nadellose Injektionsvorrichtung mit Gasdruck, wie sie in U.S. Pat. Nr. 5,851,198, und eine Laserperforationsvorrichtung, wie sie in U.S. Pat. Nr. 5,839,446 beschrieben ist.

Alternative Verabreichung

[0169] Ein Anti-IL-12/IL-23p40-Antikörper kann parenteral, subkutan, intramuskulär, intravenös, intrartikulär, intrabronchial, intraabdominal, intrakapsulär, intracartilaginär, intracavitär, intrazellulär, intrazerebellär, intrazerebroventrikulär, intrakolisch, intrazervikal, intragastrisch, intrahepatisch, intramyokardial, intraosteal, intrapelvin, intraperikardial, intraperitoneal, intrapleural, intraprostatisch, intrapulmonal, intrarektal, intrarenal, intraretinal, intraspinal, intrasynovial, intrathorakal, intrauterin, intravesikal, intraläsional, als Bolus, vaginal, rektal, bukkal, sublingual, intranasal oder transdermal erfolgen. Eine Anti-IL-12/IL-23p40-Antikörper-Zusammensetzung kann hergestellt werden für die parenterale (subkutane, intramuskuläre oder intravenöse) oder eine andere Verabreichung, insbesondere in Form von flüssigen Lösungen oder Suspensionen; für die vaginale oder rektale Verabreichung, insbesondere in halbfesten Formen, wie z.B., aber nicht beschränkt auf, Cremes und Zäpfchen; oder für die bukkale oder sublinguale Verabreichung, wie z.B., aber nicht beschränkt auf, in Form von Tabletten oder Kapseln; oder intranasal, z.B., aber nicht beschränkt auf, in Form von Pulvern, Nasentropfen oder Aerosolen oder bestimmten Wirkstoffen; oder transdermal, z.B., aber nicht beschrtänkt auf als Gel, Salbe, Lotion, Suspension oder Pflaster mit chemischen Verstärkern wie Dimethylsulfoxid, um entweder die Hautstruktur zu verändern oder die Arzneimittelkonzentration im transdermalen Pflaster zu erhöhen (Junginger, et al. In „Drug Permeation Enhancement;“ Hsieh, D. S., Eds., pp. 59-90 (Marcel Dekker,

Inc. New York 1994), oder mit Oxidationsmitteln, die das Auftragen von protein- und peptidhaltigen Formulierungen auf die Haut ermöglichen (WO 98/53847), oder mit der Anwendung elektrischer Felder, um vorübergehende Transportwege zu schaffen, wie z.B. Elektroporation, oder um die Mobilität geladener Arzneimittel durch die Haut zu erhöhen, wie z.B. Iontophorese, oder mit der Anwendung von Ultraschall, wie z.B. Sonophorese (U.S. Pat. Nr. 4,309,989 und 4,767,402).

[0170] Nach der allgemeinen Beschreibung der Erfindung wird diese durch Bezugnahme auf die folgenden Beispiele, die zur Veranschaulichung dienen und nicht als einschränkend angesehen werden, besser verstanden. Weitere Einzelheiten der Erfindung werden durch die folgenden nicht einschränkenden Beispiele veranschaulicht.

BEISPIELE

Beispiel 1: Induktionsstudie zu Ustekinumab bei der Behandlung von Colitis ulcerosa beim Menschen

[0171] Die folgende multizentrische, randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte klinische Studie wurde an erwachsenen Männern und Frauen mit mittelschwerer bis schwerer aktiver Colitis ulcerosa (UC) durchgeführt: Eine randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte, multizentrische Parallelgruppenstudie der Phase 3 zur Bewertung der Sicherheit und Wirksamkeit der Induktions- und Erhaltungstherapie mit Ustekinumab bei Patienten mit mäßig bis schwer aktiver Colitis ulcerosa.

Allgemeine Ratio

[0172] In einer Studie wurde die Wirksamkeit der intravenösen (IV) Verabreichung von Ustekinumab bei Subjekten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver Colitis ulcerosa untersucht, die auf konventionelle (Kortikosteroide oder 6-Mercaptopurin/Azathioprin [6-MP/AZA]) oder biologische Therapien (TNF-Antagonisten und/oder den Integrin-Antagonisten Vedolizumab) nur unzureichend ansprachen oder sie nicht vertragen. Die Subjekte erhielten in Woche 0 eine Einzeldosis von 130 mg, eine Einzeldosis von 6 mg/kg intravenös oder ein Placebo. Subjekte, die in Woche 8 kein klinisches Ansprechen zeigten, erhielten in Woche 8 eine zusätzliche intravenöse oder subkutane (SC) Dosis.

Ziele

[0173] Zu den primären Zielen der Studie gehörten (1) die Bewertung der Wirksamkeit von Ustekinumab bei der Herbeiführung einer klinischen Remission bei Subjekten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver UC; und (2) die Bewertung der Sicherheit von intravenösem Ustekinumab bei Subjekten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver UC.

[0174] Zu den sekundären Zielen der Studie gehörten (1) die Bewertung der Wirksamkeit von IV Ustekinumab in Bezug auf die endoskopische Heilung (d.h. Verbesserung des endoskopischen Erscheinungsbilds der Schleimhaut) bei Subjekten mit mittelschwerer bis schwerer UC; (2) Bewertung der Wirksamkeit von IV Ustekinumab bei der Herbeiführung einer klinischen Reaktion bei Subjekten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver UC; (3) Bewertung der Auswirkungen von IV Ustekinumab auf die krankheitsspezifische gesundheitsbezogene Lebensqualität; (4) Bewertung der Wirksamkeit der Ustekinumab-Behandlung auf die Schleimhautheilung (d.h. endoskopische Heilung und histologische Heilung); (5) Bewertung der Wirksamkeit von IV Ustekinumab nach biologischem Versagensstatus; und (6) Bewertung der Pharmakokinetik (PK), Immunogenität und Pharmakodynamik (PD) der Induktionstherapie mit Ustekinumab bei Subjekten mit mäßig bis schwer aktiver UC, einschließlich Veränderungen des C-reaktiven Proteins (CRP), des fäkalen Calprotectins, des fäkalen Lactoferrins und anderer PD-Biomarker.

[0175] Zu den explorativen Zielen der Studie gehörten (1) die Bewertung der Reaktion anhand des Mayo-Scores ohne den PGA-Subscore (Physician's Global Assessment) und (2) die Bewertung der Leistung des BSFS-Scores (Bristol Stool Form Scale).

Experimenteller Aufbau

[0176] Das Phase-3-Entwicklungsprogramm für Ustekinumab umfasste zwei separate Studien, eine Induktionsstudie und eine Erhaltungsstudie. In der Induktionsstudie wurden die Subjekte in Woche 0 nach dem Zufallsprinzip in eine von drei Behandlungsgruppen eingeteilt: Placebo, niedrig dosiertes Ustekinumab und hoch dosiertes Ustekinumab. In Woche 8 wurden alle Subjekte im Hinblick auf den primären Endpunkt der kli-

nischen Remission und des klinischen Ansprechens untersucht. Subjekte, die in Woche 8 ein klinisches Ansprechen erreichten, waren zur Teilnahme an der Erhaltungsstudie berechtigt. Subjekte, die in Woche 8 kein klinisches Ansprechen erreichten, erhielten in Woche 8 der Behandlung eine zweite Dosis Ustekinumab.

[0177] In Woche 16 wurden die Subjekte, die in Woche 8 kein klinisches Ansprechen erreicht hatten, erneut auf ihr klinisches Ansprechen hin untersucht. Subjekte, die in Woche 16 ein klinisches Ansprechen erreichten, waren zur Teilnahme an der Erhaltungsstudie berechtigt. Subjekte, die in Woche 16 kein klinisches Ansprechen erreichten, konnten nicht an der Erhaltungsstudie teilnehmen und wurden etwa 20 Wochen nach der letzten Dosis des Studienmedikaments (Woche 8) zu einer Sicherheitsnachuntersuchung eingeladen.

[0178] Die primäre Population in der Erhaltungsstudie bestand aus Subjekten, die während der Induktionsphase klinisch auf IV Ustekinumab ansprachen. Bei der Erhaltungsstudie handelt es sich um eine randomisierte Entzugsstudie, in der die Erhaltungstherapie mit Ustekinumab SC untersucht werden soll und die derzeit noch läuft.

Dosierung und Anwendung

[0179] Die Subjekte erhielten in Woche 0 der Studie eine einmalige IV Gabe von Ustekinumab oder Placebo. Die Induktionsstudien-Antikörper in den verabreichten Dosen sind wie folgt:

- Ustekinumab in einer niedrigen, festen Dosierung von 130 mg
- Ustekinumab in einer hohen, gewichtsabhängigen Dosis von ~6 mg/kg:
  - Ustekinumab 260 mg (Körpergewicht ≤55 kg)
  - Ustekinumab 390 mg (Körpergewicht >55 kg aber ≤85 kg)
  - Ustekinumab 520 mg (Körpergewicht >85 kg)

[0180] Subjekte, die keine klinisches Ansprechen zeigten, erhielten in Woche 8 eine zweite Dosis Ustekinumab. Die Studienantikörper mit den zweiten verabreichten Dosen sind wie folgt:

- Subjekte, die in Woche 0 auf Placebo randomisiert wurden, erhielten in Woche 8 eine Dosis von Ustekinumab ~6 mg/kg IV + Placebo SC (zur Aufrechterhaltung der Verblindung).
- Subjekte, die in Woche 0 auf Ustekinumab randomisiert wurden, erhielten in Woche 8 eine Dosis von Ustekinumab 90 mg SC + Placebo IV (zur Aufrechterhaltung der Verblindung).

Sicherheitsevaluierungen

[0181] Die Sicherheit wurde anhand von Nebenwirkungen und klinischen Labortestergebnissen (d.h. Hämatologie und Serumchemie) bewertet. Unerwünschte Ereignisse wurden entweder freiwillig von den Subjekten gemeldet oder durch eine ungezielte Befragung der Subjekte bei den Studienbesuchen ermittelt. Die Sicherheitsbewertung umfasste die folgenden klinischen Labortests:

- Hämatologie: Hämoglobin (Hb), Hämatokrit, Anzahl der roten Blutkörperchen, Anzahl der weißen Blutkörperchen (WBC) und Blutplättchen.
- Serumchemie: Natrium, Kalium, Chlorid, Blut-Harnstoff-Stickstoff (BUN), Kreatinin, Aspartat-Aminotransferase (AST), Alanin-Aminotransferase (ALT), Gesamt- und direktes Bilirubin, alkalische Phosphatase, Kalzium, Phosphat, Albumin, Gesamtprotein.
- Screening: Serologie für Antikörper gegen das humane Immundefizienz-Virus, Serologie für Antikörper gegen das Hepatitis-C-Virus (HCV), Serologie für Antikörper gegen das Hepatitis-B-Virus (HBV), Hepatitis-B-Oberflächenantigen, HBV-Oberflächenantikörper (Anti-HBs) und HBV-Kernantikörper (Anti-HBc) insgesamt, QuantiFERON-TB Gold-Test, Schwangerschaft (β-Human-Chorion-Gonadotropin [β-HCG]).

Pharmakokinetik

[0182] Blutproben für die Messung der Ustekinumab-Serumkonzentrationen wurden in Woche 0 (vor und nach der Infusion) sowie in den Wochen 2, 4 und 8 entnommen. Die Analyse der Ustekinumab-Konzentrationen im Serum wurde mit einer validierten elektrochemilumineszenten Immunoassay-Methode (ECLIA) auf der Meso Scale Discovery (MSD®)-Plattform (Gaithersburg, MD, USA) durchgeführt. Die niedrigste quantifi-

zierbare Konzentration in einer Probe für die ECLIA-Methode unter Verwendung der MSD-Plattform betrug 0,1688 µg/ml.

Immunogenität

[0183] Die Antikörper gegen Ustekinumab wurden anhand der Serumproben aller Subjekte untersucht. Die Analyse von Antikörpern gegen Ustekinumab wurde mit einem validierten, medikamententoleranten Elektrochemilumineszenz-Immunoassay (ECLIA) durchgeführt, bei dem Ustekinumab zur Erfassung und zum Nachweis induzierter Immunreaktionen auf Ustekinumab verwendet wurde. Bei allen Subjekten, die Antikörper gegen Ustekinumab aufwiesen, wurden Antikörpertiter bestimmt, und der Status der neutralisierenden Antikörper (Nab) von Proben mit positiven Antikörpern gegen das Medikament wurde ermittelt.

Wirksamkeitsbewertung

[0184] Während der gesamten Studie wurden Wirksamkeitsbewertungen gesammelt. Mayo-Score und partieller Mayo-Score, UCEIS (Uceraltive Colitis Endoscopic Index of Severity), BSFS (Bristol Stool Form Scale), C-reaktives Protein (CRP), fäkales Lactoferrin, fäkales Calprotectin, Inflammatory Bowel Disease Questionnaire (IBDQ), SF-36 (36-Item Short Form Health Survey) und EuroQoL-5D Health Questionnaire wurden zur Bestimmung der Wirksamkeit ausgewertet. Die Wirksamkeitskriterien wurden wie folgt definiert:

- Klinische Remission (globale Einreichungen): Mayo-Score ≤2 Punkte, wobei kein einzelner Subscore > 1.
- Klinische Remission (US-Eingaben): absolute Stuhlzahl ≤3, rektale Blutung Subscore von 0 und Mayo-Endoskopie-Subscore von 0 oder 1.
- Klinisches Ansprechen: eine Abnahme des Mayo-Scores um ≥30% und ≥3 Punkte gegenüber dem Ausgangswert, mit entweder einer Abnahme des Rektalblutungs-Subscores ≥1 gegenüber dem Ausgangswert oder einem Rektalblutungs-Subscore von 0 oder 1.
- Endoskopische Heilung (d.h. Verbesserung des endoskopischen Erscheinungsbildes der Schleimhaut): Mayo-Endoskopie-Subscore von 0 oder 1.
- Histologische Heilung: basiert auf dem Geboes-Score und ist definiert als 0 bis <5% Neutrophile im Epithel und keine Krypta-Zerstörung, Erosionen, Ulzerationen oder Granulationen.
- Schleimhautheilung: sowohl endoskopische Heilung als auch histologische Heilung.
- Normale oder inaktive Schleimhauterkrankung: Mayo-Endoskopie-Subscore von 0.
- Symptomatische Remission: Mayo-Stuhlfrequenz-Subscore von 0 oder 1 und ein Rektalblutungs-Subscore von 0.
- Normalisierung der CRP-Konzentration: CRP-Konzentration ≤3 mg/l.
- Normalisierung der fäkalen Laktoferrin-Konzentration: fäkale Laktoferrin-Konzentration ≤7,24 µg/g.
- Normalisierung der fäkalen Calprotectin-Konzentration: fäkale Calprotectin-Konzentration ≤250 mg/kg.
- Modifizierte Mayo-Score-Antwort:
  - Definition 1: eine Abnahme des modifizierten Mayo-Scores um ≥2 Punkte und ≥35% und entweder eine Abnahme des Rektalblutungs-Subscores von ≥1 oder ein Rektalblutungs-Subscore von 0 oder 1.
  - Definition 2: eine Abnahme des modifizierten Mayo-Scores um ≥2 Punkte und ≥30% und entweder eine Abnahme der rektalen Blutung um ≥1 oder ein rektaler Blutungsscore von 0 oder 1.

Sicherheitsergebnisse

[0185] Intravenöse Ustekinumab-Dosen von ~6 mg/kg und 130 mg waren im Allgemeinen gut verträglich mit einem Sicherheitsprofil, das bis Woche 8 im Allgemeinen mit dem von Placebo vergleichbar war. Von den 960 Subjekten in der Sicherheitsanalyse wurde bis Woche 8 bei 50,0 %, 41,4 % bzw. 48,0 % der Subjekte in den Gruppen ~6 mg/kg, 130 mg bzw. Placebo ein oder mehrere behandlungsbedingte AEs gemeldet. Bis Woche 8 wurden bei 3,1 %, 3,7 % bzw. 6,6 % der Subjekten in den Gruppen ~6 mg/kg, 130 mg und Placebo schwerwiegende unerwünschte Wirkungen (" serious adverse effects", SAEs) gemeldet.

[0186] Innerhalb von 1 Stunde nach der Infusion traten 0,9 %, 2,2 % bzw. 1,9 % in den Gruppen ~6 mg/kg, 130 mg bzw. Placebo auf.

[0187] Der Anteil der Subjekte mit 1 oder mehr Infektionen betrug 15,3 %, 15,9 % bzw. 15,0 % in den Gruppen ~6 mg/kg, 130 mg und Placebo. Schwerwiegende Infektionen wurden bei 0,3 %, 0,6 % bzw. 1,3 % der Subjekte in den Gruppen ~6 mg/kg, 130 mg und Placebo gemeldet.

Pharmakokinetik Ergebnisse

[0188] Serumproben wurden in Woche 0 (vor der Verabreichung), Woche 0 (1 Stunde nach der Verabreichung), Woche 2, Woche 4 und Woche 8 entnommen. Bei den Subjekten, die für die Behandlung mit Ustekinumab randomisiert wurden, wurde eine einmalige IV-Infusion von Ustekinumab entweder in einer gewichtsabhängigen, abgestuften Dosis von ~6 mg/kg (d.h. 260 mg für Subjekte mit einem Körpergewicht ≤55 kg, 390 mg für Subjekte mit einem Körpergewicht >55 kg und ≤85 kg oder 520 mg für Subjekte mit einem Körpergewicht >85 kg) oder in einer festen Dosis von 130 mg verabreicht. In Anbetracht der Tatsache, dass das mittlere Körpergewicht der Subjekte in der 130-mg-Gruppe 72 kg betrug, entsprach die 130-mg-Dosis von Ustekinumab ~2 mg/kg pro Kilogramm. Somit war die durchschnittliche Ustekinumab-Exposition in der Gruppe mit ~6 mg/kg etwa dreimal so hoch wie in der Gruppe mit 130 mg. In Übereinstimmung mit dieser Erwartung waren die medianen Serumkonzentrationen von Ustekinumab nach einmaliger intravenöser Verabreichung von ~6 mg/kg oder 130 mg zu allen Probenahmezeitpunkten bis Woche 8 ungefähr dosisproportional. Die medianen Serumspitzenkonzentrationen von Ustekinumab, die 1 Stunde nach Ende der Infusion in Woche 0 beobachtet wurden, betrugen 127,0 µg/ml bzw. 43,16 µg/ml in den Gruppen ~6 mg/kg und 130 mg. In Woche 8, dem Zeitpunkt des primären Wirksamkeitsendpunkts, betrugen die medianen Serumkonzentrationen von Ustekinumab 8,59 µg/ml bzw. 2,51 µg/ml in den Gruppen ~6 mg/kg und 130 mg.

[0189] Subjekte, die nach Verabreichung von Placebo IV in Woche 0 in Woche 8 nicht klinisch ansprachen, erhielten in Woche 8 Ustekinumab ~6 mg/kg IV, während Subjekte, die nach Verabreichung von Ustekinumab IV in Woche 0 in Woche 8 nicht klinisch ansprachen, in Woche 8 Ustekinumab 90 mg SC erhielten. Bei den Subjekten, die in Woche 0 Placebo intravenös erhielten und anschließend in Woche 8 Ustekinumab ~6 mg/kg intravenös erhielten, war die mittlere Serumkonzentration von Ustekinumab in Woche 16 (8 Wochen nach der intravenösen Ustekinumab-Dosis) etwas höher als in Woche 8 (bei den Probanden, die in Woche 0 Ustekinumab ~6 mg/kg intravenös erhielten [10,51 µg/ml bzw. 8,59 µg/ml]). Bei den Subjekten, die 90 mg Ustekinumab SC in Woche 8 erhielten (nach ihrer anfänglichen IV-Ustekinumab-Dosis in Woche 0), war die mediane Serumkonzentration von Ustekinumab in Woche 16 bei den Subjekten, die in Woche 0 ~6 mg/kg IV-Ustekinumab erhalten hatten, etwas höher als bei denen, die in Woche 0 130 mg Ustekinumab erhalten hatten (1,92 µg/ml bzw. 1,59 µg/ml)

Immunogenitätsergebnisse

[0190] Von den 635 Subjekten in den Ustekinumab-Gruppen mit geeigneten Proben für die Bewertung von Antikörpern gegen Ustekinumab waren 4 (0,6 %) Subjekte bis Woche 8 positiv für Antikörper gegen Ustekinumab. Von diesen 4 Subjekten waren 2 (50 %) positiv für NAbs.

[0191] Von 822 Subjekten, die bis zur 16. Woche Ustekinumab erhielten und über geeignete Proben für die Bewertung von Anti-Arzneimittel-Antikörpern (ADAs) verfügten, waren 18 Subjekte (2,2 %) bis zur letzten Sicherheitsbegehung positiv für Antikörper gegen Ustekinumab. Davon waren 4 von 15 Subjekten (26,7 %) positiv für NAbs unter denjenigen, die bis zum letzten Sicherheitsbesuch für NAbs auswertbar waren. Bei den Subjekten, die in Woche 8 Ustekinumab 90 mg SC erhielten, war die Inzidenz von Antikörpern gegen Ustekinumab bis Woche 16 in der Gruppe mit 130 mg IV->90 mg SC numerisch höher als in der Gruppe mit ~6 mg/kg IV->90 mg SC (4,5 % [6 von 132 Subjekten] gegenüber 1,0 % [1 von 101 Subjekten]).

Ergebnisse der Wirksamkeit

Klinische Remission in Woche 8 - Globale Definition

[0192] In Woche 8 erreichten signifikant mehr Subjekte in den Gruppen ~6 mg/kg und 130 mg eine klinische Remission (15,5 % bzw. 15,6 %) im Vergleich zu Subjekten in der Placebogruppe (5,3 %; $p<0,001$ für beide Vergleiche; Tabelle 1).

Tabelle 1. Anzahl der Probanden in klinischer Remission (globale Definition in Woche 8

	Placebo IV	Ustekinumab IV		
		130 mg	6 mg/kg	Kombiniert
Primärer Wirksamkeitsanalysesatz	319	320	322	642
Woche 8 (N)	319	320	322	642
Subjekte in klinischer Remission	17 (5,3%)	50 (15,6%)	50 (15,5%)	100 (15,6%)
Angepasste Behandlungsdifferenz			10,2	10,2
(97,5% CI)		(5,7, 14,9)	(5,6, 14,8)	(6,6, 13,9)
p-Wert		<0,001	<0,001	<0,001
N= Anzahl der Probanden; CI= Konfidenzintervall				

Klinische Remission in Woche 8 - US-Definition

[0193] In Woche 8 erreichten signifikant mehr Subjekte in den Gruppen ~6 mg/kg und 130 mg eine klinische Remission (18,9 % bzw. 16,6 %) im Vergleich zu Subjekten in der Placebogruppe (6,3 %; p<0,001 für beide Vergleiche; Tabelle 2).

Tabelle 2. Anzahl der Subjekte in klinischer Remission (US-Definition) in Woche 8

	Placebo IV	Ustekinumab IV		
		130 mg	6 mg/kg	Kombiniert
Primärer Wirksamkeitsanalysesatz	319	320	322	642
Woche 8 (N)	319	320	322	642
Subjekte in klinischer Remission	20 (6,3%)	53 (16,6%)	61 (18,9%)	114 (17,8%)
Angepasste Behandlungsdifferenz		10,3	12,7	11,5
(97,5% CI)		(4,8, 15,8)	(7,0, 18,4)	(7,0, 16)
p-Wert		<0,001	<0,001	<0,001
N= Anzahl der Probanden; CI= Konfidenzintervall				

Endoskopische Heilung in Woche 8

[0194] In Woche 8 erreichten signifikant mehr Subjekte in den Gruppen ~6 mg/kg und 130 mg eine endoskopische Heilung (27,0 % bzw. 26,3 %) im Vergleich zu Subjekten in der Placebogruppe (13,8 %; p<0,001 für beide Vergleiche; Tabelle 3).

Tabelle 3. Anzahl der Subjekte mit endoskopischer Heilung in Woche 8

		Ustekinumab IV		
	Placebo IV	130 mg	6 mg/kg	Kombiniert
Primärer Wirksamkeitsanalysesatz	319	320	322	642
Woche 8 (N)	319	320	322	642
Subjekte mit endoskopischer Heilung	44 (13,8%)	84 (26,3%)	87 (27,0%)	171 (26,6%)
Angepasste Behandlungsdifferenz		12,4	13,3	12,8
(95% CI)		(6,5, 18,4)	(7,3, 19,3)	(7,9, 17,8)
(97,5% CI)		(5,2, 19,2)	(6,4, 20,1)	(7,2, 18,5)
p-Wert		<0,001	<0,001	<0,001

		Ustekinumab IV		
	Placebo IV	130 mg	6 mg/kg	Kombiniert
N= Anzahl der Probanden; CI= Konfidenzintervall				

Klinisches Ansprechen in Woche 8

[0195] In Woche 8 erreichten signifikant mehr Subjekte in den Gruppen ~6 mg/kg und 130 mg ein klinisches Ansprechen (61,8 % bzw. 51,3 %) im Vergleich zu Subjekten in der Placebogruppe (31,3 %; p<0,001 für beide Vergleiche; Tabelle 4).

Tabelle 4. Anzahl der Subjekte mit klinischem Ansprechen

	Placebo IV	Ustekinumab IV		
		130 mg	6 mg/kg	Kombiniert
Primärer Wirksamkeitsanalysesatz	319	320	322	642
Woche 8 (N)	319	320	322	642
Subjekte mit klinischem Ansprechen	100 (31,3%)	164 (51,3%)	199 (61,8%)	363 (56,5%)
Angepasste Behandlungsdifferenz		19,9	30,5	25,2
(95% CI)		(12,8, 27,3)	(23,2, 37,8)	(18,9, 31,5)
(97,5% CI)		(11,4, 28,3)	(22,2, 38,8)	(18,0, 32,4)
p-Wert		<0,001	<0,001	<0,001
N= Anzahl der Probanden; CI= Konfidenzintervall				

Veränderung des IBDQ-Gesamtergebnisses in Woche 8 gegenüber dem Ausgangswert („baseline“)

[0196] Bei Studienbeginn waren die mittleren IBDQ-Werte in allen Behandlungsgruppen ähnlich. In Woche 8 waren die medianen Verbesserungen der IBDQ-Scores gegenüber dem Ausgangswert in den Gruppen ~6 mg/kg und 130 mg (31,0 bzw. 31,5) signifikant größer als in der Placebogruppe (10,0; p<0,001 für beide Vergleiche).

Klinische Remission in Woche 8

[0197] Wenn die Remission als klinische Remission (globale Definition) mit einem rektalen Blutungs-Subscore von 0 in Woche 8 bewertet wurde, war der Anteil der Subjekte, die diesen Endpunkt erreichten, fast identisch mit dem Anteil, der bei der primären Wirksamkeitsanalyse (globale Definition) beobachtet wurde. Signifikant größere Anteile der Subjekte in den Gruppen ~6 mg/kg und 130 mg erreichten diesen Endpunkt (15,2 % bzw. 15,3 %) im Vergleich zu den Subjekten in der Placebogruppe (5,3 %; p<0,001 für beide Vergleiche).

Symptomatische Remission in Woche 8

[0198] In Woche 8 erreichten signifikant mehr Subjekte in den Gruppen ~6 mg/kg und 130 mg eine symptomatische Remission (44,7 % bzw. 41,3 %) im Vergleich zu Subjekten in der Placebogruppe (22,6 %; p<0,001 für beide Vergleiche).

Histologische Heilung in Woche 8

[0199] Histologische Heilung war definiert als 0 bis <5% Neutrophile im Epithel und keine Zerstörung der Krypta, Erosionen, Ulzerationen oder Granulationen. In Woche 8 erreichten signifikant mehr Subjekte in den Gruppen ~6 mg/kg und 130 mg eine histologische Heilung (35,6 % bzw. 37,9 %) im Vergleich zu Subjekten in der Placebogruppe (21,9 %; p<0,001 für beide Vergleiche).

Veränderung des Mayo-Scores in Woche 8 gegenüber dem Ausgangswert („baseline“)

[0200] Bei Studienbeginn waren die durchschnittlichen Mayo-Werte für alle Behandlungsgruppen gleich (8,9 für alle Gruppen). In Woche 8 war die mittlere Abnahme der Mayo-Scores gegenüber dem Ausgangswert in den Gruppen ~6 mg/kg und 130 mg signifikant größer (3,5 bzw. 3,2) als in der Placebogruppe (1,8; $p<0,001$ für beide Vergleiche).

Veränderung des partiellen Mayo-Scores gegenüber dem Ausgangswert („baseline“) bis Woche 8

[0201] Bei Studienbeginn waren die mittleren partiellen Mayo-Scores in allen Behandlungsgruppen gleich (6,2 für alle Gruppen). Bereits in der zweiten Woche und bei den Besuchen bis zur achten Woche war die mittlere Abnahme des partiellen Mayo-Scores in den Gruppen ~6 mg/kg und 130 mg im Vergleich zur Placebogruppe signifikant größer. In Woche 2 betrug der durchschnittliche Rückgang der partiellen Mayo-Scores gegenüber dem Ausgangswert 1,6 bzw. 1,5 in der Gruppe mit ~6 mg/kg bzw. 130 mg im Vergleich zu 1,0 in der Placebogruppe ($p<0,001$ für beide Vergleiche). In Woche 8 betrug der durchschnittliche Rückgang der partiellen Mayo-Scores gegenüber dem Ausgangswert 2,9 bzw. 2,6 in der Gruppe mit ~6 mg/kg bzw. 130 mg im Vergleich zu 1,5 in der Placebogruppe ($p<0,001$ für beide Vergleiche).

UCEIS-Score in Woche 8

[0202] Der UCEIS-Score liefert eine Gesamtbeurteilung des endoskopischen Schweregrads der UC auf der Grundlage des Gefäßmusters der Schleimhaut, der Blutungen und der Ulzerationen. Die Punktzahl reicht von 3 bis 11, wobei eine höhere Punktzahl eine schwerere Erkrankung bei der Endoskopie anzeigt. Der UCEIS-Score wurde nur während des zentralen Auslesens des Endoskopievideos bewertet.

[0203] Bei Studienbeginn waren die mittleren UCEIS-Werte in allen Behandlungsgruppen ähnlich (7,6, 7,5, 7,5 in den Gruppen ~6 mg/kg, 130 mg bzw. Placebo). In Woche 8 war die mittlere Abnahme der UCEIS-Werte gegenüber dem Ausgangswert in den Gruppen ~6 mg/kg und 130 mg (1,3 bzw. 1,1) signifikant größer als in der Placebogruppe (0,5; $p<0,001$ für beide Vergleiche).

[0204] In Woche 8 hatten signifikant mehr Subjekte in den Gruppen ~6 mg/kg und 130 mg einen UCEIS-Score von ≤4 (20,2 % bzw. 19,1 %) im Vergleich zu Subjekten in der Placebogruppe (11,0 %; $p<0,001$ bzw. $p=0,004$). Es wird angenommen, dass ein UCEIS-Score von ≤4 mit den endoskopischen Mayo-Subscores von 0 oder 1 verbunden ist, die in dieser Studie die endoskopische Heilung definiert haben.

Bristol Stool Form Scale Score

[0205] Der BSFS-Wert bei einem Besuch war der Durchschnitt des 3-Tages-Durchschnitts des BSFS-Wertes vor dem Besuch. Für die Berechnung des durchschnittlichen BSFS-Scores für den Besuch wurden dieselben drei Tage verwendet, die auch für die Berechnung der Teilwerte für Stuhlhäufigkeit und rektale Blutungen des Mayo-Scores herangezogen wurden.

[0206] Bei etwa 40 % (370/961) der randomisierten Subjekte wurde der BSFS-Wert zu Beginn („at baseline“) der Studie erhoben. Bei Studienbeginn hatten 99,2 % (367/370) der Subjekte durchschnittliche BSFS-Werte von ≥3 und die Mehrheit der Subjekte (54,3 %) hatte durchschnittliche BSFS-Werte von ≥6, was auf Durchfall hinweist. Bereits in Woche 2 und bei den Besuchen bis Woche 8 war der Anteil der Subjekte mit Durchfall (durchschnittliche BSFS-Scores von ≥6) in den Gruppen ~6 mg/kg und 130 mg geringer als in der Placebogruppe. In Woche 8 hatten 22,8 %, 21,1 % bzw. 32,0 % der Subjekte in den Gruppen ~6 mg/kg, 130 mg und Placebo Durchfall (durchschnittliche BSFS-Scores von ≥6). Außerdem war in Woche 8 der Anteil der Subjekte mit normalem Stuhlgang (≥3 und <5) in den Gruppen ~ 6mg/kg und 130 mg im Vergleich zu Placebo größer (48,3%, 48,9% bzw. 29,3%).

Normalisierung des C-reaktiven Proteins

[0207] Das C-reaktive Protein (CRP) wird als Entzündungsmarker bei Subjekten mit CED verwendet. Bei UC wurde ein erhöhter CRP-Wert mit einer schweren klinischen Aktivität, einer erhöhten Blutsenkungsgeschwindigkeit und einer aktiven Erkrankung, die bei der Koloskopie festgestellt wurde, in Verbindung gebracht. Das C-reaktive Protein wurde mit einem validierten, hochempfindlichen CRP-Assay bestimmt.

[0208] Bei Studienbeginn war der Anteil der Subjekte mit abnormen CRP-Werten (>3 mg/L) in allen Behandlungsgruppen ähnlich; insgesamt hatten 59,2 % der randomisierten Subjekte bei Studienbeginn abnorme CRP-Konzentrationen. Bereits in Woche 2 und bei den Besuchen bis Woche 8 erreichten von den Subjekten, die zu Beginn der Behandlung abnormale Werte aufwiesen, signifikant größere Anteile der Subjekte in den Gruppen ~6 mg/kg und 130 mg eine Normalisierung des CRP (≤3 mg/L) im Vergleich zur Placebogruppe. In Woche 8 erreichten 38,7 % bzw. 34,1 % der Subjekte in den Gruppen ~6mg/kg bzw. 130 mg eine Normalisierung des CRP, verglichen mit 21,1 % der Subjekte in der Placebogruppe (p<0,001 für beide Vergleiche).

Normalisierung des fäkalen Laktoferrins

[0209] Bei Studienbeginn war der Anteil der Subjekte mit abnormalem fäkalem Lactoferrin (>7,24 µg/g) in allen Behandlungsgruppen ähnlich; insgesamt hatten 90,0 % der randomisierten Subjekte bei Studienbeginn abnormale fäkale Lactoferrin-Konzentrationen. In Woche 4 und Woche 8 erreichten von den Subjekten, die zu Beginn der Behandlung abnorme Werte aufwiesen, signifikant mehr Subjekte in den Gruppen ~6 mg/kg und 130 mg eine Normalisierung des fäkalen Lactoferrins (≤7,24 µg/g) im Vergleich zur Placebogruppe. In Woche 8 erreichten 14,6 % bzw. 17,2 % der Subjekte in den Gruppen ~6 mg/kg bzw. 130 mg eine Normalisierung des fäkalen Lactoferrins im Vergleich zu 9,3 % der Subjekte in der Placebogruppe (p=0,042 bzw. p=0,006 für die Ustekinumab-Gruppen).

Normalisierung von fäkalem Calprotectin

[0210] Bei Studienbeginn war der Anteil der Subjekte mit abnormalem fäkalem Calprotectin (>250 mg/kg) in der ~6 mg/kg-Gruppe (85,1 %) etwas höher als in der Placebo-Gruppe (78,4 %); 82,5 % der Subjekte in der 130 mg-Gruppe hatten bei Studienbeginn abnormales fäkales Calprotectin. In Woche 2 und Woche 4 erreichten von den Subjekten, die zu Beginn der Behandlung abnormale Werte aufwiesen, signifikant größere Anteile der Subjekte in den Gruppen ~6 mg/kg und 130 mg eine Normalisierung des fäkalen Calprotectins (≤250 mg/kg). In Woche 8 war bei Subjekten mit abnormalem fäkalem Calprotectin zu Beginn der Studie der Anteil der Subjekten mit normalisiertem fäkalem Calprotectin in den Gruppen Ustekinumab ~6 mg/kg und 130 mg numerisch größer (25,5 % bzw. 24,2 %) als in der Placebogruppe (20,4 %; p=0,148 bzw. p=0,301 für beide Vergleiche), wenn auch nicht signifikant.

Beispiel 2: Erhaltungsstudie zu Ustekinumab bei der Behandlung von Colitis ulcerosa beim Menschen

Methodik

[0211] In dieser randomisierten Erhaltungsstudie sollten alle Subjekte, die in die Studie aufgenommen wurden, auf das in der Induktionsstudie verabreichte Studienmedikament angesprochen haben. Primäre (randomisierte) Population: Die primäre Population der Erhaltungsstudie bestand aus Subjekten, die nach der Induktion klinisch auf die intravenöse Behandlung mit Ustekinumab angesprochen hatten. Zu dieser Population gehörten die folgenden Subjekte: Subjekte, die in Woche 0 der Induktionsstudie randomisiert wurden, um Ustekinumab (d.h. 130 mg IV oder ~6 mg/kg IV) zu erhalten, und die in Woche 8 der Induktionsstudie klinisch ansprachen; und Subjekten, die in Woche 0 der Induktionsstudie randomisiert wurden, um das Placebo zu erhalten, und die in Woche 8 der Induktionsstudie nicht klinisch ansprachen, aber in Woche 16 der Induktionsstudie klinisch ansprachen, nachdem sie in Woche 8 der Induktionsstudie eine Dosis von IV Ustekinumab (~6 mg/kg) erhalten hatten (Placebo -> ustekinumab ~6 mg/kg IV). Diese Subjekte wurden in einem Verhältnis von 1:1:1 in der Erhaltungswoche 0 randomisiert, um Ustekinumab 90 mg SC alle 8 Wochen (q8w), Ustekinumab 90 mg SC alle 12 Wochen (q12w) oder Placebo SC zu erhalten. Nicht-randomisierte Popuation: Zusätzliche Subjekte, die an der Erhaltungsstudie teilnahmen, wurden nicht in die Primärpopulation randomisiert und erhielten die Erhaltungsbehandlung in dieser Studie wie folgt: Subjekte, die auf die Ustekinumab-Induktion verzögert ansprachen (d.h. Subjekte, die in Woche 8 der Induktion nicht klinisch auf intravenöses Ustekinumab ansprachen, aber in Woche 16 der Induktion klinisch ansprachen, nachdem sie in Woche 8 der Induktion 90 mg Ustekinumab SC erhalten hatten), erhielten Ustekinumab 90 mg SC q8w; und Subjekte, die auf die Placebo-Induktion ansprachen (d.h. Subjekte, die auf die intravenöse Placebo-Induktion klinisch ansprachen), erhielten Placebo SC. Nicht randomisierte Subjekte wurden sowohl hinsichtlich der Wirksamkeit als auch der Unbedenklichkeit weiterverfolgt, wurden aber nicht in die wichtigsten Wirksamkeitsanalysen einbezogen.

[0212] Alle Subjekte erhielten die ihnen zugewiesene Dosis des SC-Studienmedikaments bei der Erhaltungsuntersuchung in Woche 0. Um die Verblindung aufrechtzuerhalten, erhielten alle Subjekte das Studienmedikament bei allen geplanten Terminen zur Verabreichung des Studienmedikaments. Die Subjekte wurden

bei jedem Besuch auf einen klinischen Krankheitsschub untersucht, und wenn der Verlust des klinischen Ansprechens bestätigt wurde, kamen sie für eine Notfallmedikation in Frage. Der Hauptteil der Erhaltungsstudie lief bis zur 44. Woche, und eine langfristige Studienverlängerung wird bis zur 220. Woche fortgesetzt.

Anzahl der Subjekte (geplant und ausgewertet):

[0213] 783 Subjekte, die die Induktionsstudie abgeschlossen hatten und klinisch auf das Mittel der Induktionsstudie ansprachen, wurden in diese Erhaltungsstudie aufgenommen. Die Anzahl der Subjekte in jeder Behandlungsgruppe in der Erhaltungswoche 0 war wie folgt:

- Randomisierte (primäre) Population (523 Subjekte [327 Subjekte waren geplant]):
  - 176 Subjekte wurden auf Ustekinumab 90 mg SC q8w randomisiert.
  - 172 Subjekte wurden auf Ustekinumab 90 mg SC q12w randomisiert.
  - 175 Subjekte erhielten randomisiert Placebo SC.
- Nicht-randomisierte Population (260 Subjekte):
  - 157 Subjekte, die auf die Induktion mit Ustekinumab verzögert ansprachen (d.h. in Woche 8 der Induktion nicht klinisch auf Ustekinumab ansprachen, aber in Woche 16 der Induktion klinisch ansprachen), erhielten Ustekinumab 90 mg SC q8w.
  - 103 Subjekte, die klinisch auf die Placebo-IV-Induktion ansprachen (Placebo-Induktions-Responder), erhielten Placebo SC.

Diagnose und Hauptkriterien für die Inklusion:

[0214] Alle Subjekte, die in diese randomisierte Erhaltungsstudie aufgenommen wurden, waren die mit mäßig bis schwer aktiver UC, die unzureichend auf eine konventionelle Therapie (d.h. Kortikosteroide oder Immunmodulatoren) oder eine biologische Therapie (d.h. einen TNF-Antagonisten und/oder Vedolizumab) angesprochen oder diese nicht vertragen hatten und während der Induktionsstudie ein klinisches Ansprechen auf das Studienmedikament zeigten. Dazu gehörten Subjekte, die klinisch auf IV Ustekinumab, klinisch auf IV Placebo oder klinisch verzögert auf Ustekinumab ansprachen und die während der Induktionsstudie keine nach dem Protokoll verbotene Medikamentenänderung erhalten hatten.

Kriterien für die Bewertung:

- Pharmakokinetik (PK): Ustekinumab-Konzentration im Serum
- Immunogenität: Antikörper gegen Ustekinumab
- Pharmakodynamik (PD)/Biomarker: Serum-Biomarker; fäkales Mikrobiom; RNA-Expression und histologische Bewertung von Krankheitsaktivität und Heilung in Schleimhautbiopsien
- Genetik und Epigenetik: Desoxyribonukleinsäure (DNA) im Vollblut
- Wirksamkeit: Mayo-Score und partieller Mayo-Score, UC Endoscopic Index of Severity (UCEIS), CRP, fäkales Lactoferrin und fäkales Calprotectin
- Gesundheitsbezogene Lebensqualität: Fragebogen zu entzündlichen Darmerkrankungen (IBDQ), 36-Elemente-Kurzbefragung zur Gesundheit (SF-36), EuroQoL-5D-Gesundheitsfragebogen (EQ-5D)
- Gesundheitsökonomie: Krankenhausaufenthalte und Operationen im Zusammenhang mit der UC-Krankheit; Produktivität - Visuelle Analogskala (VAS) und Fragebogen zur Beeinträchtigung der Arbeitsproduktivität und Aktivität - Allgemeiner Gesundheitszustand (WPAI-GH)
- Sicherheit: Unerwünschte Ereignisse („Adverse events“, AEs), schwerwiegende unerwünschte Ereignisse („Serious adverse events“, SAE), Infektionen, Reaktionen an der Injektionsstelle, allergische Reaktionen, hämatologische und chemische Parameter, Vitalparameter, körperliche Untersuchungen und Früherkennung von Tuberkulose

ENDPUNKTE

- Der primäre Endpunkt war die klinische Remission in Woche 44. Die Definition der klinischen Remission (wie auch das Testverfahren) ist für Einreichungen in den USA und außerhalb der USA unterschied-

lich, um die weltweit und in den USA bevorzugten Definitionen der klinischen Remission zu berücksichtigen. Jede Definition der klinischen Remission wurde auf alle Subjekte in der primären Wirksamkeitsanalyse angewendet.

○ Die globale Definition des primären Endpunkts der klinischen Remission war definiert als ein Mayo-Score ≤2 Punkte, wobei kein einzelner Subscore >1.

○ Die US-Definition der klinischen Remission war definiert als eine absolute Stuhlzahl ≤3, ein Mayo-Subscore für rektale Blutungen von 0 und ein Mayo-Endoskopie-Subscore von 0 oder 1.

• Die wichtigsten sekundären Endpunkte, die in der Reihenfolge ihrer Testung aufgeführt sind, waren:

○ Aufrechterhaltung des klinischen Ansprechens bis Woche 44

○ Endoskopische Heilung in Woche 44

○ Klinische Remission und keine gleichzeitige Behandlung mit Kortikosteroiden (kortikosteroidfreie klinische Remission) in Woche 44

○ Aufrechterhaltung der klinischen Remission bis Woche 44 bei den Subjekten, die eine klinische Remission zu Beginn der Erhaltungsphase erreicht hatten

[0215] Für den dritten und vierten wichtigen sekundären Endpunkt wurde die globale Definition der klinischen Remission verwendet, um die Einreichungen für Länder außerhalb der USA zu unterstützen, und die US-Definition der klinischen Remission wurde verwendet, um die Einreichung in den Vereinigten Staaten zu unterstützen.

[0216] Die demografischen und grundlegenden („baseline“) Krankheitsmerkmale wurden anhand der 961 Subjekte in der primären Wirksamkeitsanalyse zusammengefasst.

[0217] Die Analysen der multikontrollierten Endpunkte, mit Ausnahme des vierten wichtigen sekundären Endpunkts, der sich auf die Aufrechterhaltung der klinischen Remission bezieht, wurden unter Verwendung eines Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) Chi-Quadrat-Tests stratifiziert nach dem Status der klinischen Remission (globale Definition) beim Erhaltungsausgangswert (ja/nein gemäß IWRS) und der Induktionsbehandlung (Placebo IV [I-0] -> Ustekinumab ~6 mg/kg IV [I-8], Ustekinumab 130 mg IV [I-0], oder Ustekinumab ~6 mg/kg IV [I-0]) durchgeführt. Für den vierten wichtigen sekundären Endpunkt (Aufrechterhaltung der klinischen Remission) wurde ein nach Induktionstherapie geschichteter CMH-Chi-Quadrat-Test verwendet.

[0218] Globale und US-spezifische Mehrfachtestverfahren wurden vorgegeben, um die Gesamtfehlerrate vom Typ 1 auf dem Niveau von 0,05 über die multiplizitätskontrollierten Endpunkte in dieser Studie zu kontrollieren (Abschnitt 3.11.2.7.3). Alle statistischen Tests wurden auf dem 2-seitigen Signifikanzniveau von 0,05 durchgeführt. Es werden nominale p-Werte angegeben.

[0219] Die Sicherheit wurde anhand der Häufigkeit und Art der Krankheits-emergenten unerwünschten Ereignisse (AEs), der Laborparameter (Hämatologie und Chemie) und der Vitalparameter bewertet. Zusammenfassungen zur Sicherheit werden getrennt für randomisierte Subjekte, nicht-randomisierte Subjekte und alle behandelten Subjekte vorgelegt. Die Präsentation der Sicherheitsdaten konzentriert sich auf die randomisierte Population.

ERGEBNISSE:

STUDIENPOPULATION

[0220] Insgesamt wurden 783 Subjekte, die die Induktionsstudie abgeschlossen hatten und klinisch auf den Induktionswirkstoff ansprachen, in diese Erhaltungsstudie aufgenommen. Davon gehörten 523 Subjekte zur primären Zielpopulation für die Erhaltungsstudie und wurden randomisiert, um in der Erhaltungswoche 0 eine SC-Verabreichung von Ustekinumab oder Placebo zu erhalten (176, 172 und 175 Subjekte in den Gruppen Ustekinumab 90 mg SC q8w, Ustekinumab 90 mg SC q12w bzw. Placebo). Die verbleibenden 250 Subjekte gehörten zur nicht-randomisierten Population, darunter 157 Subjekte, die auf die Induktionsbehandlung mit Ustekinumab verzögert ansprachen (sie erhielten Ustekinumab 90 mg SC q8w) und 103 Subjekte, die auf Placebo ansprachen (sie erhielten Placebo). Alle eingeschlossenen Subjekte, denen bei der Erstuntersuchung eine Behandlung zugewiesen wurde, erhielten zu diesem Zeitpunkt ihr Studienmedikament.

[0221] Vor Woche 40 (letzter Dosierungsbesuch der Erhaltungsstudie) setzten 85 Subjekte (16,3 %) in der Primärpopulation das Studienmedikament ab. Der Anteil der Subjekte, die das Studienmedikament absetzten, war in der Placebo-Gruppe größer (24,6 %) als in den Gruppen Ustekinumab q8w und q12w (10,2 % bzw. 14,0 %). Die häufigsten Gründe für den Abbruch der Behandlung waren mangelnde Wirksamkeit und ein unerwünschtes Ereignis aufgrund einer Verschlechterung der UC. Vor der 44. Woche beendeten 29 Subjekte (5,5 %) in der Primärpopulation ihre Studienteilnahme; der häufigste Grund für die Beendigung der Studienteilnahme war der Widerruf der Einwilligung.

[0222] Die klinischen Ausgangscharakteristika waren repräsentativ für eine Population von Subjekten mit mäßig bis schwer aktiver UC, die auf verfügbare Therapien refraktär war, und waren im Allgemeinen in den drei Behandlungsgruppen gut ausgewogen. Die mittlere Krankheitsdauer betrug 6,05 Jahre und der mittlere Mayo-Score zu Beginn der Studie war 9,0, 86,9 % wiesen eine mittelschwere und 13,1 % eine schwere UC auf. Zum Ausgangswert der Induktion nahmen 52,2 % der Subjekte in der primären Population der Erhaltungsstudie Kortikosteroide ein, 26,6 % nahmen immunmodulatorische Medikamente und 70,7 % Aminosalicylate ein. Die Mehrheit der Subjekte (93,5 %) sprach auf Kortikosteroide und/oder 6-MP/AZA nur unzureichend an oder verträgt sie nicht, oder sie wiesen zu Beginn der Behandlung eine Kortikosteroidabhängigkeit auf. Insgesamt hatten 47,6 % der Subjekte in der Primärpopulation ein dokumentiertes biologisches Versagen in der Vorgeschichte und 52,4 % der Subjekte hatten keins. Außerdem hatten 47,2 % mindestens einen Anti-TNF nicht vertragen, während 13,4 % sowohl einen Anti-TNF als auch Vedolizumab nicht vertragen hatten, und 49,3 % waren naiv gegenüber einer Biologika-Therapie; 2 Subjekte hatten nur Vedolizumab vertragen.

WIRKSAMKEITSERGEBNISSE

[0223] Die Erhaltungstherapie mit Ustekinumab erwies sich als wirksam bei einer Gruppe von Subejkten mit mäßig bis schwer aktiver UC, bei denen konventionelle oder biologische Therapien, einschließlich TNF-Antagonisten und/oder Vedolizumab, zuvor versagt hatten oder nicht vertragen wurden und die acht Wochen nach Erhalt einer Einzeldosis Ustekinumab IV Induktionstherapie klinisch ansprechend waren.

[0224] Auf der Grundlage der vorab spezifizierten globalen und US-spezifischen multiplen Testverfahren kann für beide Ustekinumab-Dosierungsschemata (90 mg q8w und 90 mg q12w) statistische Signifikanz für den primären Endpunkt der klinischen Remission in Woche 44 und die drei wichtigsten sekundären Endpunkte der Aufrechterhaltung des klinischen Ansprechens bis Woche 44, der endoskopischen Heilung in Woche 44 und der kortikosteroidfreien klinischen Remission in Woche 44 beansprucht werden. Darüber hinaus kann statistische Signifikanz für die Aufrechterhaltung der klinischen Remission bis Woche 44 (bei den Subjekten, die eine klinische Remission zum Zeitpunkt der Aufrechterhaltung erreicht hatten) für beide Ustekinumab-Dosen auf der Grundlage des US-spezifischen Testverfahrens und für das Ustekinumab q12w-Schema auf der Grundlage des globalen Testverfahrens behauptet werden.

- Klinische Wirksamkeit in der primären Population (d.h. Subjekte mit klinischem Ansprechen 8 Wochen nach Erhalt einer Ustekinumab IV Induktionstherapie)
  - ○ Primärer Endpunkt: Klinische Remission
  - ○ Der Anteil der Subjekte, die in Woche 44 eine klinische Remission (basierend auf der globalen Definition) erreichten, war in der Ustekinumab-q8w-Gruppe und der Ustekinumab-q12w-Gruppe signifikant höher (43,8 % bzw. 38,4 %) im Vergleich zu den Subjekten in der Placebo-Gruppe (24,0 %; $p<0,001$ bzw. $p=0,002$).
  - ○ Der Anteil der Subjekten, die sich in Woche 44 in klinischer Remission (basierend auf der US-spezifischen Definition) befanden, war in der Ustekinumab-q8w-Gruppe und der Ustekinumab-q12w-Gruppe (42,6 % bzw. 39,5 %) signifikant höher als in den Subjekten der Placebo-Gruppe (24,6 %; $p<0,001$ bzw. $p=0,002$).
  - ○ Die Wirkung von Ustekinumab auf das Erreichen einer klinischen Remission (basierend sowohl auf der globalen als auch auf der US-spezifischen Definition) war im Allgemeinen über alle Untergruppen hinweg konsistent (einschließlich der Subjekte, die ein Versagen der Biologika aufwiesen, und der Subjekte, die kein Versagen der Biologika aufwiesen, sowie der Subjekte, die zum Zeitpunkt der Induktion Immunmodulatoren oder Kortikosteroide erhielten, und der Subjekte, die dies nicht taten) und war robust gegenüber vordefinierten Änderungen der Datenverarbeitungsregeln.
  - ○ Wichtige sekundäre Endpunkte: Aufrechterhaltung des klinischen Ansprechens, endoskopische Heilung, kortikosteroidfreie klinische Remission und Aufrechterhaltung der klinischen Remission

○ Der Anteil der Subjekte, die bis Woche 44 klinisch ansprachen, eine endoskopische Heilung erzielten und eine kortikosteroidfreie Remission erreichten (unter Anwendung der globalen und der US-spezifischen Definition der klinischen Remission), war in den Gruppen Ustekinumab q8w und q12w signifikant größer ($p<0,01$) als in der Placebogruppe.

○ Der Anteil der Subjekte, die eine klinische Remission aufrechterhielten („at maintenance baseline“), war sowohl in der Ustekinumab-q8w- als auch in der Ustekinumab-q12w-Gruppe numerisch größer als in der Placebo-Gruppe (unter Anwendung der globalen und der US-spezifischen Definition der klinischen Remission). Statistische Signifikanz ($p<0,01$) wurde für beide Vergleiche der q8w- und q12w-Gruppen gegenüber Placebo unter Verwendung der US-spezifischen Definition der klinischen Remission erreicht; statistische Signifikanz wurde jedoch nur für die q12w-Gruppe ($p<0,01$) im Vergleich zu Placebo unter Verwendung der globalen Definition der klinischen Remission erreicht.

○ Andere histologische, mukosale, klinische und endoskopische Endpunkte Die unten zusammengefassten Analysen wurden nicht um die Multiplizität bereinigt. Die Angaben zur statistischen Signifikanz beruhen auf nominalen p-Werten.

○ Der Anteil der Subjekte, die in Woche 44 eine histologische Heilung erreichten (d.h. neutrophile Infiltration in <5% der Krypten, keine Zerstörung der Krypten und keine Erosionen, Ulzerationen oder Granulationsgewebe), war in den Gruppen Ustekinumab q8w und q12w im Vergleich zur Placebogruppe signifikant größer ($p<0,001$).

○ Der Anteil der Subjekte, die in Woche 44 eine Schleimhautheilung (eine Kombination aus endoskopischer Heilung und histologischer Heilung) erreichten, war in den Ustekinumab-Gruppen q8w und q12w signifikant ($p<0,01$) größer als in der Placebo-Gruppe.

○ Unter Anwendung sowohl der globalen als auch der US-spezifischen Definitionen der klinischen Remission war der Anteil der Subjekte, die eine kortikosteroidfreie Remission für mindestens 90 Tage vor Woche 44 erreichten, in den Gruppen Ustekinumab q8w und q12w signifikant größer ($p<0,01$) als in der Placebogruppe. Darüber hinaus befanden sich von den Subjekten, die zu Beginn der Behandlung Kortikosteroide erhielten, in den Gruppen Ustekinumab q8w und q12w im Vergleich zur Placebogruppe signifikant mehr Subjekte ($p<0,05$) in klinischer Remission und erhielten seit mindestens 90 Tagen vor Woche 44 keine begleitenden Kortikosteroide. ○ Die Wirksamkeit der Ustekinumab-Erhaltungstherapie zeigte sich auch bei den klinischen Ergebnissen, gemessen an der anhaltenden Verbesserung des partiellen Mayo-Scores, der Aufrechterhaltung der symptomatischen Remission und der Aufrechterhaltung der endoskopischen Heilung. Weitere Belege für die Wirksamkeit der Ustekinumab-Erhaltungstherapie wurden in der partiellen Mayo-Remission und der symptomatischen Remission im Zeitverlauf sowie in der Symptomkontrolle (Stuhlfrequenz und rektale Blutungen) beobachtet.

○ Entzündungs-Biomarker

○ Im Laufe der Zeit bis Woche 44 behielten die Ustekinumab-Behandlungsgruppen ihre CRP-, fäkalen Lactoferrin- und fäkalen Calprotectin-Konzentrationswerte bei, die bei der Erhaltungs-Basislinie beobachtet wurden, während sich die mittleren CRP-, fäkalen Lactoferrin- und fäkalen Calprotectin-Konzentrationen in der Placebogruppe verschlechterten (erhöhten).

○ In Woche 44 war der Anteil der Subjekte mit normalisiertem CRP, fäkalem Calprotectin und fäkalem Lactoferrin in den Ustekinumab-Gruppen q8w und q12w im Vergleich zur Placebo-Gruppe generell signifikant größer.

○ Klinische Endpunkte nach biologischem Versagensstatus

○ Bei Subjekten mit und Subjekten ohne biologisches Versagen in der Vorgeschichte war der Anteil der Subjekte, die jeden der primären und wichtigen sekundären Endpunkte sowie die Schleimhautheilung erreichten, in den Gruppen Ustekinumab q8w und q12w im Vergleich zu den Subjekten der Placebogruppe generell größer.

- In einigen Fällen, in denen die Behandlungseffekte in den Populationen mit biologischem Nichtversagen und Versagen ähnlich waren, gab es bei den Subjekten mit biologischem Versagen über alle Endpunkte hinweg einen konsistenten Trend, dass der Behandlungseffekt in der Ustekinumab q8w-Gruppe größer war als in der Ustekinumab q12w-Gruppe. Dieser Trend wurde in der Population der nicht versagenden Biologika nicht beobachtet.

○ Wirksamkeit auf der Grundlage von Untergruppen von Entzündungsbiomarkern

○ Bei Subjekten mit einer höheren Entzündungslast (erhöhtes CRP und/oder erhöhte fäkale Entzündungsmarker) zu Beginn oder während der Behandlung zeigten zwar beide Dosierungen im Allgemeinen eine Wirksamkeit im Vergleich zu Placebo, aber die Wirksamkeit von Ustekinumab q8w schien über das gesamte Spektrum der klinischen Endpunkte besser zu sein als die der Ustekinumab q12w-Gruppe. Bei Subjekten mit geringer Entzündungslast zu Studienbeginn („at baseline“) zeigten die Ustekinumab-Gruppen q8w und q12w jedoch eine ähnliche Wirksamkeit hinsichtlich der Endpunkte.

○ Gesundheitsbezogene Lebensqualität

○ Bis zur 44. Woche konnten die Subjekte in den Ustekinumab-Gruppen q8w und q12w im Vergleich zu den Subjekten in der Placebogruppe im Allgemeinen eine Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität beibehalten, die mit den Instrumenten IBDQ, SF 36 und EQ 5D bewertet wurde.

○ Ergebnisse für die Ustekinumab 90 mg q8w Dosis und Ustekinumab 90 mg q12w Dosis

○ Während die Ustekinumab-Gruppen q8w und q12w bei den primären und wichtigen sekundären Endpunkten im Allgemeinen eine ähnliche Wirksamkeit zeigten, war die Gruppe q8w bei den folgenden objektiveren und strengeren Wirksamkeitsmaßen leicht besser als die Gruppe q12w, einschließlich:

◆ Endoskopische und mukosale Heilung in Woche 44

◆ dauerhafte partielle Mayo-Remission in Woche44

◆ kortikosteroidfreie klinische Remission sowie die Eliminierung von Kortikosteroiden für mindestens 90 Tage vor Woche 44 bei Subjekten, die Kortikosteroide zu Beginn der Erhaltungsphase erhalten

○ Bei der Untersuchung der Wirksamkeit im Zeitverlauf (für die folgenden Endpunkte) zeigte die q8w-Gruppe zudem eine größere Wirksamkeit als die q12w-Gruppe:

◆ Mayo-Subscores für Stuhlhäufigkeit und rektale Blutungen, die auf eine inaktive oder milde Erkrankung hindeuten (d.h. Subscores von 0 oder 1), sowie eine absolute Stuhlzahl ≤3 über einen Zeitraum von Woche 44. partielle Mayo-Remission und symptomatische Remission im Laufe der Zeit bis Woche 44

◆ Mediane Veränderungen der fäkalen Lactoferrin- und Calprotectin-Konzentrationen im Vergleich zum Ausgangswert bis Woche 44.

• Wirksamkeit bei verzögertem Ansprechen auf die Induktionstherapie mit Ustekinumab Subjekten, die verzögert auf die Induktionstherapie mit Ustekinumab ansprachen, waren in der Lage, das klinische Ansprechen aufrechtzuerhalten und eine klinische Remission sowie eine endoskopische, histologische und mukosale Heilung (eine Kombination aus endoskopischer und histologischer Heilung) zu erreichen, während sie Ustekinumab 90 mg q8w erhielten.

• Wirksamkeit und Pharmakokinetik/Immunogenität

○ Im Allgemeinen wurde während der Erhaltungsphase ein positiver Zusammenhang zwischen der Ustekinumab-Serumkonzentration und den klinischen Wirksamkeitsergebnissen der klinischen Remission und der endoskopischen Heilung festgestellt. Darüber hinaus wurden bei Subjekten mit höheren Ustekinumab-Serumkonzentrationen niedrigere Entzündungswerte, gemessen am CRP, beobachtet.

○ Bei den Subjekten, die Ustekinumab zur Erhaltungstherapie erhielten, schien die Entwicklung von Antikörpern gegen Ustekinumab keinen Einfluss auf die klinische Wirksamkeit zu haben, die anhand mehrerer Endpunkte wie klinische Remission, endoskopische Heilung, klinisches Ansprechen und Veränderung des Mayo-Scores gegenüber dem Ausgangswert zur Erhaltungstherapie gemessen wurde; die Interpretation der Daten ist jedoch durch den geringen Stichprobenumfang eingeschränkt.

PHARMAKOKINETISCHE UND IMMUNOGENETISCHE ERGEBNISSE

• Nach der Erhaltungstherapie mit Ustekinumab 90 mg SC q8w oder q12w wurde der Fließgleichgewichtszustand etwa 8 bzw. 12 Wochen nach Beginn der Erhaltungstherapie mit Ustekinumab 90 mg SC q8w bzw. Ustekinumab 90 mg SC q12w erreicht. Die medianen Steady-State-Trog-Serumkonzentrationen von Ustekinumab waren im Laufe der Zeit in der Ustekinumab-q8w-Gruppe (2,69 µg/ml bis 3,09 µg/ml) etwa 3-mal höher als in der q12w-Gruppe (0,92 µg/ml bis 1,19 µg/ml).

• Nach einer Erhaltungsdosis von Ustekinumab 90 mg SC q8w oder q12w blieben die Serumkonzentrationen von Ustekinumab bei fast allen Subjekten bis Woche 44 erhalten, wobei der Anteil der Subjekte mit nicht nachweisbaren Trogkonzentrationen in der 90-mg-q8w-Gruppe (0,7 % bis 2,4 %) geringer war

als in der 90-mg-q12w-Gruppe (4,9 % bis 7,1 %). Die mediane Ustekinumab-Konzentration bei den Subjekten der Placebo-Gruppe lag in Woche 16 unter den nachweisbaren Werten.

• Die Auswirkungen der verschiedenen intravenösen Ustekinumab-Induktionsdosen auf die Serum-Ustekinumab-Konzentrationen während der Erhaltungsbehandlung nahmen erwartungsgemäß mit der Zeit ab.

• Die mittleren Serum-Trogkonzentrationen von Ustekinumab waren bei Subjekten mit höherem Körpergewicht tendenziell niedriger.

• Nicht randomisierte Subjekte in der Ustekinumab-Induktionsgruppe mit verzögertem Ansprechen wiesen im Laufe der Zeit tendenziell niedrigere Serumkonzentrationen von Ustekinumab auf als randomisierte Probanden in der Ustekinumab-q8w-Gruppe nach SC-Verabreichung des gleichen Ustekinumab-Dosierungsschemas von 90 mg q8w.

• Von den 680 behandelten Subjekten mit geeigneten Proben für die Bestimmung von Antikörpern gegen Ustekinumab waren 39 (5,7 %) nach 52 Behandlungswochen positiv für Antikörper gegen Ustekinumab, die meisten mit Antikörpertitern ≤1:800. Von den 39 behandelten Subjekten, die in dieser Erhaltungsstudie positiv auf Antikörper gegen Ustekinumab reagierten, waren 11 (28,2 %) positiv auf neutralisierende Antikörper.

• In allen randomisierten Behandlungsgruppen waren die medianen Serumkonzentrationen von Ustekinumab bei Subjekten, die positiv auf Antikörper gegen Ustekinumab reagierten, im Laufe der Zeit niedriger als bei Subjekten, die negativ auf Antikörper gegen Ustekinumab reagierten.

SICHERHEITSERGEBNISSE

[0225] Subkutane Erhaltungsbehandlungen mit Ustekinumab 90 mg, die bis zur 44. Woche q12w oder q8w verabreicht wurden, wurden im Allgemeinen gut vertragen und entsprachen dem bekannten Sicherheitsprofil von Ustekinumab.

• Bei 77,3 %, 69,2 % bzw. 78,9 % der Subjekte in den Gruppen Ustekinumab q8w, Ustekinumab q12w bzw. Placebo wurden SARs gemeldet.

○ Begründete Nebenwirkungen wurden bei 26,1 %, 17,4 % bzw. 28,6 % der Subjekte in den Gruppen Ustekinumab q8w, Ustekinumab q12w bzw. Placebo gemeldet.

• Infektionen (wie vom Untersuchenden identifiziert) wurden bei 48,9 %, 33,7 % bzw. 46,3 % der Subjekte in den Gruppen Ustekinumab q8w, Ustekinumab q12w und Placebo gemeldet.

○ Infektionen, die eine orale oder parenterale Antibiotikabehandlung erforderten, wurden bei 22,7 %, 15,7 % bzw. 19,4 % der Subjekte in den Gruppen Ustekinumab q8w, Ustekinumab q12w bzw. Placebo gemeldet.

• Schwerwiegende Infektionen waren bei den randomisierten Subjekten selten und wurden in den Gruppen Ustekinumab q8w, Ustekinumab q12w bzw. Placebo bei 1,7%, 3,5% und 2,3% berichtet. Opportunistische Infektionen wurden bei 3 Subjekten festgestellt (alle in der randomisierten Population); bei 2 Subjekten in der Ustekinumab q12w-Gruppe wurde eine Cytomegalie-Virus-Kolitis diagnostiziert und bei 1 Subjekt wurde eine gleichzeitige mäßige AE von Augen- und Lippenherpes diagnostiziert. Unter den mit Ustekinumab behandelten Subjekten wurden bis Woche 44 keine Fälle von aktiver TB gemeldet.

• Der Anteil der randomisierten Subjekte mit SARs, die zum Absetzen des Studienmedikaments führten, war in der Placebogruppe höher als in den Gruppen q12w und q8w, und die häufigste SAR, die zum Absetzen in der Placebogruppe führte, war eine Verschlechterung der UC.

• Bei allen behandelten Subjekten, einschließlich derjenigen, die auf die Ustekinumab-Induktion verzögert ansprachen, entsprach das allgemeine Sicherheitsprofil dem in der randomisierten Population beobachteten.

• Es wurde 1 Todesfall bei einem Subjekt gemeldet, der ein verzögertes Ustekinumab-Induktionsansprechen hatte und Ustekinumab q8w erhielt. Die Todesursache wurde auf akutes Atemversagen zurückgeführt, das während einer Schilddrüsenoperation wegen einer multinodulären Struma auftrat.

• Von allen behandelten Subjekten berichteten 2 Subjekte (1 Subjekt in der Ustekinumab-Induktionsgruppe mit verzögertem Ansprechen [der Ustekinumab q8w erhielt] und 1 Subjekt, der in die Placebogruppe randomisiert wurde und Ustekinumab IV während der Induktion erhalten hatte) über schwerwie-

gende unerwünschte kardiovaskuläre Ereignisse; beide Ereignisse standen im Zusammenhang mit perioperativen Komplikationen.

• Unter allen behandelten Subjekten gab es 6 Subjekte, bei denen über bösartige Erkrankungen berichtet wurde (5 mit Ustekinumab behandelte Subjekte und 1 nur mit Placebo behandeltes Subjekt).

○ Bei drei mit Ustekinumab behandelten Subjekten wurde ein nicht-melanomales Hautkarzinom (NMSC) festgestellt; alle hatten entweder eine Vorgeschichte mit einer Azathioprin- oder 6-MP-Behandlung, und zwei von ihnen erhielten zum Zeitpunkt der Diagnose eine gleichzeitige Immunmodulator-Therapie.

○ Bei zwei mit Ustekinumab behandelten Subjekten wurden solide Tumore festgestellt; bei einem Subjekt handelte es sich um ein papilläres Nierenzellkarzinom (q12w) und bei einem Subjekt um ein Kolonkarzinom (q8w); beide Tumore wurden während der Teilnahme der Subjekte an dieser Erhaltungsstudie frühzeitig entdeckt.

• Es wurden keine Fälle von Anaphylaxie oder verzögerten Überempfindlichkeitsreaktionen bei den mit Ustekinumab behandelten Subjekten festgestellt.

• Es gab keine nennenswerten Unterschiede zwischen der Placebo- und der jeweiligen Ustekinumab-Gruppe in Bezug auf den Anteil der Subjekte mit einer maximalen Toxizität des Grades ≥1 in den chemischen und hämatologischen Labors nach der Basislinie. Chemische und hämatologische Laborwerte der Grade 3 und 4 waren selten.

ERGEBNISSE DER GESUNDHEITSÖKONOMIE UND DER NUTZUNG MEDIZINISCHER RESSOURCEN

• Bis zur 44. Woche hatten in der kombinierten Ustekinumab-Gruppe weniger Subjekte als in der Placebo-Gruppe einen mit der UC-Krankheit zusammenhängenden Krankenhausaufenthalt oder eine Operation.

• In Woche 44 zeigte die Veränderung der visuellen Analog-Scores (VAS) für die Produktivität eine Verbesserung bei den Subjekten in den Ustekinumab-Behandlungsgruppen und eine Verschlechterung bei den Subjekten in der Placebogruppe.

• In Woche 44 blieben die Prozentsätze in jedem der vier WPAI-GH-Bereiche für die Ustekinumab-Behandlungsgruppen gegenüber dem Ausgangswert unverändert, wobei bei den Subjekten in der Ustekinumab q8w-Gruppe eine zusätzliche Verbesserung der prozentualen Beeinträchtigung bei der Arbeit aufgrund der Gesundheit, der prozentualen Gesamtbeeinträchtigung bei der Arbeit aufgrund der Gesundheit und der prozentualen Beeinträchtigung bei der Aktivität aufgrund der Gesundheit beobachtet wurde. Bei den Subjekten der Placebogruppe verschlechterten sich die Prozentwerte für alle 4 WPAI-GH-Bereiche (d.h. sie stiegen an).

SCHLUSSFOLGERUNGEN

• Die Ustekinumab-Erhaltungsstudie lieferte konsistente und endgültige Beweise dafür, dass sowohl die Ustekinumab 90 mg SC q12w als auch die q8w-Dosierung bei erwachsenen Subjekten mit mäßig bis schwer aktiver UC, die auf eine einzelne IV-Ustekinumab-Induktionsdosis angesprochen hatten, wirksam waren.

○ Die Wirksamkeit von Ustekinumab wurde sowohl bei Subjekten beobachtet, bei denen die biologische Therapie versagt hatte, als auch bei Subjekten, bei denen die konventionelle, aber nicht die biologische Therapie versagt hatte (d.h. biologie-naive Patienten).

○ Bemerkenswert ist, dass zwar beide Ustekinumab-Dosierungen wirksam waren, die q8w-Dosierung jedoch eine geringfügig bessere Wirksamkeit bei mehreren objektiven und/oder strengeren Endpunkten (z.B. endoskopische Heilung und dauerhafte partielle Mayo-Remission) sowie bei Überzeitanalysen der symptomatischen und partiellen Mayo-Remission zeigte.

• Die Erhaltungsdosierung mit Ustekinumab SC in den Dosierungen 90 mg q12w und 90 mg q8w wurde in dieser Population erwachsener Subjekte mit mittelschwerer bis schwerer Colitis ulcerosa über 44 Wochen allgemein gut vertragen.

• Die Sicherheits- und Wirksamkeitsdaten aus dieser Studie sprechen für ein positives Nutzen-Risiko-Profil der Erhaltungstherapie mit Ustekinumab SC.

[0226] Die Europäische Kommission hat STELARA®(Ustekinumab) für die Behandlung von Colitis ulcerosa (UC) in Europa ab dem 4. September 2019 zugelassen. Das zugelassene Label ist in Anhang I aufgeführt

und beschreibt die intravenöse Zubereitung (Abschnitte 1-10) und die subkutane Zubereitung (Abschnitte 1-10).

[0227] Die gegenständliche Erfindung umfasst eine pharmazeutische Zusammensetzung von anti-IL-12/IL-23p40 Antikörper und die Verpackung umfasst ein oder mehrere Labelelemente, die in Annex I offenbart sind, wobei der Antikörper umfasst: (i) eine schwere Kette variable Region und eine leichte Kette variable Region, wobei die schwere Kette variable Region umfasst: eine komplemantaritätsbestimmende Region der schweren Kette 1 (CDRH1) Aminosäuresequenz von SEQ ID NO:1; eine CDRH2 Aminosäuresequenz von SEQ ID NO:2; und eine CDRH3 Aminosäuresequenz von SEQ ID NO:3; und die variable Region der leichten Kette, umfasst: eine Aminosäuresequenz der komplementäritätsbestimmenden Region der leichten Kette 1 (CDRL1) von SEQ ID NO:4; eine CDRL2-Aminosäuresequenz von SEQ ID NO:5; und eine CDRL3-Aminosäuresequenz von SEQ ID NO:6; (ii) eine variable Region der schweren Kette der Aminosäuresequenz von SEQ ID NO:7 und eine variable Region der leichten Kette der Aminosäuresequenz von SEQ ID NO:8; oder (iii) eine schwere Kette der Aminosäuresequenz von SEQ ID NO:10 und eine leichte Kette der Aminosäuresequenz von SEQ ID NO:11.

ANNEX I

ZUSAMMENFASSUNG DER PRODUKTEIGENSCHAFTEN

1. NAME DES ARZNEIMITTELS

[0228] STELARA 130 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

[0229] Jede Durchstechflasche enthält 130 mg Ustekinumab in 26 ml (5 mg/ml).

[0230] Ustekinumab ist ein vollständig humaner monoklonaler IgG1κ-Antikörper gegen Interleukin (IL)-12/23, der in einer Maus-Myelom-Zelllinie mittels rekombinanter DNA-Technologie hergestellt wird.

[0231] Die vollständige Liste der Hilfsstoffe ist in Abschnitt 6.1 zu finden.

3. PHARMAZEUTISCHE FORM

[0232] Konzentrat für Infusionslösung.

[0233] Die Lösung ist klar, farblos bis hellgelb.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Therapeutische Indikationen

Morbus Crohn

[0234] STELARA ist indiziert für die Behandlung erwachsener Patienten mit mäßig bis schwer aktivem Morbus Crohn, die auf eine konventionelle Therapie oder einen TNFa-Antagonisten nur unzureichend oder gar nicht angesprochen haben, diese nicht vertragen oder bei denen medizinische Kontraindikationen für diese Therapien vorliegen.

Colitis ulcerosa

[0235] STELARA ist für die Behandlung erwachsener Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver Colitis ulcerosa indiziert, die auf eine konventionelle Therapie oder ein Biologikum nur unzureichend oder gar nicht angesprochen haben, diese nicht vertragen oder bei denen medizinische Kontraindikationen für diese Therapien vorliegen (siehe Abschnitt 5.1).

4.2 Posologie und Art der Verabreichung

[0236] STELARA Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung ist für die Anwendung unter Anleitung und Aufsicht von Ärzten bestimmt, die in der Diagnose und Behandlung von Morbus Crohn oder Colitis ulcerosa erfahren sind. STELARA Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung sollte nur für die intravenöse Einleitungsdosis verwendet werden.

Posologie

Morbus Crohn und Colitis ulcerosa

[0237] Die Behandlung mit STELARA wird mit einer einzigen intravenösen Dosis auf der Grundlage des Körpergewichts eingeleitet. Die Infusionslösung muss aus der in der Etikettentabelle 1 angegebenen Anzahl von STELARA 130 mg Fläschchen bestehen (siehe Abschnitt 6.6 zur Zubereitung).

Etikett Tabelle 1 Intravenöse Anfangsdosis von STELARA

Körpergewicht des Patienten zum Zeitpunkt der Verabreichung	**Empfohlene Dosis[a]**	**Anzahl von 130 mg STELARA-Fläschchen**
≤ 55 kg	260 mg	2
> 55 kg bis ≤ 85 kg	390 mg	3
> 85 kg	520 mg	4
[a] Ungefähr 6 mg/kg		

[0238] Die erste subkutane Dosis sollte in Woche 8 nach der intravenösen Dosis verabreicht werden. Für die Dosierung der anschließenden subkutanen Verabreichung siehe Abschnitt 4.2 der Fachinformation von STELARA Lösung zur Injektion (Durchstechflasche) und Lösung zur Injektion in Fertigspritze.

Ältere Menschen (≥ 65 Jahre)

[0239] Bei älteren Patienten ist keine Dosisanpassung erforderlich (siehe Abschnitt 4.4).

Beeinträchtigung der Nieren- und Leberfunktion

[0240] STELARA wurde in diesen Patientenpopulationen nicht untersucht. Es können keine Dosisempfehlungen gegeben werden.

Pädiatrische Population

[0241] Die Sicherheit und Wirksamkeit von STELARA für die Behandlung von Morbus Crohn oder Colitis ulcerosa bei Kindern unter 18 Jahren ist noch nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

Art der Verabreichung

[0242] STELARA 130 mg ist nur zur intravenösen Anwendung bestimmt. Es sollte über mindestens eine Stunde verabreicht werden. Anweisungen zur Verdünnung des Arzneimittels vor der Verabreichung sind in Abschnitt 6.6 zu finden.

4.3 Kontraindikationen

[0243] Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder gegen einen der in Abschnitt 6.1 aufgeführten Hilfsstoffe.

[0244] Klinisch wichtige, aktive Infektion (z.B. aktive Tuberkulose; siehe Abschnitt 4.4).

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Verwendung

Rückverfolgbarkeit

[0245] Um die Rückverfolgbarkeit von biologischen Arzneimitteln zu verbessern, sollten der Handelsname und die Chargennummer des verabreichten Produkts eindeutig aufgezeichnet werden.

Infektionen

[0246] Ustekinumab kann das Risiko von Infektionen erhöhen und latente Infektionen reaktivieren. In klinischen Studien wurden bei Patienten, die STELARA erhielten, schwere bakterielle, pilzartige und virale Infektionen beobachtet (siehe Abschnitt 4.8).

[0247] Vorsicht ist geboten, wenn die Anwendung von STELARA bei Patienten mit einer chronischen Infektion oder einer Vorgeschichte von wiederkehrenden Infektionen erwogen wird (siehe Abschnitt 4.3).

[0248] Vor Beginn der Behandlung mit STELARA sollten die Patienten auf eine Tuberkulose-Infektion untersucht werden. STELARA darf nicht an Patienten mit aktiver Tuberkulose verabreicht werden (siehe Abschnitt 4.3). Die Behandlung einer latenten Tuberkuloseinfektion sollte vor der Verabreichung von STELARA eingeleitet werden. Eine Anti-Tuberkulose-Therapie sollte auch bei Patienten mit latenter oder aktiver Tuberkulose in der Vorgeschichte, bei denen eine angemessene Behandlung nicht bestätigt werden kann, vor Beginn der Behandlung mit STELARA erwogen werden. Patienten, die STELARA erhalten, sollten während und nach der Behandlung genau auf Anzeichen und Symptome einer aktiven Tuberkulose überwacht werden.

[0249] Die Patienten sollten angewiesen werden, einen Arzt aufzusuchen, wenn Anzeichen oder Symptome auftreten, die auf eine Infektion hindeuten. Wenn bei einem Patienten eine schwere Infektion auftritt, sollte der Patient engmaschig überwacht werden und STELARA sollte nicht verabreicht werden, bis die Infektion abgeklungen ist.

Malignitäten

[0250] Immunsuppressiva wie Ustekinumab haben das Potenzial, das Risiko einer bösartigen Erkrankung zu erhöhen. Einige Patienten, die STELARA in klinischen Studien erhielten, entwickelten kutane und nichtkutane Malignome (siehe Abschnitt 4.8).

[0251] Es wurden keine Studien durchgeführt, die Patienten mit einer bösartigen Erkrankung in der Vorgeschichte einschließen oder die Behandlung bei Patienten fortsetzen, die während der Behandlung mit STELARA eine bösartige Erkrankung entwickeln. Daher sollte die Anwendung von STELARA bei diesen Patienten mit Vorsicht erwogen werden.

[0252] Alle Patienten, insbesondere Patienten über 60 Jahre, Patienten mit einer längeren immunsuppressiven Therapie in der Anamnese oder Patienten mit einer PUVA-Behandlung in der Vorgeschichte, sollten auf das Auftreten von Nicht-Melanom-Hautkrebs überwacht werden (siehe Abschnitt 4.8).

Systemische Überempfindlichkeitsreaktionen und Überempfindlichkeitsreaktionen der Atemwege

Systemisch

[0253] Schwere Überempfindlichkeitsreaktionen wurden in der Postmarketing-Phase berichtet, in einigen Fällen mehrere Tage nach der Behandlung. Anaphylaxie und Angioödeme sind aufgetreten. Wenn eine anaphylaktische oder andere schwerwiegende Überempfindlichkeitsreaktion auftritt, sollte eine geeignete Therapie eingeleitet und die Verabreichung von STELARA abgebrochen werden (siehe Abschnitt 4.8).

Respiratorisch

[0254] Während der Anwendung von Ustekinumab nach der Zulassung wurden Fälle von allergischer Alveolitis und eosinophiler Lungenentzündung gemeldet. Zu den klinischen Symptomen gehörten Husten, Dyspnoe und interstitielle Infiltrate nach ein bis drei Dosen. Zu den schwerwiegenden Folgen gehören Atemstillstand und verlängerte Krankenhausaufenthalte. Eine Besserung wurde nach Absetzen von Ustekinumab und in einigen Fällen auch nach der Verabreichung von Kortikosteroiden berichtet. Wenn eine Infektion ausge-

schlossen wurde und die Diagnose bestätigt ist, ist Ustekinumab abzusetzen und eine geeignete Behandlung einzuleiten (siehe Abschnitt 4.8).

Impfungen

[0255] Es wird empfohlen, virale oder bakterielle Lebendimpfstoffe (z.B. Bacillus Calmette und Guérin (BCG)) nicht gleichzeitig mit STELARA zu verabreichen. Es wurden keine spezifischen Studien an Patienten durchgeführt, die kürzlich Lebendimpfstoffe gegen Viren oder Bakterien erhalten hatten. Es liegen keine Daten über die Sekundärübertragung von Infektionen durch Lebendimpfstoffe bei Patienten vor, die STELARA erhalten. Vor einer Lebendimpfung mit Viren oder Bakterien sollte die Behandlung mit STELARA für mindestens 15 Wochen nach der letzten Dosis ausgesetzt werden und kann frühestens 2 Wochen nach der Impfung wieder aufgenommen werden. Verordner sollten die Zusammenfassung der Produktmerkmale des jeweiligen Impfstoffs konsultieren, um zusätzliche Informationen und Hinweise zur gleichzeitigen Anwendung von Immunsuppressiva nach der Impfung zu erhalten.

[0256] Patienten, die STELARA erhalten, können gleichzeitig inaktivierte oder Nicht-Lebendimpfungen erhalten.

[0257] Die Langzeitbehandlung mit STELARA unterdrückt nicht die humorale Immunantwort auf Pneumokokken-Polysaccharid- oder Tetanus-Impfstoffe (siehe Abschnitt 5.1).

Gleichzeitige immunsuppressive Therapie

[0258] In Studien zur Psoriasis wurden die Sicherheit und Wirksamkeit von STELARA in Kombination mit Immunsuppressiva, einschließlich Biologika, oder Phototherapie nicht untersucht. In Studien zur Psoriasis-Arthritis schien die gleichzeitige Anwendung von MTX die Sicherheit oder Wirksamkeit von STELARA nicht zu beeinflussen. In Studien zu Morbus Crohn und Colitis ulcerosa hatte die gleichzeitige Anwendung von Immunsuppressiva oder Kortikosteroiden offenbar keinen Einfluss auf die Sicherheit oder Wirksamkeit von STELARA. Bei der gleichzeitigen Anwendung von anderen Immunsuppressiva und STELARA oder bei der Umstellung von anderen immunsuppressiven Biologika ist Vorsicht geboten (siehe Abschnitt 4.5).

Immuntherapie

[0259] STELARA wurde nicht bei Patienten untersucht, die sich einer Allergie-Immuntherapie unterzogen haben. Es ist nicht bekannt, ob STELARA die Immuntherapie bei Allergien beeinflussen kann.

Schwere Hauterkrankungen

[0260] Bei Patienten mit Psoriasis wurde nach der Behandlung mit Ustekinumab über eine exfoliative Dermatitis berichtet (siehe Abschnitt 4.8). Patienten mit Plaque-Psoriasis können im Rahmen des natürlichen Krankheitsverlaufs eine erythrodermische Psoriasis entwickeln, deren Symptome sich klinisch nicht von einer exfoliativen Dermatitis unterscheiden lassen. Im Rahmen der Überwachung der Psoriasis des Patienten sollten Ärzte auf Symptome einer erythrodermischen Psoriasis oder exfoliativen Dermatitis achten. Wenn diese Symptome auftreten, sollte eine entsprechende Therapie eingeleitet werden. STELARA sollte abgesetzt werden, wenn der Verdacht auf eine Arzneimittelreaktion besteht.

Besondere Populationen

Ältere Menschen (≥ 65 Jahre)

[0261] In klinischen Studien für zugelassene Indikationen wurden bei Patienten im Alter von 65 Jahren und älter, die STELARA erhielten, im Vergleich zu jüngeren Patienten insgesamt keine Unterschiede in Bezug auf die Wirksamkeit oder Sicherheit beobachtet. Die Zahl der Patienten im Alter von 65 Jahren und älter reicht jedoch nicht aus, um festzustellen, ob sie anders reagieren als jüngere Patienten. Da Infektionen in der älteren Bevölkerung im Allgemeinen häufiger auftreten, ist bei der Behandlung älterer Menschen Vorsicht geboten.

Natriumgehalt

[0262] STELARA enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro Dosis, d.h. es ist im Wesentlichen „natriumfrei“. STELARA wird jedoch in Natriumchlorid 9 mg/ml (0,9%) Lösung zur Infusion verdünnt. Dies sollte bei Patienten, die eine kontrollierte Natriumdiät einhalten müssen, berücksichtigt werden (siehe Abschnitt 6.6).

4.5 Wechselwirkung mit anderen Arzneimitteln und andere Formen der Wechselwirkung

[0263] Lebendimpfstoffe sollten nicht gleichzeitig mit STELARA verabreicht werden (siehe Abschnitt 4.4).

[0264] Es wurden keine Interaktionsstudien am Menschen durchgeführt. In den populationspharmakokinetischen Analysen der Phase-III-Studien wurden die Auswirkungen der bei Patienten mit Psoriasis am häufigsten verwendeten Begleitmedikamente (einschließlich Paracetamol, Ibuprofen, Acetylsalicylsäure, Metformin, Atorvastatin, Levothyroxin) auf die Pharmakokinetik von Ustekinumab untersucht. Es gab keine Hinweise auf eine Wechselwirkung mit diesen gleichzeitig verabreichten Arzneimitteln. Grundlage für diese Analyse war, dass mindestens 100 Patienten (> 5% der untersuchten Population) während mindestens 90% des Studienzeitraums gleichzeitig mit diesen Arzneimitteln behandelt wurden. Die Pharmakokinetik von Ustekinumab wurde durch die gleichzeitige Anwendung von MTX, NSAIDs, 6-Mercaptopurin, Azathioprin und oralen Kortikosteroiden bei Patienten mit Psoriasis-Arthritis, Morbus Crohn oder Colitis ulcerosa oder durch eine vorherige Exposition gegenüber Anti-TNFa-Mittel bei Patienten mit Psoriasis-Arthritis oder Morbus Crohn oder durch eine vorherige Exposition gegenüber Biologika (d.h. Anti-TNFa-Mittel und/oder Vedolizumab) bei Patienten mit Colitis ulcerosa nicht beeinflusst.

[0265] Die Ergebnisse einer In-vitro-Studie deuten nicht darauf hin, dass eine Dosisanpassung bei Patienten, die gleichzeitig CYP450-Substrate erhalten, erforderlich ist (siehe Abschnitt 5.2).

[0266] In Studien zur Psoriasis wurden die Sicherheit und Wirksamkeit von STELARA in Kombination mit Immunsuppressiva, einschließlich Biologika, oder Phototherapie nicht untersucht. In Studien zur Psoriasis-Arthritis schien die gleichzeitige Anwendung von MTX die Sicherheit oder Wirksamkeit von STELARA nicht zu beeinflussen. In Studien zu Morbus Crohn und Colitis ulcerosa hatte die gleichzeitige Anwendung von Immunsuppressiva oder Kortikosteroiden offenbar keinen Einfluss auf die Sicherheit oder Wirksamkeit von STELARA. (siehe Abschnitt 4.4).

4.6 Fruchtbarkeit, Schwangerschaft und Laktation

Frauen im gebärfähigen Alter

[0267] Frauen im gebärfähigen Alter sollten während der Behandlung und für mindestens 15 Wochen nach der Behandlung wirksame Methoden der Empfängnisverhütung anwenden.

Schwangerschaft

[0268] Es liegen keine ausreichenden Daten über die Anwendung von Ustekinumab bei schwangeren Frauen vor. Tierversuche lassen nicht auf direkte oder indirekte schädliche Wirkungen in Bezug auf Schwangerschaft, embryonale/fötale Entwicklung, Geburt oder postnatale Entwicklung schließen (siehe Abschnitt 5.3). Als Vorsichtsmaßnahme sollte die Anwendung von STELARA in der Schwangerschaft vermieden werden.

Stillen

[0269] Es ist nicht bekannt, ob Ustekinumab in die menschliche Muttermilch ausgeschieden wird. Tierstudien haben gezeigt, dass Ustekinumab in geringen Mengen in die Muttermilch ausgeschieden wird. Es ist nicht bekannt, ob Ustekinumab nach der Einnahme systemisch absorbiert wird. Aufgrund des Potenzials für unerwünschte Wirkungen von Ustekinumab bei stillenden Säuglingen muss die Entscheidung, ob das Stillen während der Behandlung und bis zu 15 Wochen nach der Behandlung unterbrochen oder die Therapie mit STELARA abgebrochen werden soll, unter Abwägung des Nutzens des Stillens für das Kind und des Nutzens der STELARA-Therapie für die Frau getroffen werden.

Fruchtbarkeit

[0270] Die Auswirkungen von Ustekinumab auf die menschliche Fruchtbarkeit wurden nicht untersucht (siehe Abschnitt 5.3).

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

[0271] STELARA hat keinen oder einen vernachlässigbaren Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

4.8 Unerwünschte Wirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

[0272] Die häufigsten unerwünschten Wirkungen (> 5%) in den kontrollierten Zeiträumen der klinischen Studien mit Ustekinumab bei Erwachsenen mit Psoriasis, psoriatischer Arthritis, Morbus Crohn und Colitis ulcerosa waren Nasopharyngitis und Kopfschmerzen. Die meisten wurden als leicht eingestuft und erforderten keinen Abbruch der Studienbehandlung. Die schwerwiegendste Nebenwirkung, die für STELARA berichtet wurde, sind schwere Überempfindlichkeitsreaktionen einschließlich Anaphylaxie (siehe Abschnitt 4.4). Das allgemeine Sicherheitsprofil war bei Patienten mit Psoriasis, psoriatischer Arthritis, Morbus Crohn und Colitis ulcerosa ähnlich.

Tabellarische Auflistung der unerwünschten Wirkungen

[0273] Die im Folgenden beschriebenen Sicherheitsdaten spiegeln die Exposition von Erwachsenen gegenüber Ustekinumab in 14 Phase-2- und Phase-3-Studien mit 6.709 Patienten wider (4.135 mit Psoriasis und/oder psoriatischer Arthritis, 1.749 mit Morbus Crohn und 825 Patienten mit Colitis ulcerosa). Dies umfasst die Exposition gegenüber STELARA in den kontrollierten und nicht kontrollierten Phasen der klinischen Studien für mindestens 6 Monate bzw. 1 Jahr (4.577 bzw. 3.253 Patienten mit Psoriasis, Psoriasis-Arthritis, Morbus Crohn oder Colitis ulcerosa) und die Exposition für mindestens 4 bzw. 5 Jahre (1.482 bzw. 838 Patienten mit Psoriasis).

[0274] Tabelle 2 der Fachinformation enthält eine Liste von Nebenwirkungen aus klinischen Studien mit Psoriasis, Psoriasis-Arthritis, Morbus Crohn und Colitis ulcerosa bei Erwachsenen sowie von Nebenwirkungen, die nach der Markteinführung berichtet wurden. Die Nebenwirkungen werden nach der folgenden Konvention nach Systemorganklasse und Häufigkeit klassifiziert: Sehr häufig (≥ 1/10), häufig (≥ 1/100 bis < 1/10), nicht häufig (≥ 1/1.000 bis < 1/100), selten (≥ 1/10.000 bis < 1/1.000), sehr selten (< 1/10.000), nicht bekannt (kann anhand der verfügbaren Daten nicht geschätzt werden). Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen in der Reihenfolge ihrer abnehmenden Schwere aufgeführt.

Label Tabelle 2 Liste der unerwünschten Wirkungen

System Organ Klasse	**Häufigkeit: Unerwünschte Reaktion**
Infektionen und Infestationen	Häufig: Infektionen der oberen Atemwege, Nasopharyngitis, Sinusitis
	Selten: Zellulitis, Zahninfektionen, Herpes zoster, Infektion der unteren Atemwege, virale Infektion der oberen Atemwege, vulvovaginale mykotische Infektion
Erkrankungen des Immunsystems	Selten: Überempfindlichkeitsreaktionen (einschließlich Hautausschlag, Urtikaria)
	Selten: Schwere Überempfindlichkeitsreaktionen (einschließlich Anaphylaxie, Angioödem)
Psychiatrische Störungen	Selten: Depression
Störungen des Nervensystems	Häufig: Schwindel, Kopfschmerzen
	Selten: Faziale Lähmung

System Organ Klasse	Häufigkeit: Unerwünschte Reaktion
Erkrankungen der Atemwege, des Brustkorbs und des Mediastinums	Häufig: Oropharyngeale Schmerzen
	Selten: Nasenverstopfung
	Selten: Allergische Alveolitis, eosinophile Lungenentzündung
Gastrointestinale Störungen	Häufig: Durchfall, Übelkeit, Erbrechen
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Häufig: Juckreiz
	Selten: Pustulöse Psoriasis, Hautabschälung, Akne
	Selten: Exfoliative Dermatitis
Erkrankungen des Muskel- und Skelettsystems und des Bindegewebes	Häufig: Rückenschmerzen, Myalgie, Arthralgie
Allgemeine Erkrankungen und Bedingungen am Verabreichungsort	Häufig: Müdigkeit, Rötung der Injektionsstelle, Schmerzen an der Injektionsstelle
	Selten: Reaktionen an der Injektionsstelle (einschließlich Hämorrhagie, Hämatom, Verhärtung, Schwellung und Juckreiz), Asthenie

Beschreibung ausgewählter unerwünschter Wirkungen

Infektionen

[0275] In den placebokontrollierten Studien mit Patienten mit Psoriasis, psoriatischer Arthritis, Morbus Crohn und Colitis ulcerosa war die Rate der Infektionen oder schweren Infektionen bei den mit Ustekinumab behandelten Patienten ähnlich hoch wie bei den mit Placebo behandelten Patienten. In der placebokontrollierten Phase dieser klinischen Studien lag die Infektionsrate bei den mit Ustekinumab behandelten Patienten bei 1,36 pro Patientenjahr und bei den mit Placebo behandelten Patienten bei 1,34. Schwerwiegende Infektionen traten mit einer Rate von 0,03 pro Patientenjahr der Nachbeobachtung bei mit Ustekinumab behandelten Patienten (30 schwerwiegende Infektionen in 930 Patientenjahren der Nachbeobachtung) und 0,03 bei mit Placebo behandelten Patienten (15 schwerwiegende Infektionen in 434 Patientenjahren der Nachbeobachtung) auf (siehe Abschnitt 4.4).

[0276] In den kontrollierten und nicht kontrollierten klinischen Studien zu Psoriasis, psoriatischer Arthritis, Morbus Crohn und Colitis ulcerosa, die insgesamt 11 581 Patientenjahre mit 6 709 Patienten umfassten, betrug die mittlere Nachbeobachtungszeit 1,0 Jahre; 1,1 Jahre für Studien zur Psoriasis, 0,6 Jahre für Studien zum Morbus Crohn und 1,0 Jahre für Studien zur Colitis ulcerosa. Die Infektionsrate betrug 0,91 pro Patientenjahr der Nachbeobachtung bei mit Ustekinumab behandelten Patienten, und die Rate schwerer Infektionen lag bei 0,02 pro Patientenjahr der Nachbeobachtung bei mit Ustekinumab behandelten Patienten (199 schwere Infektionen in 11 581 Patientenjahren der Nachbeobachtung); zu den gemeldeten schweren Infektionen gehörten Lungenentzündung, Analabszess, Zellulitis, Divertikulitis, Gastroenteritis und Virusinfektionen.

[0277] In klinischen Studien entwickelten Patienten mit latenter Tuberkulose, die gleichzeitig mit Isoniazid behandelt wurden, keine Tuberkulose.

Malignitäten

[0278] In der placebokontrollierten Phase der klinischen Studien zu Psoriasis, psoriatischer Arthritis, Morbus Crohn und Colitis ulcerosa lag die Inzidenz bösartiger Erkrankungen mit Ausnahme von nichtmelanomem Hautkrebs bei mit Ustekinumab behandelten Patienten bei 0,11 pro 100 Patientenjahre Nachbeobachtungszeit (1 Patient in 929 Patientenjahren Nachbeobachtungszeit) im Vergleich zu 0,23 bei mit Placebo behandelten Patienten (1 Patient in 434 Patientenjahren Nachbeobachtungszeit). Die Inzidenz von Nicht-Melanom-Hautkrebs lag bei den mit Ustekinumab behandelten Patienten bei 0,43 pro 100 Patientenjahre Nachbeobachtung (4 Patienten in 929 Patientenjahren Nachbeobachtung) im Vergleich zu 0,46 bei den mit Placebo behandelten Patienten (2 Patienten in 433 Patientenjahren Nachbeobachtung).

[0279] In den kontrollierten und nicht kontrollierten Zeiträumen der klinischen Studien zu Psoriasis, psoriatischer Arthritis, Morbus Crohn und Colitis ulcerosa, die 11 561 Patientenjahre mit 6 709 Patienten umfassten,

betrug die mittlere Nachbeobachtungszeit 1,0 Jahre; 1,1 Jahre für Studien zu Psoriasis, 0,6 Jahre für Studien zu Morbus Crohn und 1,0 Jahre für Studien zu Colitis ulcerosa. Bösartige Erkrankungen mit Ausnahme von Nicht-Melanom-Hautkrebs wurden bei 62 Patienten in 11.561 Patientenjahren Nachbeobachtung gemeldet (Inzidenz von 0,54 pro 100 Patientenjahre Nachbeobachtung für mit Ustekinumab behandelte Patienten). Die Inzidenz bösartiger Erkrankungen bei mit Ustekinumab behandelten Patienten war mit der in der Allgemeinbevölkerung erwarteten Inzidenz vergleichbar (standardisierte Inzidenzrate = 0,93 [95 % Konfidenzintervall: 0,71, 1,20], bereinigt um Alter, Geschlecht und Rasse). Die am häufigsten beobachteten bösartigen Erkrankungen, mit Ausnahme des nicht-melanomen Hautkrebses, waren Prostata-, Kolorektal-, Melanom- und Brustkrebs. Die Inzidenz von Nicht-Melanom-Hautkrebs lag bei den mit Ustekinumab behandelten Patienten bei 0,49 pro 100 Patientenjahre (56 Patienten in 11.545 Patientenjahren). Das Verhältnis zwischen Patienten mit Basalzell- und Plattenepithelkarzinomen (3:1) ist vergleichbar mit dem in der Allgemeinbevölkerung zu erwartenden Verhältnis (siehe Abschnitt 4.4).

Überempfindlichkeit und Infusionsreaktionen

[0280] In Studien zur intravenösen Induktion von Morbus Crohn und Colitis ulcerosa wurden nach der intravenösen Einzeldosis keine Fälle von Anaphylaxie oder anderen schwerwiegenden Infusionsreaktionen gemeldet. In diesen Studien meldeten 2,2 % von 785 mit Placebo behandelten Patienten und 1,9 % von 790 mit der empfohlenen Dosis von Ustekinumab behandelten Patienten unerwünschte Ereignisse, die während oder innerhalb einer Stunde nach der Infusion auftraten.

Pädiatrische Population

Unerwünschte Wirkungen bei pädiatrischen Patienten ab 12 Jahren mit Plaque-Psoriasis

[0281] Die Sicherheit von Ustekinumab wurde in einer Phase-3-Studie mit 110 Patienten im Alter von 12 bis 17 Jahren über einen Zeitraum von bis zu 60 Wochen untersucht. In dieser Studie waren die gemeldeten unerwünschten Ereignisse ähnlich denen, die in früheren Studien bei Erwachsenen mit Plaque-Psoriasis beobachtet wurden.

Meldung vermuteter unerwünschter Reaktionen

[0282] Die Meldung vermuteter Nebenwirkungen nach der Zulassung des Arzneimittels ist wichtig. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Die Angehörigen der Gesundheitsberufe werden gebeten, alle vermuteten Nebenwirkungen über das in Anhang V aufgeführte nationale Meldesystem zu melden.

4.9 Überdosis

[0283] In klinischen Studien wurden Einzeldosen von bis zu 6 mg/kg intravenös verabreicht, ohne dass eine dosislimitierende Toxizität auftrat. Im Falle einer Überdosierung wird empfohlen, den Patienten auf Anzeichen oder Symptome von unerwünschten Wirkungen zu überwachen und sofort eine angemessene symptomatische Behandlung einzuleiten.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

[0284] Pharmakotherapeutische Gruppe: Immunsuppressiva, Interleukin-Inhibitoren, ATC-Code: L04AC05.

Mechanismus der Wirkung

[0285] Ustekinumab ist ein vollständig humaner monoklonaler IgG1κ-Antikörper, der spezifisch an die gemeinsame p40-Proteinuntereinheit der menschlichen Zytokine Interleukin (IL)-12 und IL-23 bindet. Ustekinumab hemmt die Bioaktivität von menschlichem IL-12 und IL-23, indem es die Bindung von p40 an das IL-12Rβ1-Rezeptorprotein auf der Oberfläche von Immunzellen verhindert. Ustekinumab kann nicht an IL-12 oder IL-23 binden, das bereits an IL-12Rβ1-Zelloberflächenrezeptoren gebunden ist. Daher ist es unwahrscheinlich, dass Ustekinumab zur Komplement- oder Antikörper-vermittelten Zytotoxizität von Zellen mit IL-12- und/oder IL-23-Rezeptoren beiträgt. IL-12 und IL-23 sind heterodimere Zytokine, die von aktivierten antigenpräsentierenden Zellen wie Makrophagen und dendritischen Zellen ausgeschüttet werden, und beide

Zytokine sind an Immunfunktionen beteiligt; IL-12 stimuliert natürliche Killerzellen (NK) und treibt die Differenzierung von CD4+ T-Zellen in Richtung des T-Helfer-1-Phänotyps (Th1) an, IL-23 induziert den T-Helfer-17-Phänotyp (Th17). Eine abnorme Regulierung von IL 12 und IL 23 wurde jedoch mit immunvermittelten Krankheiten wie Psoriasis, psoriatischer Arthritis, Morbus Crohn und Colitis ulcerosa in Verbindung gebracht.

[0286] Durch die Bindung der gemeinsamen p40-Untereinheit von IL-12 und IL-23 könnte Ustekinumab seine klinische Wirkung bei Psoriasis, Psoriasis-Arthritis, Morbus Crohn und Colitis ulcerosa durch Unterbrechung der Th1- und Th17-Zytokinwege entfalten, die für die Pathologie dieser Krankheiten von zentraler Bedeutung sind.

[0287] Bei Patienten mit Morbus Crohn und Colitis ulcerosa führte die Behandlung mit Ustekinumab zu einem Rückgang der Entzündungsmarker, einschließlich des C-reaktiven Proteins (CRP) und des fäkalen Calprotectins, während der Induktionsphase, der dann auch während der Erhaltungsphase anhielt.

Immunisierung

[0288] In der Langzeitverlängerung der Psoriasis-Studie 2 (PHOENIX 2) zeigten erwachsene Patienten, die mindestens 3,5 Jahre lang mit STELARA behandelt wurden, ähnliche Antikörperreaktionen auf Pneumokokken-Polysaccharid- und Tetanus-Impfstoffe wie eine nicht systemisch behandelte Psoriasis-Kontrollgruppe. Ein ähnlicher Anteil der erwachsenen Patienten entwickelte schützende Werte von Anti-Pneumokokken- und Anti-Tetanus-Antikörpern, und die Antikörpertiter waren bei den mit STELARA behandelten Patienten und den Kontrollpatienten ähnlich.

Klinische Wirksamkeit

Morbus Crohn

[0289] Die Sicherheit und Wirksamkeit von Ustekinumab wurde in drei randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten, multizentrischen Studien bei erwachsenen Patienten mit mäßig bis schwer aktivem Morbus Crohn (Crohn's Disease Activity Index [CDAI] Score von ≥ 220 und ≤ 450) untersucht. Das klinische Entwicklungsprogramm bestand aus zwei 8-wöchigen intravenösen Induktionsstudien (UNITI-1 und UNITI-2), gefolgt von einer 44-wöchigen subkutanen randomisierten Entzugserhaltungsstudie (IM-UNITI), die 52 Wochen Therapie umfasst.

[0290] An den Induktionsstudien nahmen 1409 (UNITI-1, n = 769; UNITI-2 n = 640) Patienten teil. Der primäre Endpunkt für beide Induktionsstudien war der Anteil der Subjekte mit klinischem Ansprechen (definiert als eine Verringerung des CDAI-Scores um ≥ 100 Punkte) in Woche 6. Für beide Studien wurden bis zur 8. Woche Wirksamkeitsdaten gesammelt und analysiert. Die gleichzeitige Gabe von oralen Kortikosteroiden, Immunmodulatoren, Aminosalicylaten und Antibiotika war erlaubt, und 75 % der Patienten erhielten weiterhin mindestens eines dieser Medikamente. In beiden Studien wurden die Patienten randomisiert, um in Woche 0 entweder die empfohlene gestaffelte Dosis von etwa 6 mg/kg (siehe Tabelle 1, Abschnitt 4.2), eine feste Dosis von 130 mg Ustekinumab oder Placebo intravenös zu erhalten.

[0291] Die Patienten in UNITI-1 hatten eine frühere Anti-TNFa-Therapie nicht vertragen oder waren unempfindlich gegen sie. Etwa 48 % der Patienten hatten eine vorherige Anti-TNFa-Therapie nicht vertragen und 52 % hatten 2 oder 3 vorherige Anti-TNFa-Therapien nicht vertragen. In dieser Studie hatten 29,1 % der Patienten ein unzureichendes Erstansprechen (primäre Non-Responder), 69,4 % sprachen an, verloren aber das Ansprechen (sekundäre Non-Responder), und 36,4 % vertrugen die Anti-TNFa-Therapien nicht.

[0292] Die Patienten in UNITI-2 hatten mindestens eine konventionelle Therapie, einschließlich Kortikosteroide oder Immunmodulatoren, nicht vertragen und waren entweder Anti-TNF-α-naiv (68,6 %) oder hatten zuvor eine Anti-TNF-α-Therapie erhalten, aber nicht versagt (31,4 %).

[0293] Sowohl in UNITI-1 als auch in UNITI-2 zeigte sich in der mit Ustekinumab behandelten Gruppe im Vergleich zu Placebo ein signifikant höherer Anteil an Patienten, die klinisch ansprachen und in Remission waren (Label Tabelle 3). Das klinische Ansprechen und die Remission waren bei den mit Ustekinumab behandelten Patienten bereits in der dritten Woche signifikant und verbesserten sich bis zur achten Woche weiter. In diesen Induktionsstudien war die Wirksamkeit in der Gruppe mit der gestaffelten Dosis höher und wurde besser aufrechterhalten als in der Gruppe mit der 130-mg-Dosis, weshalb die gestaffelte Dosierung die empfohlene intravenöse Induktionsdosis ist.

Label Tabelle 3: Induktion von klinischem Ansprechen und Remission bei UNITI-1 und UNITI-2

	UNITI-1*		**UNITI-2****	
	Placebo	**Empfohlene Dosis von Ustekinumab**	**Placebo**	**Empfohlene Dosis von Ustekinumab**
	N = 247	**N = 249**	**N = 209**	**N = 209**
Klinische Remission, Woche 8	18 (7,3%)	52 (20,9%)[a]	41 (19,6%)	84 (40,2%)[a]
Klinisches Ansprechen (100 Punkte), Woche 6	53 (21,5%)	84 (33,7%)[b]	60 (28,7%)	116 (55,5%)[a]
Klinisches Ansprechen (100 Punkte), Woche 8	50 (20,2%)	94 (37,8%)[a]	67 (32,1%)	121 (57,9%)[a]
70 Punkte Antwort, Woche 3	67 (27,1%)	101 (40,6%)[b]	66 (31,6%)	106 (50,7%)[a]
70 Punkte Antwort, Woche 6	75 (30,4%)	109 (43,8%)[b]	81 (38,8%)	135 (64,6%)[a]
Klinische Remission ist definiert als CDAI-Wert <150; klinische Ansprechen ist definiert als Verringerung des CDAI-Wertes um mindestens 100 Punkte oder in klinischer Rem ission 70-Punkte-Antwort ist definiert als Verringeru ng des CDAI-Wertes um mindeste ens 70 Punkte Anti-TNFa-Versagen ** Versagen der konventionellen T herapie [a] p < 0,001 [b] p < 0,01				

[0294] In der Erhaltungsstudie (IM-UNITI) wurden 388 Patienten untersucht, die in Woche 8 der Induktion mit Ustekinumab in den Studien UNITI-1 und UNITI-2 ein klinisches Ansprechen von 100 Punkten erreicht hatten. Die Patienten wurden randomisiert, um eine subkutane Erhaltungsbehandlung mit entweder 90 mg Ustekinumab alle 8 Wochen, 90 mg Ustekinumab alle 12 Wochen oder Placebo über 44 Wochen zu erhalten (zur empfohlenen Erhaltungsbehandlung siehe Abschnitt 4.2 der Fachinformation von STELARA Lösung zur Injektion (Durchstechflasche) und Lösung zur Injektion in Fertigspritze).

[0295] In den mit Ustekinumab behandelten Gruppen war der Anteil der Patienten, bei denen die klinische Remission und das Ansprechen bis Woche 44 anhielten, signifikant höher als in der Placebogruppe (siehe Label-Tabelle 4).

Label Tabelle 4: Aufrechterhaltung des klinischen Ansprechens und der Remission bei IM- UNITI (Woche 44; 52 Wochen nach Beginn der Induktionsdosis)

		Placebo-	**90 mg Ustekinumab alle 8 Wochen**	**90 mg Ustekinumab alle 12 Wochen**
		N = 131†	**N = 128†**	**N = 129†**
Klinische Remission		36%	53%[a]	49%[b]
Klinisches Ansprechen		44%	59%[b]	58%[b]
Kortikosteroid-freie klinische Remission		30%	47%[a]	43%[c]
Klinische Remission bei Patienten:				

		Placebo-	**90 mg Ustekinumab alle 8 Wochen**	**90 mg Ustekinumab alle 12 Wochen**
		N = 131†	**N = 128†**	**N = 129†**
	in Remission bei Beginn der Erhaltungstherapie	46% (36/79)	67% (52/78)[a]	56% (44/78)
	die an der Studie CRD3002* teilgenommen haben	44% (31/70)	63% (45/72)[c]	57% (41/72)
	die Anti-TNFα-naiv sind	49% (25/51)	65% (34/52)[c]	57% (30/53)
	die an der Studie CRD3001§ teilgenommen haben	26% (16/61)	41% (23/56)	39% (22/57)

Klinische Remission ist definiert als CDAI-Wert < 150; klinisches Ansprechen ist definiert als Verringerung des CDAI-Wertes um mindestens 100 Punkte oder als klinische Remission

* Die Placebo-Gruppe bestand aus Patienten, die auf Ustekinumab angesprochen hatten und zu Beginn der Erhaltungstherapie randomisiert ein Placebo erhielten.

† Patienten, die zu Beginn der Erhaltungstherapie ein klinisches Ansprechen von 100 Punkten auf Ustekinumab aufwiesen

‡ Patienten, bei denen eine konventionelle Therapie, aber keine Anti-TNFa-Therapie versagt hat

§ Patienten, die Anti-TNFα-refraktär/intolerant sind

[a] $p < 0,01$

[b] $p < 0,05$

[c] nominell signifikant ($p < 0,05$)

[0296] In der IM-UNITI-Studie sprachen 29 von 129 Patienten nicht auf Ustekinumab an, wenn sie alle 12 Wochen behandelt wurden, und durften eine Dosisanpassung vornehmen, um Ustekinumab alle 8 Wochen zu erhalten. Der Verlust des Ansprechens wurde definiert als ein CDAI-Score ≥ 220 Punkte und ein Anstieg von ≥ 100 Punkten gegenüber dem CDAI-Score bei Studienbeginn. Bei diesen Patienten wurde 16 Wochen nach der Dosisanpassung bei 41,4 % der Patienten eine klinische Remission erreicht.

[0297] Patienten, die in Woche 8 der Induktionsstudien UNITI-1 und UNITI-2 nicht klinisch auf Ustekinumab ansprachen (476 Patienten), nahmen am nicht randomisierten Teil der Erhaltungsstudie (IM-UNITI) teil und erhielten zu diesem Zeitpunkt eine subkutane Injektion von 90 mg Ustekinumab. Acht Wochen später erreichten 50,5 % der Patienten ein klinisches Ansprechen und erhielten weiterhin alle acht Wochen eine Erhaltungsdosis. Von diesen Patienten mit fortgesetzter Erhaltungsdosis behielt die Mehrheit das Ansprechen bei (68,1 %) und erreichte in Woche 44 eine Remission (50,2 %), und zwar in einem ähnlichen Verhältnis wie bei den Patienten, die ursprünglich auf die Ustekinumab-Induktion angesprochen hatten.

[0298] Von 131 Patienten, die auf die Induktionstherapie mit Ustekinumab ansprachen und zu Beginn der Erhaltungsstudie in die Placebogruppe randomisiert wurden, sprachen 51 anschließend nicht mehr auf die Behandlung an und erhielten alle acht Wochen 90 mg Ustekinumab subkutan. Die Mehrheit der Patienten, die nicht mehr auf die Behandlung ansprachen und erneut mit Ustekinumab behandelt wurden, taten dies innerhalb von 24 Wochen nach der Induktionsinfusion. Von diesen 51 Patienten erreichten 70,6 % ein klinisches Ansprechen und 39,2 % eine klinische Remission 16 Wochen nach Erhalt der ersten subkutanen Dosis von Ustekinumab.

[0299] In IM-UNITI konnten Patienten, die die Studie bis Woche 44 abgeschlossen hatten, die Behandlung im Rahmen einer Studienverlängerung fortsetzen. Bei den Patienten, die an der Verlängerungsstudie teilnahmen, blieben die klinische Remission und das Ansprechen im Allgemeinen bis Woche 92 erhalten, und zwar

sowohl bei den Patienten, bei denen die TNF-Therapien versagten, als auch bei denen, bei denen die konventionellen Therapien versagten.

[0300] In dieser Studienverlängerung mit bis zu 2 Jahren Behandlung bei Patienten mit Morbus Crohn wurden keine neuen Sicherheitsbedenken festgestellt.

Endoskopie

[0301] Das endoskopische Erscheinungsbild der Schleimhaut wurde bei 252 Patienten mit geeigneter endoskopischer Krankheitsaktivität in einer Teilstudie untersucht. Primärer Endpunkt war die Veränderung des Simplified Endoscopic Disease Severity Score for Crohn's Disease (SES-CD), eines zusammengesetzten Scores für 5 Ileo-Kolon-Segmente, der das Vorhandensein bzw. die Größe von Geschwüren, den Anteil der von Geschwüren bedeckten Schleimhautoberfläche, den Anteil der von anderen Läsionen betroffenen Schleimhautoberfläche und das Vorhandensein bzw. die Art von Verengungen/Strikturen erfasst. In Woche 8, nach einer einzigen intravenösen Induktionsdosis, war die Veränderung des SES-CD-Scores in der Ustekinumab-Gruppe (n = 155, mittlere Veränderung = - 2,8) größer als in der Placebo-Gruppe (n = 97, mittlere Veränderung = -0,7, p = 0,012).

Fistel Ansprechen

[0302] In einer Untergruppe von Patienten mit drainierenden Fisteln bei Studienbeginn (8,8 %; n = 26) erreichten 12/15 (80 %) der mit Ustekinumab behandelten Patienten über 44 Wochen ein Ansprechen auf die Fisteln (definiert als Verringerung der Anzahl drainierender Fisteln um ≥ 50 % gegenüber dem Ausgangswert der Induktionsstudie), verglichen mit 5/11 (45,5 %) der mit Placebo behandelten Patienten.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

[0303] Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde anhand des Fragebogens zur entzündlichen Darmerkrankung (IBDQ) und des SF-36-Fragebogens bewertet. In Woche 8 zeigten die Patienten, die Ustekinumab erhielten, im Vergleich zu Placebo statistisch signifikant größere und klinisch bedeutsame Verbesserungen des IBDQ-Gesamtscores und des SF-36 Mental Component Summary Score in UNITI-1 und UNITI-2 sowie des SF-36 Physical Component Summary Score in UNITI-2. Diese Verbesserungen blieben bei den mit Ustekinumab behandelten Patienten in der IM-UNITI-Studie im Vergleich zu Placebo im Allgemeinen bis Woche 44 besser erhalten. Die Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität blieb im Allgemeinen während der Verlängerung bis Woche 92 erhalten.

Colitis ulcerosa

[0304] Die Sicherheit und Wirksamkeit von Ustekinumab wurde in zwei randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten, multizentrischen Studien bei erwachsenen Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver Colitis ulcerosa (Mayo-Score 6 bis 12; Endoskopie-Subscore ≥ 2) untersucht. Das klinische Entwicklungsprogramm bestand aus einer intravenösen Induktionsstudie (als UNIFI-I bezeichnet) mit einer Behandlungsdauer von bis zu 16 Wochen, gefolgt von einer 44-wöchigen subkutanen randomisierten Entzugs-Erhaltungsstudie (als UNIFI-M bezeichnet), die mindestens 52 Wochen Therapie umfasst.

[0305] Die für UNIFI-I und UNIFI-M vorgelegten Wirksamkeitsergebnisse beruhen auf einer zentralen Überprüfung der Endoskopien.

[0306] UNIFI-I umfasste 961 Patienten. Der primäre Endpunkt der Induktionsstudie war der Anteil der Subjekte, die in Woche 8 eine klinische Remission erreichten. Die Patienten wurden randomisiert, um in Woche 0 entweder die empfohlene gestaffelte Dosis von etwa 6 mg/kg (siehe Etikettentabelle 1, Abschnitt 4.2), eine feste Dosis von 130 mg Ustekinumab oder Placebo intravenös zu erhalten.

[0307] Die gleichzeitige Gabe von oralen Kortikosteroiden, Immunmodulatoren und Aminosalicylaten war erlaubt, und 90 % der Patienten erhielten weiterhin mindestens eines dieser Medikamente. Die teilnehmenden Patienten mussten eine konventionelle Therapie (Kortikosteroide oder Immunmodulatoren) oder mindestens ein Biologikum (einen TNFa-Antagonisten und/oder Vedolizumab) nicht vertragen haben. 49 % der Patienten hatten auf eine konventionelle Therapie verzichtet, nicht aber auf ein Biologikum (davon waren 94 % biologisch-naiv). 51 % der Patienten hatten ein Biologikum nicht vertragen oder waren intolerant gegenüber diesem. Etwa 50 % der Patienten hatten mindestens eine vorherige Anti-TNFa-Therapie nicht vertragen

(48 % davon waren primäre Non-Responder) und 17 % hatten mindestens eine Anti-TNFa-Therapie und Vedolizumab nicht vertragen.

[0308] In der UNIFI-I-Studie befand sich in der mit Ustekinumab behandelten Gruppe im Vergleich zu Placebo in Woche 8 ein signifikant größerer Anteil der Patienten in klinischer Remission (siehe Tabelle 5). Bereits in Woche 2, dem frühesten geplanten Studientermin, und bei jedem weiteren Termin hatte ein höherer Anteil der Ustekinumab-Patienten im Vergleich zu den Placebo-Patienten keine rektalen Blutungen oder erreichte eine normale Stuhlfrequenz. Signifikante Unterschiede im partiellen Mayo-Score und in der symptomatischen Remission wurden zwischen Ustekinumab und Placebo bereits in Woche 2 beobachtet.

[0309] Die Wirksamkeit war bei ausgewählten Endpunkten in der Gruppe mit der gestaffelten Dosis (6 mg/kg) höher als in der Gruppe mit der 130-mg-Dosis, so dass die gestaffelte Dosierung die empfohlene intravenöse Induktionsdosis ist.

Label Tabelle 5: Zusammenfassung der wichtigsten Wirksamkeitsergebnisse in UNIFI-I (Woche 8)

	Placebo	**Empfohlene Dosis von Ustekinumab£**
	N = 319	**N = 322**
Klinische Remission*	5%	16%[a]
Bei Patienten, bei denen die konventionelle Therapie versagt hat, nicht aber ein Biologikum	9% (15/158)	19% (29/156)[c]
Bei Patienten, bei denen eine biologische Therapie versagt hat¥	1% (2/161)	13% (21/166)[b]
Bei Patienten, bei denen sowohl ein TNF als auch Vedolizumab versagt haben	0% (0/47)	10% (6/58)[c]
Klinisches Ansprechen§	31%	62%[a]
Bei Patienten, bei denen die konventionelle Therapie versagt hat, nicht aber ein Biologikum	35% (56/158)	67% (104/156)[b]
Bei Patienten, bei denen eine biologische Therapie versagt hat¥	27% (44/161)	57% (95/166)[b]
Bei Patienten, bei denen sowohl ein TNF als auch Vedolizumab versagt haben	28% (13/47)	52% (30/58)[c]
Mukosale Heilung†	14%	27%[a]
Bei Patienten, bei denen die konventionelle Therapie versagt hat, nicht aber ein Biologikum	21% (33/158)	33% (52/156)[c]
Bei Patienten, bei denen die biologische Therapie versagt hat	7% (11/161)	21% (35/166)[b]
Symptomatische Remission‡	23%	45%[b]
Kombinierte symptomatische Remission und Schleimhautheilung ⊥	8%	21%[b]

£ Infusionsdosis von Ustekinumab nach dem in der Labeltabelle 1 angegebenen gewichtsbezogenen Dosierungsschema.

* Klinische Remission ist definiert als Mayo-Score ≤2 Punkte, wobei kein einzelner Subscore > 1 ist.

§ Klinisches Ansprechen ist definiert als ein Rückgang des Mayo-Scores um ≥30% und ≥3 Punkte gegenüber dem Ausgangswert, mit einem Rückgang des Rektalblutungs-Subscores von ≥1 gegenüber dem Ausgangswert oder einem Rektalblutungs-Subscore von 0 oder 1.

¥ Ein TNFa-Antagonist und/oder Vedolizumab.

† Schleimhautheilung ist definiert als ein endoskopischer Mayo-Subscore von 0 oder 1.

	Placebo	**Empfohlene Dosis von Ustekinumab£**
	N = 319	**N = 322**
Klinische Remission*	5%	16%[a]

‡ symptomatische Remission ist definiert als ein Mayo-Stuhlfrequenz-Subscore von 0 oder 1 und ein rektaler Blutungs-Subscore von 0.

‡ eine kombinierte symptomatische Remission und Schleimhautheilung ist definiert als ein Stuhlfrequenz-Subscore von 0 oder 1, ein rektaler Blutungs-Subscore von 0 und ein Endoskopie-Subscore von 0 oder 1.

[a] $p < 0,001$

b Nominell signifikant ($p < 0,001$)

[c] Nominell signifikant ($p < 0,05$)

[0310] In der Studie UNIFI-M wurden 523 Patienten untersucht, die in der Studie UNIFI-I ein klinisches Ansprechen nach einmaliger IV Verabreichung von Ustekinumab erreicht hatten. Die Patienten wurden randomisiert, um eine subkutane Erhaltungsbehandlung mit entweder 90 mg Ustekinumab alle 8 Wochen, 90 mg Ustekinumab alle 12 Wochen oder Placebo über 44 Wochen zu erhalten (zur empfohlenen Erhaltungsbehandlung siehe Abschnitt 4.2 der Fachinformation von STELARA Lösung zur Injektion (Ampulle) und Lösung zur Injektion in Fertigspritze).

[0311] In beiden mit Ustekinumab behandelten Gruppen befand sich in Woche 44 ein signifikant größerer Anteil der Patienten in klinischer Remission als in der Placebogruppe (siehe Label-Tabelle 6).

Label Tabelle 6: Zusammenfassung der wichtigsten Wirksamkeitsmessungen bei UNIFI-M (Woche 44; 52 Wochen nach Beginn der Induktionsdosis)

	Placebo*	**90 mg Ustekinumab alle 8 Wochen**	**90 mg Ustekinumab alle 12 Wochen**
	N = 175	**N =** 176	**N =** 172
Klinische Remission**	24%	44% a	38%[b]
Bei Patienten, bei denen die konventionelle Therapie versagt hat, nicht aber ein Biologikum	31% (27/87)	48% (41/85)[d]	49% (50/102) [d]
Bei Patienten, bei denen eine biologische Therapie versagt hat¥	17% (15/88)	40% (36/91) [c]	23% (16/70) [d]
Bei Patienten, bei denen sowohl ein TNF als auch Vedolizumab versagt haben	15% (4/27)	33% (7/21)[e]	23% (5/22)[e]
Aufrechterhaltung des klinischen Ansprechens bis Woche 44§	45%	71%[a]	68%[a]
Bei Patienten, bei denen die konventionelle Therapie versagt hat, nicht aber ein Biologikum	51% (44/87)	78% (66/85) [c]	77% (78/102) [c]
Bei Patienten, bei denen eine biologische Therapie versagt hat¥ ‡	39% (34/88)	65% (59/91)[c]	56% (39/70) [d]
Bei Patienten, bei denen sowohl ein TNF als auch Vedolizumab versagt haben	41% (11/27)	67% (14/21)[e]	50% (11/22)[e]
Mukosale Heilung†	29%	51% [a]	44% [b]
Aufrechterhaltung der klinischen Remission bis Woche 44£	38% (17/45)	58% (22/38)	65% (26/40)[c]

	Placebo*	**90 mg Ustekinumab alle 8 Wochen**	**90 mg Ustekinumab alle 12 Wochen**
	N = 175	**N =** 176	**N =** 172
Kortikosteroidfreie klinische Remission€	23%	42% [a]	38% [b]
Dauerhafter Remission||	35%	57%[c]	48% [d]
Symptomatische Remission‡	45%	68%[c]	62%[d]
Kombinierte symptomatische Remission und Schleimhautheilung	28%	48%[c]	41%[d]

* Nach Ansprechen auf IV Ustekinumab.

** Klinische Remission ist definiert als Mayo-Score ≤2 Punkte, wobei kein einzelner Subscore > 1 ist.

§ Klinisches Ansprechen ist definiert als ein Rückgang des Mayo-Scores um ≥30% und ≥3 Punkte gegenüber dem Ausgangswert, mit einem Rückgang des Rektalblutungs-Subscores von ≥1 gegenüber dem Ausgangswert oder einem Rektalblutungs-Subscore von 0 oder 1.

¥ Ein TNFa-Antagonist und/oder Vedolizumab.

† Schleimhautheilung ist definiert als ein endos kopischer Mayo-Sub -Score von 0 oder 1.

£ die Aufrechterhaltung der klinisch en Remissi on bis Woche 44 ist definiert als Patienten

in klinischer Remission bis Woche 44 unter den Patienten in klinisc her Remission zu

Beginn der Erhaltungsphase.

€ eine kortikosteroidfreie klinische Remission ist definiert als Patienten in klinischer Remission, die in Woche 44 keine Kortikosteroide erhalten.

|| Dauerhafte Remission ist definiert als partielle Mayo-Remission bei ≥80% aller Besuche vor Woche 44 und in partieller Mayo-Remission beim letzten Besuch (Woche 44).

‡ symptomatische Remission ist definiert als ein Mayo-Stuhlfrequenz-Subscore von 0 oder 1 und ein rektaler Blutungs-Subscore von 0.

* Eine kombinierte symptomatische Remission und Schleimhautheilung ist definiert als ein Stuhlfrequenz-Subscore von 0 oder 1, ein rektaler Blutungs-Subscore von 0 und ein Endoskopie-Subscore von 0 oder 1.

[a] $p < 0,001$

[b] $p < 0,05$

[c] Nominell signifikant ($p < 0,001$)

[d] Nominell signifikant ($p < 0,05$)

[e] Statistisch nicht signifikant

[0312] Die positive Wirkung von Ustekinumab auf das klinische Ansprechen, die Schleimhautheilung und die klinische Remission wurde sowohl bei der Induktion als auch bei der Erhaltungstherapie beobachtet, und zwar sowohl bei Patienten, bei denen eine konventionelle Therapie, aber keine biologische Therapie versagt hatte, als auch bei Patienten, bei denen mindestens eine vorherige Therapie mit einem TNFa-Antagonisten versagt hatte, einschließlich der Patienten, die primär nicht auf eine Therapie mit einem TNFa-Antagonisten ansprachen. Ein positiver Effekt wurde auch in der Induktionsphase bei Patienten beobachtet, bei denen mindestens eine vorherige Therapie mit einem TNFa-Antagonisten und Vedolizumab versagt hatte. Die Zahl der Patienten in dieser Untergruppe war jedoch zu gering, um endgültige Schlussfolgerungen über den positiven Effekt in dieser Gruppe während der Erhaltungstherapie zu ziehen.

Woche 16 Ansprechen auf Ustekinumab-Induktion

[0313] Mit Ustekinumab behandelte Patienten, die in Woche 8 der UNIFI-I-Studie nicht ansprachen, erhielten in Woche 8 eine Verabreichung von 90 mg SC Ustekinumab (36 % der Patienten). Von diesen Patienten erreichten 9 % der Patienten, die ursprünglich auf die empfohlene Induktionsdosis randomisiert worden waren, eine klinische Remission und 58 % ein klinisches Ansprechen in Woche 16.

[0314] Patienten, die in Woche 8 der UNFI-I-Studie nicht klinisch auf die Ustekinumab-Induktion ansprachen, aber in Woche 16 ansprachen (157 Patienten), nahmen am nicht-randomisierten Teil der UNIFI-M-Studie teil und erhielten weiterhin alle 8 Wochen eine Erhaltungsdosis; von diesen Patienten behielt die Mehrheit (62 %) ihr Ansprechen bei und 30 % erreichten in Woche 44 eine Remission.

Endoskopische Normalisierung

[0315] Die endoskopische Normalisierung war definiert als ein endoskopischer Mayo-Subscore von 0 und wurde bereits in Woche 8 von UNIFI-I beobachtet. In Woche 44 von UNIFI-M wurde sie bei 24 % bzw. 29 % der Patienten erreicht, die alle 12 bzw. 8 Wochen mit Ustekinumab behandelt wurden, im Vergleich zu 18 % der Patienten in der Placebogruppe.

Histologische & Histo-Endoskopische Schleimhautheilung

[0316] Die histologische Heilung (definiert als neutrophile Infiltration in < 5% der Krypten, keine Zerstörung der Krypten und keine Erosionen, Ulzerationen oder Granulationsgewebe) wurde in Woche 8 von UNIFI-I und Woche 44 von UNIFI-M beurteilt. In Woche 8, nach einer einzigen intravenösen Induktionsdosis, erreichten signifikant mehr Patienten in der Gruppe mit der empfohlenen Dosis eine histologische Heilung (36 %) als in der Placebogruppe (22 %). In Woche 44 wurde die Aufrechterhaltung dieses Effekts beobachtet, wobei in den Ustekinumab-Gruppen alle 12 Wochen (54 %) und alle 8 Wochen (59 %) im Vergleich zu Placebo (33 %) signifikant mehr Patienten eine histologische Heilung aufwiesen.

[0317] Ein kombinierter Endpunkt der histo-endoskopischen Schleimhautheilung, definiert als Subjekte, die sowohl eine Schleimhautheilung als auch eine histologische Heilung aufwiesen, wurde in Woche 8 von UNIFI-I und Woche 44 von UNIFI-M bewertet. Patienten, die Ustekinumab in der empfohlenen Dosis erhielten, zeigten in Woche 8 in der Ustekinumab-Gruppe (18 %) im Vergleich zur Placebo-Gruppe (9 %) signifikante Verbesserungen beim Endpunkt der histo-endoskopischen Schleimhautheilung. In Woche 44 wurde die Aufrechterhaltung dieses Effekts bei signifikant mehr Patienten mit histo-endoskopischer Schleimhautheilung in den Ustekinumab-Gruppen alle 12 Wochen (39 %) und alle 8 Wochen (46 %) im Vergleich zu Placebo (24 %) beobachtet.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

[0318] Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde mit den Fragebögen Inflammatory Bowel Disease Questionnaire (IBDQ), SF-36 und EuroQoL-5D (EQ-5D) bewertet.

[0319] In Woche 8 der UNIFI-I-Studie zeigten die Patienten, die Ustekinumab erhielten, im Vergleich zu Placebo signifikant größere und klinisch bedeutsame Verbesserungen bei der IBDQ-Gesamtwertung, beim EQ-5D und EQ-5D VAS sowie beim SF-36 Mental Component Summary Score und SF-36 Physical Component Summary Score. Diese Verbesserungen blieben bei den mit Ustekinumab behandelten Patienten in UNIFI-M bis Woche 44 erhalten.

[0320] Bei Patienten, die Ustekinumab erhielten, kam es zu einer signifikant stärkeren Verbesserung der Arbeitsproduktivität, die durch eine stärkere Verringerung der Gesamtarbeitsbeeinträchtigung und der Aktivitätsbeeinträchtigung, die mit dem WPAI-GH-Fragebogen ermittelt wurde, gemessen wurde, als bei Patienten, die ein Placebo erhielten.

Krankenhausaufenthalte und Operationen im Zusammenhang mit Colitis ulcerosa (UC)

[0321] Bis Woche 8 der UNIFI-I-Studie war der Anteil der Subjekte, die im Zusammenhang mit der UC-Krankheit in ein Krankenhaus eingewiesen wurden, bei den Subjekten in der Gruppe mit der empfohlenen Ustekinumab-Dosis signifikant niedriger (1,6 %, 5/322) als bei den Subjekten in der Placebo-Gruppe (4,4 %, 14/319), und bei den Subjekten, die Ustekinumab in der empfohlenen Induktionsdosis erhielten, wurden keine Operationen im Zusammenhang mit der UC-Krankheit durchgeführt, verglichen mit 0,6 % (2/319) der Subjekte in der Placebo-Gruppe.

[0322] Bis Woche 44 der UNIFI-M-Studie wurde bei den Subjekten der kombinierten Ustekinumab-Gruppe (2,0 %, 7/348) eine signifikant geringere Anzahl von UC-bedingten Krankenhausaufenthalten beobachtet als bei den Subjekten der Placebo-Gruppe (5,7 %, 10/175). Eine zahlenmäßig geringere Anzahl von Subjekten

in der Ustekinumab-Gruppe (0,6 %, 2/348) unterzog sich im Vergleich zu Subjekten in der Placebo-Gruppe (1,7 %, 3/175) bis Woche 44 einer krankheitsbedingten UC-Operation.

Immunogenität

[0323] Während der Behandlung mit Ustekinumab können sich Antikörper gegen Ustekinumab entwickeln, von denen die meisten neutralisierend wirken. Die Bildung von Anti-Ustekinumab-Antikörpern ist mit einer erhöhten Clearance von Ustekinumab bei Patienten mit Morbus Crohn oder Colitis ulcerosa verbunden. Es wurde keine verminderte Wirksamkeit festgestellt. Es gibt keinen offensichtlichen Zusammenhang zwischen dem Vorhandensein von Anti-Austekinumab-Antikörpern und dem Auftreten von Reaktionen an der Injektionsstelle.

Pädiatrische Population

[0324] Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat die Verpflichtung zur Vorlage der Ergebnisse von Studien mit Ustekinumab in einer oder mehreren Untergruppen der pädiatrischen Population bei Morbus Crohn und Colitis ulcerosa aufgeschoben (siehe Abschnitt 4.2 für Informationen zur pädiatrischen Verwendung).

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

[0325] Nach der empfohlenen intravenösen Induktionsdosis betrug die mediane Serumspitzenkonzentration von Ustekinumab, die 1 Stunde nach der Infusion beobachtet wurde, 126,1 µg/ml bei Patienten mit Morbus Crohn und 127,0 µg/ml bei Patienten mit Colitis ulcerosa.

Verteilung

[0326] Das mittlere Verteilungsvolumen in der terminalen Phase (Vz) nach einmaliger intravenöser Verabreichung an Patienten mit Psoriasis lag zwischen 57 und 83 ml/kg.

Biotransformation

[0327] Der genaue Stoffwechselweg von Ustekinumab ist unbekannt.

Beseitigung

[0328] Die mediane systemische Clearance (CL) nach einmaliger intravenöser Verabreichung an Patienten mit Psoriasis lag zwischen 1,99 und 2,34 ml/Tag/kg. Die mediane Halbwertszeit ($t_{1/2}$) von Ustekinumab betrug bei Patienten mit Colitis ulcerosa, Morbus Crohn, Psoriasis und/oder Psoriasis-Arthritis etwa 3 Wochen und lag in allen Studien zu Psoriasis und Psoriasis-Arthritis zwischen 15 und 32 Tagen.

Dosis Linearität

[0329] Die systemische Exposition von Ustekinumab (C_{max} und AUC) stieg nach einmaliger intravenöser Verabreichung in Dosen von 0,09 mg/kg bis 4,5 mg/kg in etwa dosisproportional an.

Besondere Populationen

[0330] Es liegen keine pharmakokinetischen Daten bei Patienten mit eingeschränkter Nieren- oder Leberfunktion vor.

[0331] Es wurden keine spezifischen Studien mit intravenösem Ustekinumab bei älteren oder pädiatrischen Patienten durchgeführt.

[0332] Bei Patienten mit Morbus Crohn und Colitis ulcerosa wurde die Variabilität der Ustekinumab-Clearance durch das Körpergewicht, den Serumalbuminspiegel, das Geschlecht und den Antikörperstatus gegen Ustekinumab beeinflusst, während das Körpergewicht die wichtigste Kovariate für das Verteilungsvolumen war. Bei Morbus Crohn wurde die Clearance außerdem durch das C-reaktive Protein, den TNF-Antagonisten-Versagensstatus und die Rasse (Asiaten gegenüber Nicht-Asiaten) beeinflusst. Die Auswirkungen dieser Kovariaten lagen innerhalb von ±20 % des typischen oder Referenzwertes des jeweiligen PK-Parameters, so

dass eine Dosisanpassung für diese Kovariaten nicht gerechtfertigt ist. Die gleichzeitige Anwendung von Immunmodulatoren hatte keinen signifikanten Einfluss auf die Disposition von Ustekinumab.

Regulierung der CYP450-Enzyme

[0333] Die Auswirkungen von IL-12 oder IL-23 auf die Regulierung von CYP450-Enzymen wurden in einer In-vitro-Studie mit menschlichen Hepatozyten untersucht. Dabei zeigte sich, dass IL-12 und/oder IL-23 in einer Konzentration von 10 ng/ml die Aktivitäten menschlicher CYP450-Enzyme (CYP1A2, 2B6, 2C9, 2C19, 2D6 oder 3A4; siehe Abschnitt 4.5) nicht veränderten.

5.3 Präklinische Sicherheitsdaten

[0334] Nichtklinische Daten lassen auf der Grundlage von Studien zur Toxizität bei wiederholter Verabreichung sowie zur Entwicklungs- und Reproduktionstoxizität, einschließlich sicherheitspharmakologischer Bewertungen, keine besondere Gefahr (z.B. Organtoxizität) für den Menschen erkennen. In Studien zur Entwicklungs- und Reproduktionstoxizität an Cynomolgus-Affen wurden weder nachteilige Auswirkungen auf männliche Fertilitätsindizes noch Geburtsfehler oder Entwicklungstoxizität beobachtet. Bei der Verwendung eines analogen Antikörpers gegen IL-12/23 bei Mäusen wurden keine nachteiligen Auswirkungen auf die Fruchtbarkeitsindizes von Weibchen beobachtet.

[0335] Die Dosis in Tierstudien war bis zu 45-mal höher als die höchste äquivalente Dosis, die Psoriasis-Patienten verabreicht werden sollte, und führte bei Affen zu Serumspitzenkonzentrationen, die mehr als 100-mal höher waren als die beim Menschen beobachteten. Karzinogenitätsstudien wurden mit Ustekinumab nicht durchgeführt, da es keine geeigneten Modelle für einen Antikörper gibt, der keine Kreuzreaktivität mit IL-12/23 p40 bei Nagetieren aufweist.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Verzeichnis der Hilfsstoffe

EDTA-Natriumsalz-Dihydrat

L-Histidin

L-Histidin-Monohydrochlorid-Monohydrat

L-Methionin

Polysorbat 80

Saccharose

Wasser für Injektionszwecke

6.2 Inkompatibilitäten

[0336] Da keine Verträglichkeitsstudien vorliegen, darf dieses Arzneimittel nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden. STELARA sollte nur mit Natriumchlorid 9 mg/ml (0,9%) verdünnt werden. STELARA sollte nicht gleichzeitig mit anderen Arzneimitteln in der gleichen intravenösen Leitung verabreicht werden.

6.3 Haltbarkeitsdauer

3 Jahre.

Nicht einfrieren.

[0337] Die chemische und physikalische Stabilität bei der Verwendung wurde für 8 Stunden bei 15-25°C nachgewiesen.

[0338] Aus mikrobiologischer Sicht sollte das Produkt sofort verwendet werden, es sei denn, die Verdünnungsmethode schließt das Risiko einer mikrobiellen Kontamination aus. Wenn es nicht sofort verwendet wird, liegen die Lagerungszeiten und -bedingungen in der Verantwortung des Anwenders.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Lagerung

[0339] Im Kühlschrank aufbewahren (2°C - 8°C). Nicht einfrieren.

[0340] Bewahren Sie das Fläschchen im Umkarton auf, um es vor Licht zu schützen.

[0341] Zu den Lagerungsbedingungen nach Verdünnung des Arzneimittels siehe Abschnitt 6.3

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

[0342] 26 ml Lösung in einem 30-ml-Glasfläschchen vom Typ I, das mit einem beschichteten Butylgummistopfen verschlossen ist. STELARA ist in einer Packung mit 1 Ampulle erhältlich.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Entsorgung und sonstige Handhabung

[0343] Die Lösung in der STELARA Durchstechflasche sollte nicht geschüttelt werden. Die Lösung sollte vor der Verabreichung visuell auf Partikel oder Verfärbungen untersucht werden. Die Lösung ist klar, farblos bis hellgelb. Das Arzneimittel darf nicht verwendet werden, wenn die Lösung verfärbt oder trübe ist oder wenn Fremdpartikel vorhanden sind.

Verdünnung

[0344] STELARA Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung muss von medizinischem Fachpersonal unter Anwendung aseptischer Techniken verdünnt und zubereitet werden.

1. Berechnen Sie die Dosis und die Anzahl der benötigten STELARA-Fläschchen anhand des Patientengewichts (siehe Abschnitt 4.2, Etikettentabelle 1). Jedes 26-ml-Fläschchen von STELARA enthält 130 mg Ustekinumab. Verwenden Sie nur vollständige Ampullen von STELARA.

2. Entnehmen Sie aus dem 250-ml-Infusionsbeutel ein Volumen der Natriumchloridlösung von 9 mg/ml (0,9 %), das dem Volumen des zuzugebenden STELARA entspricht, und verwerfen Sie es. (Verwerfen Sie 26 ml Natriumchlorid für jede benötigte Durchstechflasche STELARA, für 2 Durchstechflaschen - verwerfen Sie 52 ml, für 3 Durchstechflaschen - verwerfen Sie 78 ml, für 4 Durchstechflaschen - verwerfen Sie 104 ml)

3. Entnehmen Sie aus jeder benötigten Durchstechflasche 26 ml STELARA und geben Sie diese in den 250-ml-Infusionsbeutel. Das Endvolumen im Infusionsbeutel sollte 250 ml betragen. Vorsichtig mischen.

4. Die verdünnte Lösung vor der Verabreichung visuell überprüfen. Nicht verwenden, wenn undurchsichtige Partikel, Verfärbungen oder Fremdkörper zu sehen sind.

5. Verabreichen Sie die verdünnte Lösung über einen Zeitraum von mindestens einer Stunde. Einmal verdünnt, sollte die Infusion innerhalb von acht Stunden nach der Verdünnung im Infusionsbeutel abgeschlossen sein.

6. Verwenden Sie nur ein Infusionsset mit einem sterilen, nicht-pyrogenen Filter mit geringer Proteinbindung (Porengröße 0,2 Mikrometer).

7. Jede Durchstechflasche ist nur zum einmaligen Gebrauch bestimmt, und nicht verbrauchte Arzneimittel sind entsprechend den örtlichen Vorschriften zu entsorgen.

7. ZULASSUNGSINHABER

Janssen-Cilag International NV

Turnhoutseweg 30

2340 Beerse

Belgien

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

[0345] EU/1/08/494/005

9. DATUM DER ERSTZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der ersten Genehmigung: 16. Januar 2009

Datum der letzten Erneuerung: 19. September 2013

10. DATUM DER ÜBERARBEITUNG DES TEXTES

[0346] Ausführliche Informationen über dieses Arzneimittel sind auf der Website der Europäischen Arzneimittel-Agentur zu finden http://www.ema.europa.eu/

1. NAME DES ARZNEIMITTELS

STELARA 45 mg Lösung zur Injektion

STELARA 90 mg Lösung zur Injektion

STELARA 45 mg Lösung zur Injektion in Fertigspritze

STELARA 90 mg Lösung zur Injektion in Fertigspritze

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

STELARA 45 mg Lösung zur Injektion

[0347] Jede Durchstechflasche enthält 45 mg Ustekinumab in 0,5 ml.

STELARA 90 mg Lösung zur Injektion

[0348] Jede Durchstechflasche enthält 90 mg Ustekinumab in 1 ml.

STELARA 45 mg Lösung zur Injektion in Fertigspritze

[0349] Jede vorgefüllte Spritze enthält 45 mg Ustekinumab in 0,5 ml.

STELARA 90 mg Lösung zur Injektion in Fertigspritze

[0350] Jede vorgefüllte Spritze enthält 90 mg Ustekinumab in 1 ml.

[0351] Ustekinumab ist ein vollständig humaner monoklonaler IgG1κ-Antikörper gegen Interleukin (IL)-12/23, der in einer Maus-Myelom-Zelllinie mittels rekombinanter DNA-Technologie hergestellt wird.

[0352] Die vollständige Liste der Hilfsstoffe ist in Abschnitt 6.1 zu finden.

3. PHARMAZEUTISCHE FORM

STELARA 45 mg Lösung zur Injektion

[0353] Lösung zur Injektion.

STELARA 90 mg Lösung zur Injektion

[0354] Lösung zur Injektion.

STELARA 45 mg Lösung zur Injektion in Fertigspritze

[0355] Lösung zur Injektion.

STELARA 90 mg Lösung zur Injektion in Fertigspritze

[0356] Lösung zur Injektion.

[0357] Die Lösung ist klar bis leicht opaleszent, farblos bis hellgelb.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Therapeutische Indikationen

Plaque-Psoriasis

[0358] STELARA ist für die Behandlung von mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis bei Erwachsenen angezeigt, die auf andere systemische Therapien, einschließlich Ciclosporin, Methotrexat (MTX) oder PUVA (Psoralen und Ultraviolett A), nicht angesprochen haben, eine Kontraindikation dafür haben oder diese nicht vertragen (siehe Abschnitt 5.1).

Pädiatrische Plaque-Psoriasis

[0359] STELARA ist indiziert für die Behandlung von mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis bei jugendlichen Patienten ab 12 Jahren, die andere systemische Therapien oder Phototherapien nur unzureichend vertragen oder nicht darauf ansprechen (siehe Abschnitt 5.1).

Psoriatische Arthritis (PsA)

[0360] STELARA, allein oder in Kombination mit MTX, ist für die Behandlung der aktiven Psoriasis-Arthritis bei erwachsenen Patienten angezeigt, wenn das Ansprechen auf eine vorangegangene nichtbiologische krankheitsmodifizierende Antirheumatika-Therapie (DMARD) unzureichend war (siehe Abschnitt 5.1).

Morbus Crohn

[0361] STELARA ist indiziert für die Behandlung erwachsener Patienten mit mäßig bis schwer aktivem Morbus Crohn, die auf eine konventionelle Therapie oder einen TNFa-Antagonisten nur unzureichend oder gar nicht angesprochen haben, diese nicht vertragen oder bei denen medizinische Kontraindikationen für diese Therapien vorliegen.

Colitis ulcerosa

[0362] STELARA ist für die Behandlung erwachsener Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver Colitis ulcerosa indiziert, die auf eine konventionelle Therapie oder ein Biologikum nur unzureichend oder gar nicht angesprochen haben, diese nicht vertragen oder bei denen medizinische Kontraindikationen für diese Therapien vorliegen (siehe Abschnitt 5.1).

4.2 Posologie und Art der Verabreichung

[0363] STELARA ist für die Anwendung unter der Anleitung und Aufsicht von Ärzten bestimmt, die in der Diagnose und Behandlung von Erkrankungen, für die STELARA angezeigt ist, erfahren sind.

Posologie

Plaque-Psoriasis

[0364] Die empfohlene Dosierung von STELARA ist eine Anfangsdosis von 45 mg, die subkutan verabreicht wird, gefolgt von einer weiteren 45-mg-Dosis 4 Wochen später und danach alle 12 Wochen.

[0365] Es sollte in Erwägung gezogen werden, die Behandlung bei Patienten abzubrechen, die bis zu 28 Wochen lang nicht auf die Behandlung angesprochen haben.

Patienten mit einem Körpergewicht von > 100 kg

[0366] Bei Patienten mit einem Körpergewicht von > 100 kg beträgt die Anfangsdosis 90 mg, die subkutan verabreicht wird, gefolgt von einer weiteren Dosis von 90 mg 4 Wochen später und danach alle 12 Wochen. Bei diesen Patienten erwies sich auch eine Dosierung von 45 mg als wirksam. Eine höhere Wirksamkeit wurde jedoch mit 90 mg erreicht. (siehe Abschnitt 5.1, Etikett Tabelle 4)

Psoriatische Arthritis (PsA)

[0367] Die empfohlene Dosierung von STELARA ist eine Anfangsdosis von 45 mg, die subkutan verabreicht wird, gefolgt von einer weiteren 45-mg-Dosis 4 Wochen später und danach alle 12 Wochen. Alternativ können 90 mg bei Patienten mit einem Körpergewicht von > 100 kg verwendet werden.

[0368] Es sollte in Erwägung gezogen werden, die Behandlung bei Patienten abzubrechen, die bis zu 28 Wochen lang nicht auf die Behandlung angesprochen haben.

Ältere Menschen (≥ 65 Jahre)

Bei älteren Patienten ist keine Dosisanpassung erforderlich (siehe Abschnitt 4.4).

Beeinträchtigung der Nieren- und Leberfunktion

[0369] STELARA wurde in diesen Patientenpopulationen nicht untersucht. Es können keine Dosisempfehlungen gegeben werden.

Pädiatrische Population

[0370] Die Sicherheit und Wirksamkeit von STELARA bei Kindern mit Psoriasis unter 12 Jahren oder bei Kindern mit Psoriasis-Arthritis unter 18 Jahren ist noch nicht erwiesen.

Pädiatrische Plaque-Psoriasis (12 Jahre und älter)

[0371] Die empfohlene Dosis von STELARA auf der Grundlage des Körpergewichts ist nachstehend aufgeführt (Label Tabellen 1 und 2). STELARA sollte in den Wochen 0 und 4 und danach alle 12 Wochen verabreicht werden.

Label Tabelle 1 Empfohlene Dosis von STELARA für pädiatrische Psoriasis

Körpergewicht zum Zeitpunkt der Verabreichung	**Empfohlene Dosis**
< 60 kg	0,75 mg/kg[a]
≥ 60-≤ 100 kg	45 mg
> 100 kg	90 mg
[a] Zur Berechnung des Injektionsvolumens (ml) für Patienten < 60 kg, verwenden Sie die folgende Formel: Körpergewicht (kg) x 0,0083 (ml/kg) oder siehe Etikett Tabelle 2. Das berechnete Volumen sollte auf die nächsten 0,01 ml gerundet und mit einer 1-ml-Spritze verabreicht werden. Für pädiatrische Patienten, die eine geringere als die volle 45-mg-Dosis benötigen, ist eine 45-mg-Flasche erhältlich.	

Etikett Tabelle 2 Injektionsvolumen von STELARA für pädiatrische Psoriasis-Patienten < 60 kg

Körpergewicht zum Zeitpunkt der Verabreichung (kg)	**Dosis (mg)**	**Volumen der Injektion (ml)**
30	22,5	0,25
31	23,3	0,26
32	24,0	0,27
33	24,8	0,27
34	25,5	0,28
35	26,3	0,29
36	27,0	0,30
37	27,8	0,31
38	28,5	0,32
39	29,3	0,32

Körpergewicht zum Zeitpunkt der Verabreichung (kg)	Dosis (mg)	Volumen der Injektion (ml)
40	30,0	0,33
41	30,8	0,34
42	31,5	0,35
43	32,3	0,36
44	33,0	0,37
45	33,8	0,37
46	34,5	0,38
47	35,3	0,39
48	36,0	0,40
49	36,8	0,41
50	37,5	0,42
51	38,3	0,42
52	39,0	0,43
53	39,8	0,44
54	40,5	0,45
55	41,3	0,46
56	42,0	0,46
57	42,8	0,47
58	43,5	0,48
59	44,3	0,49

[0372] Es sollte in Erwägung gezogen werden, die Behandlung bei Patienten abzubrechen, die bis zu 28 Wochen lang nicht auf die Behandlung angesprochen haben.

Morbus Crohn und Colitis ulcerosa

[0373] Im Rahmen des Behandlungsschemas wird die erste Dosis STELARA intravenös verabreicht. Die Dosierungsanleitung für die intravenöse Verabreichung ist in Abschnitt 4.2 der Fachinformation von STELARA 130 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung zu finden.

[0374] Die erste subkutane Gabe von 90 mg STELARA sollte in Woche 8 nach der intravenösen Gabe erfolgen. Danach wird eine Dosierung alle 12 Wochen empfohlen.

[0375] Patienten, die 8 Wochen nach der ersten subkutanen Dosis kein ausreichendes Ansprechen gezeigt haben, können zu diesem Zeitpunkt eine zweite subkutane Dosis erhalten (siehe Abschnitt 5.1).

[0376] Patienten, die auf eine Dosierung alle 12 Wochen nicht mehr ansprechen, können von einer Erhöhung der Dosierungsfrequenz auf alle 8 Wochen profitieren (siehe Abschnitt 5.1, Abschnitt 5.2).

[0377] Die Patienten können anschließend nach klinischem Ermessen alle 8 Wochen oder alle 12 Wochen behandelt werden (siehe Abschnitt 5.1).

[0378] Bei Patienten, die 16 Wochen nach der intravenösen Einleitungsdosis oder 16 Wochen nach der Umstellung auf die 8-wöchentliche Erhaltungsdosis keinen therapeutischen Nutzen zeigen, sollte ein Abbruch der Behandlung in Betracht gezogen werden.

[0379] Immunmodulatoren und/oder Kortikosteroide können während der Behandlung mit STELARA fortgesetzt werden. Bei Patienten, die auf die Behandlung mit STELARA angesprochen haben, können die Kortikosteroide entsprechend dem Behandlungsstandard reduziert oder abgesetzt werden.

[0380] Bei Morbus Crohn ist nach einer Unterbrechung der Therapie die Wiederaufnahme der Behandlung mit subkutaner Verabreichung alle 8 Wochen sicher und wirksam.

Ältere Menschen (≥ 65 Jahre)

Bei älteren Patienten ist keine Dosisanpassung erforderlich (siehe Abschnitt 4.4).

Beeinträchtigung der Nieren- und Leberfunktion

[0381] STELARA wurde in diesen Patientenpopulationen nicht untersucht. Es können keine Dosisempfehlungen gegeben werden.

Pädiatrische Population

[0382] Die Sicherheit und Wirksamkeit von STELARA bei der Behandlung von Morbus Crohn oder Colitis ulcerosa bei Kindern unter 18 Jahren ist noch nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

Art der Verabreichung

[0383] STELARA 45 mg und 90 mg Ampullen oder Fertigspritzen sind nur zur subkutanen Injektion bestimmt. Wenn möglich, sollten Hautstellen, die Schuppenflechte aufweisen, als Injektionsstellen vermieden werden.

[0384] Nach entsprechender Schulung in der subkutanen Injektionstechnik können Patienten oder ihre Betreuer STELARA injizieren, wenn ein Arzt dies für angemessen hält. Der Arzt sollte jedoch für eine angemessene Nachsorge der Patienten sorgen. Die Patienten oder ihre Betreuer sollten angewiesen werden, die verordnete Menge von STELARA gemäß den Anweisungen in der Packungsbeilage zu injizieren.

[0385] Ausführliche Hinweise zur Verabreichung sind in der Packungsbeilage enthalten.

[0386] Weitere Hinweise zur Vorbereitung und zu besonderen Vorsichtsmaßnahmen bei der Handhabung finden Sie in Abschnitt 6.6.

4.3 Kontraindikationen

[0387] Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder gegen einen der in Abschnitt 6.1 aufgeführten Hilfsstoffe.

Klinisch wichtige, aktive Infektion (z.B. aktive Tuberkulose; siehe Abschnitt 4.4).

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Verwendung

Rückverfolgbarkeit

[0388] Um die Rückverfolgbarkeit von biologischen Arzneimitteln zu verbessern, sollten der Handelsname und die Chargennummer des verabreichten Produkts eindeutig aufgezeichnet werden.

Infektionen

[0389] Ustekinumab kann das Risiko von Infektionen erhöhen und latente Infektionen reaktivieren. In klinischen Studien wurden bei Patienten, die STELARA erhielten, schwere bakterielle, pilzartige und virale Infektionen beobachtet (siehe Abschnitt 4.8).

[0390] Vorsicht ist geboten, wenn die Anwendung von STELARA bei Patienten mit einer chronischen Infektion oder einer Vorgeschichte von wiederkehrenden Infektionen erwogen wird (siehe Abschnitt 4.3).

[0391] Vor Beginn der Behandlung mit STELARA sollten die Patienten auf eine Tuberkulose-Infektion untersucht werden. STELARA darf nicht an Patienten mit aktiver Tuberkulose verabreicht werden (siehe Abschnitt 4.3). Die Behandlung einer latenten Tuberkuloseinfektion sollte vor der Verabreichung von STELARA eingeleitet werden. Eine Anti-Tuberkulose-Therapie sollte auch bei Patienten mit latenter oder aktiver Tuberkulose

in der Vorgeschichte, bei denen eine angemessene Behandlung nicht bestätigt werden kann, vor Beginn der Behandlung mit STELARA erwogen werden. Patienten, die STELARA erhalten, sollten während und nach der Behandlung genau auf Anzeichen und Symptome einer aktiven Tuberkulose überwacht werden.

[0392] Die Patienten sollten angewiesen werden, einen Arzt aufzusuchen, wenn Anzeichen oder Symptome auftreten, die auf eine Infektion hindeuten. Wenn bei einem Patienten eine schwere Infektion auftritt, sollte der Patient engmaschig überwacht werden und STELARA sollte nicht verabreicht werden, bis die Infektion abgeklungen ist.

Malignitäten

[0393] Immunsuppressiva wie Ustekinumab haben das Potenzial, das Risiko einer bösartigen Erkrankung zu erhöhen. Einige Patienten, die STELARA in klinischen Studien erhielten, entwickelten kutane und nicht-kutane Malignome (siehe Abschnitt 4.8).

[0394] Es wurden keine Studien durchgeführt, die Patienten mit einer bösartigen Erkrankung in der Vorgeschichte einschließen oder die Behandlung bei Patienten fortsetzen, die während der Behandlung mit STELARA eine bösartige Erkrankung entwickeln. Daher sollte die Anwendung von STELARA bei diesen Patienten mit Vorsicht erwogen werden.

[0395] Alle Patienten, insbesondere Patienten über 60 Jahre, Patienten mit einer längeren immunsuppressiven Therapie in der Anamnese oder Patienten mit einer PUVA-Behandlung in der Vorgeschichte, sollten auf das Auftreten von Nicht-Melanom-Hautkrebs überwacht werden (siehe Abschnitt 4.8).

Systemische Überempfindlichkeitsreaktionen und Überempfindlichkeitsreaktionen der Atemwege

Systemisch

[0396] Schwere Überempfindlichkeitsreaktionen wurden in der Postmarketing-Phase berichtet, in einigen Fällen mehrere Tage nach der Behandlung. Anaphylaxie und Angioödeme sind aufgetreten. Wenn eine anaphylaktische oder andere schwerwiegende Überempfindlichkeitsreaktion auftritt, sollte eine geeignete Therapie eingeleitet und die Verabreichung von STELARA abgebrochen werden (siehe Abschnitt 4.8).

Respiratorisch

[0397] Während der Anwendung von Ustekinumab nach der Zulassung wurden Fälle von allergischer Alveolitis und eosinophiler Lungenentzündung gemeldet. Zu den klinischen Symptomen gehörten Husten, Dyspnoe und interstitielle Infiltrate nach ein bis drei Dosen. Zu den schwerwiegenden Folgen gehören Atemstillstand und verlängerte Krankenhausaufenthalte. Eine Besserung wurde nach Absetzen von Ustekinumab und in einigen Fällen auch nach der Verabreichung von Kortikosteroiden berichtet. Wenn eine Infektion ausgeschlossen wurde und die Diagnose bestätigt ist, ist Ustekinumab abzusetzen und eine geeignete Behandlung einzuleiten (siehe Abschnitt 4.8).

Latex-Empfindlichkeit

[0398] Die Nadelhülle der Spritze in der STELARA-Fertigspritze wird aus trockenem Naturkautschuk (einem Derivat von Latex) hergestellt, der bei latexempfindlichen Personen allergische Reaktionen hervorrufen kann.

Impfungen

[0399] Es wird empfohlen, virale oder bakterielle Lebendimpfstoffe (z.B. Bacillus Calmette und Guérin (BCG)) nicht gleichzeitig mit STELARA zu verabreichen. Es wurden keine spezifischen Studien an Patienten durchgeführt, die kürzlich Lebendimpfstoffe gegen Viren oder Bakterien erhalten hatten. Es liegen keine Daten über die Sekundärübertragung von Infektionen durch Lebendimpfstoffe bei Patienten vor, die STELARA erhalten. Vor einer Lebendimpfung mit Viren oder Bakterien sollte die Behandlung mit STELARA für mindestens 15 Wochen nach der letzten Dosis ausgesetzt werden und kann frühestens 2 Wochen nach der Impfung wieder aufgenommen werden. Verordner sollten die Zusammenfassung der Produktmerkmale des jeweiligen Impfstoffs konsultieren, um zusätzliche Informationen und Hinweise zur gleichzeitigen Anwendung von Immunsuppressiva nach der Impfung zu erhalten.

[0400] Patienten, die STELARA erhalten, können gleichzeitig inaktivierte oder Nicht-Lebendimpfungen erhalten.

[0401] Die Langzeitbehandlung mit STELARA unterdrückt nicht die humorale Immunantwort auf Pneumokokken-Polysaccharid- oder Tetanus-Impfstoffe (siehe Abschnitt 5.1).

Gleichzeitige immunsuppressive Therapie

[0402] In Studien zur Psoriasis wurden die Sicherheit und Wirksamkeit von STELARA in Kombination mit Immunsuppressiva, einschließlich Biologika, oder Phototherapie nicht untersucht. In Studien zur Psoriasis-Arthritis schien die gleichzeitige Anwendung von MTX die Sicherheit oder Wirksamkeit von STELARA nicht zu beeinflussen. In Studien zu Morbus Crohn und Colitis ulcerosa hatte die gleichzeitige Anwendung von Immunsuppressiva oder Kortikosteroiden offenbar keinen Einfluss auf die Sicherheit oder Wirksamkeit von STELARA. Bei der gleichzeitigen Anwendung von anderen Immunsuppressiva und STELARA oder bei der Umstellung von anderen immunsuppressiven Biologika ist Vorsicht geboten (siehe Abschnitt 4.5).

Immuntherapie

[0403] STELARA wurde nicht bei Patienten untersucht, die sich einer Allergie-Immuntherapie unterzogen haben. Es ist nicht bekannt, ob STELARA die Immuntherapie bei Allergien beeinflussen kann.

Schwere Hauterkrankungen

[0404] Bei Patienten mit Psoriasis wurde nach der Behandlung mit Ustekinumab über eine exfoliative Dermatitis berichtet (siehe Abschnitt 4.8). Patienten mit Plaque-Psoriasis können im Rahmen des natürlichen Krankheitsverlaufs eine erythrodermische Psoriasis entwickeln, deren Symptome sich klinisch nicht von einer exfoliativen Dermatitis unterscheiden lassen. Im Rahmen der Überwachung der Psoriasis des Patienten sollten Ärzte auf Symptome einer erythrodermischen Psoriasis oder exfoliativen Dermatitis achten. Wenn diese Symptome auftreten, sollte eine entsprechende Therapie eingeleitet werden. STELARA sollte abgesetzt werden, wenn der Verdacht auf eine Arzneimittelreaktion besteht.

Besondere Populationen

Ältere Menschen (≥ 65 Jahre)

[0405] In klinischen Studien für zugelassene Indikationen wurden bei Patienten im Alter von 65 Jahren und älter, die STELARA erhielten, im Vergleich zu jüngeren Patienten insgesamt keine Unterschiede in Bezug auf die Wirksamkeit oder Sicherheit beobachtet. Die Zahl der Patienten im Alter von 65 Jahren und älter reicht jedoch nicht aus, um festzustellen, ob sie anders reagieren als jüngere Patienten. Da Infektionen in der älteren Bevölkerung im Allgemeinen häufiger auftreten, ist bei der Behandlung älterer Menschen Vorsicht geboten.

4.5 Wechselwirkung mit anderen Arzneimitteln und andere Formen der Wechselwirkung

[0406] Lebendimpfstoffe sollten nicht gleichzeitig mit STELARA verabreicht werden (siehe Abschnitt 4.4).

[0407] Es wurden keine Interaktionsstudien am Menschen durchgeführt. In den populationspharmakokinetischen Analysen der Phase-III-Studien wurden die Auswirkungen der bei Patienten mit Psoriasis am häufigsten verwendeten Begleitmedikamente (einschließlich Paracetamol, Ibuprofen, Acetylsalicylsäure, Metformin, Atorvastatin, Levothyroxin) auf die Pharmakokinetik von Ustekinumab untersucht. Es gab keine Hinweise auf eine Wechselwirkung mit diesen gleichzeitig verabreichten Arzneimitteln. Grundlage für diese Analyse war, dass mindestens 100 Patienten (> 5% der untersuchten Population) während mindestens 90% des Studienzeitraums gleichzeitig mit diesen Arzneimitteln behandelt wurden. Die Pharmakokinetik von Ustekinumab wurde durch die gleichzeitige Anwendung von MTX, NSAIDs, 6-Mercaptopurin, Azathioprin und oralen Kortikosteroiden bei Patienten mit Psoriasis-Arthritis, Morbus Crohn oder Colitis ulcerosa oder durch eine vorherige Exposition gegenüber Anti-TNFa-Mittel bei Patienten mit Psoriasis-Arthritis oder Morbus Crohn oder durch eine vorherige Exposition gegenüber Biologika (d.h. Anti-TNFa-Mittel und/oder Vedolizumab) bei Patienten mit Colitis ulcerosa nicht beeinflusst.

[0408] Die Ergebnisse einer In-vitro-Studie deuten nicht darauf hin, dass eine Dosisanpassung bei Patienten, die gleichzeitig CYP450-Substrate erhalten, erforderlich ist (siehe Abschnitt 5.2).

[0409] In Studien zur Psoriasis wurden die Sicherheit und Wirksamkeit von STELARA in Kombination mit Immunsuppressiva, einschließlich Biologika, oder Phototherapie nicht untersucht. In Studien zur Psoriasis-Arthritis schien die gleichzeitige Anwendung von MTX die Sicherheit oder Wirksamkeit von STELARA nicht zu beeinflussen. In Studien zu Morbus Crohn und Colitis ulcerosa hatte die gleichzeitige Anwendung von Immunsuppressiva oder Kortikosteroiden offenbar keinen Einfluss auf die Sicherheit oder Wirksamkeit von STELARA. (siehe Abschnitt 4.4).

4.6 Fruchtbarkeit, Schwangerschaft und Laktation

Frauen im gebärfähigen Alter

[0410] Frauen im gebärfähigen Alter sollten während der Behandlung und für mindestens 15 Wochen nach der Behandlung wirksame Methoden der Empfängnisverhütung anwenden.

Schwangerschaft

[0411] Es liegen keine ausreichenden Daten über die Anwendung von Ustekinumab bei schwangeren Frauen vor. Tierversuche lassen nicht auf direkte oder indirekte schädliche Wirkungen in Bezug auf Schwangerschaft, embryonale/fötale Entwicklung, Geburt oder postnatale Entwicklung schließen (siehe Abschnitt 5.3). Als Vorsichtsmaßnahme sollte die Anwendung von STELARA in der Schwangerschaft vermieden werden.

Stillen

[0412] Es ist nicht bekannt, ob Ustekinumab in die menschliche Muttermilch ausgeschieden wird. Tierstudien haben gezeigt, dass Ustekinumab in geringen Mengen in die Muttermilch ausgeschieden wird. Es ist nicht bekannt, ob Ustekinumab nach der Einnahme systemisch absorbiert wird. Aufgrund des Potenzials für unerwünschte Wirkungen von Ustekinumab bei stillenden Säuglingen muss die Entscheidung, ob das Stillen während der Behandlung und bis zu 15 Wochen nach der Behandlung unterbrochen oder die Therapie mit STELARA abgebrochen werden soll, unter Abwägung des Nutzens des Stillens für das Kind und des Nutzens der STELARA-Therapie für die Frau getroffen werden.

Fruchtbarkeit

[0413] Die Auswirkungen von Ustekinumab auf die menschliche Fruchtbarkeit wurden nicht untersucht (siehe Abschnitt 5.3).

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

[0414] STELARA hat keinen oder einen vernachlässigbaren Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

4.8 Unerwünschte Wirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

[0415] Die häufigsten unerwünschten Wirkungen (> 5%) in den kontrollierten Zeiträumen der klinischen Studien mit Ustekinumab bei Erwachsenen mit Psoriasis, psoriatischer Arthritis, Morbus Crohn und Colitis ulcerosa waren Nasopharyngitis und Kopfschmerzen. Die meisten wurden als leicht eingestuft und erforderten keinen Abbruch der Studienbehandlung. Die schwerwiegendste Nebenwirkung, die für STELARA berichtet wurde, sind schwere Überempfindlichkeitsreaktionen einschließlich Anaphylaxie (siehe Abschnitt 4.4). Das allgemeine Sicherheitsprofil war bei Patienten mit Psoriasis, psoriatischer Arthritis, Morbus Crohn und Colitis ulcerosa ähnlich.

Tabellarische Auflistung der unerwünschten Wirkungen

[0416] Die im Folgenden beschriebenen Sicherheitsdaten spiegeln die Exposition von Erwachsenen gegenüber Ustekinumab in 14 Phase-2- und Phase-3-Studien mit 6.709 Patienten wider (4.135 mit Psoriasis und/oder psoriatischer Arthritis, 1.749 mit Morbus Crohn und 825 Patienten mit Colitis ulcerosa). Dies umfasst die Exposition gegenüber STELARA in den kontrollierten und nicht kontrollierten Phasen der klinischen Studien für mindestens 6 Monate bzw. 1 Jahr (4.577 bzw. 3.253 Patienten mit Psoriasis, Psoriasis-Arthritis, Morbus Crohn oder Colitis ulcerosa) und die Exposition für mindestens 4 bzw. 5 Jahre (1.482 bzw. 838 Patienten mit Psoriasis).

[0417] Tabelle 3 enthält eine Liste von Nebenwirkungen aus klinischen Studien zu Psoriasis, Psoriasis-Arthritis, Morbus Crohn und Colitis ulcerosa bei Erwachsenen sowie von Nebenwirkungen, die nach der Markteinführung berichtet wurden. Die Nebenwirkungen werden nach der folgenden Konvention nach Systemorganklasse und Häufigkeit klassifiziert: Sehr häufig (≥ 1/10), häufig (≥ 1/100 bis < 1/10), nicht häufig (≥ 1/1.000 bis < 1/100), selten (≥ 1/10.000 bis < 1/1.000), sehr selten (< 1/10.000), nicht bekannt (kann anhand der verfügbaren Daten nicht geschätzt werden). Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen in der Reihenfolge ihrer abnehmenden Schwere aufgeführt.

Label Tabelle 3 Liste der unerwünschten Wirkungen

System Organ Klasse	**Häufigkeit: Unerwünschte Reaktion**
Infektionen und Infestationen	Häufig: Infektionen der oberen Atemwege, Nasopharyngitis, Sinusitis
	Selten: Zellulitis, Zahninfektionen, Herpes zoster, Infektion der unteren Atemwege, virale Infektion der oberen Atemwege, vulvovaginale mykotische Infektion
Erkrankungen des Immunsystems	Selten: Überempfindlichkeitsreaktionen (einschließlich Hautausschlag, Urtikaria)
	Selten: Schwere Überempfindlichkeitsreaktionen (einschließlich Anaphylaxie, Angioödem)
Psychiatrische Störungen	Selten: Depression
Störungen des Nervensystems	Häufig: Schwindel, Kopfschmerzen
	Selten: Faziale Lähmung
Erkrankungen der Atemwege, des Brustkorbs und des Mediastinums	Häufig: Oropharyngeale Schmerzen
	Selten: Nasenverstopfung
	Selten: Allergische Alveolitis, eosinophile Lungenentzündung
Gastrointestinale Störungen	Häufig: Durchfall, Übelkeit, Erbrechen
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Häufig: Juckreiz
	Selten: Pustulöse Psoriasis, Hautabschälung, Akne
	Selten: Exfoliative Dermatitis
Erkrankungen des Muskel- und Skelettsystems und des Bindegewebes	Häufig: Rückenschmerzen, Myalgie, Arthralgie
Allgemeine Erkrankungen und Bedingungen am Verabreichungsort	Häufig: Müdigkeit, Rötung der Injektionsstelle, Schmerzen an der Injektionsstelle
	Selten: Reaktionen an der Injektionsstelle (einschließlich Hämorrhagie, Hämatom, Verhärtung, Schwellung und Juckreiz), Asthenie

Beschreibung ausgewählter unerwünschter Wirkungen

Infektionen

[0418] In den placebokontrollierten Studien mit Patienten mit Psoriasis, psoriatischer Arthritis, Morbus Crohn und Colitis ulcerosa war die Rate der Infektionen oder schweren Infektionen bei den mit Ustekinumab behandelten Patienten ähnlich hoch wie bei den mit Placebo behandelten Patienten. In der placebokontrollierten Phase dieser klinischen Studien lag die Infektionsrate bei den mit Ustekinumab behandelten Patienten bei 1,36 pro Patientenjahr und bei den mit Placebo behandelten Patienten bei 1,34. Schwerwiegende Infektionen traten mit einer Rate von 0,03 pro Patientenjahr der Nachbeobachtung bei mit Ustekinumab behandelten Patienten (30 schwerwiegende Infektionen in 930 Patientenjahren der Nachbeobachtung) und 0,03 bei mit Placebo behandelten Patienten (15 schwerwiegende Infektionen in 434 Patientenjahren der Nachbeobachtung) auf (siehe Abschnitt 4.4).

[0419] In den kontrollierten und nicht kontrollierten klinischen Studien zu Psoriasis, psoriatischer Arthritis, Morbus Crohn und Colitis ulcerosa, die insgesamt 11 581 Patientenjahre mit 6 709 Patienten umfassten, betrug die mittlere Nachbeobachtungszeit 1,0 Jahre; 1,1 Jahre für Studien zur Psoriasis, 0,6 Jahre für Studien zum Morbus Crohn und 1,0 Jahre für Studien zur Colitis ulcerosa. Die Infektionsrate betrug 0,91 pro Patientenjahr der Nachbeobachtung bei mit Ustekinumab behandelten Patienten, und die Rate schwerer Infektionen lag bei 0,02 pro Patientenjahr der Nachbeobachtung bei mit Ustekinumab behandelten Patienten (199 schwere Infektionen in 11 581 Patientenjahren der Nachbeobachtung); zu den gemeldeten schweren Infektionen gehörten Lungenentzündung, Analabszess, Zellulitis, Divertikulitis, Gastroenteritis und Virusinfektionen.

[0420] In klinischen Studien entwickelten Patienten mit latenter Tuberkulose, die gleichzeitig mit Isoniazid behandelt wurden, keine Tuberkulose.

Malignitäten

[0421] In der placebokontrollierten Phase der klinischen Studien zu Psoriasis, psoriatischer Arthritis, Morbus Crohn und Colitis ulcerosa lag die Inzidenz bösartiger Erkrankungen mit Ausnahme von nichtmelanomem Hautkrebs bei mit Ustekinumab behandelten Patienten bei 0,11 pro 100 Patientenjahre Nachbeobachtungszeit (1 Patient in 929 Patientenjahren Nachbeobachtungszeit) im Vergleich zu 0,23 bei mit Placebo behandelten Patienten (1 Patient in 434 Patientenjahren Nachbeobachtungszeit). Die Inzidenz von Nicht-Melanom-Hautkrebs lag bei den mit Ustekinumab behandelten Patienten bei 0,43 pro 100 Patientenjahre Nachbeobachtung (4 Patienten in 929 Patientenjahren Nachbeobachtung) im Vergleich zu 0,46 bei den mit Placebo behandelten Patienten (2 Patienten in 433 Patientenjahren Nachbeobachtung).

[0422] In den kontrollierten und nicht kontrollierten Zeiträumen der klinischen Studien zu Psoriasis, psoriatischer Arthritis, Morbus Crohn und Colitis ulcerosa, die 11 561 Patientenjahre mit 6 709 Patienten umfassten, betrug die mittlere Nachbeobachtungszeit 1,0 Jahre; 1,1 Jahre für Studien zu Psoriasis, 0,6 Jahre für Studien zu Morbus Crohn und 1,0 Jahre für Studien zu Colitis ulcerosa. Bösartige Erkrankungen mit Ausnahme von Nicht-Melanom-Hautkrebs wurden bei 62 Patienten in 11.561 Patientenjahren Nachbeobachtung gemeldet (Inzidenz von 0,54 pro 100 Patientenjahre Nachbeobachtung für mit Ustekinumab behandelte Patienten). Die Inzidenz bösartiger Erkrankungen, die bei mit Ustekinumab behandelten Patienten gemeldet wurde, war mit der in der Allgemeinbevölkerung erwarteten Inzidenz vergleichbar (standardisierte Inzidenzrate = 0,93 [95 % Konfidenzintervall: 0,71, 1,20], bereinigt um Alter, Geschlecht und Rasse). Die am häufigsten beobachteten bösartigen Erkrankungen, mit Ausnahme des nicht-melanomen Hautkrebses, waren Prostata-, Kolorektal-, Melanom- und Brustkrebs. Die Inzidenz von Nicht-Melanom-Hautkrebs lag bei den mit Ustekinumab behandelten Patienten bei 0,49 pro 100 Patientenjahre (56 Patienten in 11.545 Patientenjahren). Das Verhältnis zwischen Patienten mit Basalzell- und Plattenepithelkarzinomen (3:1) ist vergleichbar mit dem in der Allgemeinbevölkerung zu erwartenden Verhältnis (siehe Abschnitt 4.4).

Überempfindlichkeitsreaktionen

[0423] Während der kontrollierten Zeiträume der klinischen Studien zu Psoriasis und Psoriasis-Arthritis mit Ustekinumab wurden bei < 1 % der Patienten Hautausschlag und Urtikaria beobachtet (siehe Abschnitt 4.4).

Pädiatrische Population

Unerwünschte Wirkungen bei pädiatrischen Patienten ab 12 Jahren mit Plaque-Psoriasis

[0424] Die Sicherheit von Ustekinumab wurde in einer Phase-3-Studie mit 110 Patienten im Alter von 12 bis 17 Jahren über einen Zeitraum von bis zu 60 Wochen untersucht. In dieser Studie waren die gemeldeten unerwünschten Ereignisse ähnlich denen, die in früheren Studien bei Erwachsenen mit Plaque-Psoriasis beobachtet wurden.

Meldung vermuteter unerwünschter Reaktionen

[0425] Die Meldung vermuteter Nebenwirkungen nach der Zulassung des Arzneimittels ist wichtig. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Die Angehörigen der Gesundheitsberufe werden gebeten, alle vermuteten Nebenwirkungen über das in Anhang V aufgeführte nationale Meldesystem zu melden.

4.9 Überdosis

[0426] In klinischen Studien wurden Einzeldosen von bis zu 6 mg/kg intravenös verabreicht, ohne dass eine dosislimitierende Toxizität auftrat. Im Falle einer Überdosierung wird empfohlen, den Patienten auf Anzeichen oder Symptome von unerwünschten Wirkungen zu überwachen und sofort eine angemessene symptomatische Behandlung einzuleiten.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

[0427] Pharmakotherapeutische Gruppe: Immunsuppressiva, Interleukin-Inhibitoren, ATC-Code: L04AC05.

Mechanismus der Wirkung

[0428] Ustekinumab ist ein vollständig humaner monoklonaler IgG1κ-Antikörper, der spezifisch an die gemeinsame p40-Proteinuntereinheit der menschlichen Zytokine Interleukin (IL)-12 und IL-23 bindet. Ustekinumab hemmt die Bioaktivität von menschlichem IL-12 und IL-23, indem es die Bindung von p40 an das IL-12Rβ1-Rezeptorprotein auf der Oberfläche von Immunzellen verhindert. Ustekinumab kann nicht an IL-12 oder IL-23 binden, das bereits an IL-12Rβ1-Zelloberflächenrezeptoren gebunden ist. Daher ist es unwahrscheinlich, dass Ustekinumab zur Komplement- oder Antikörper-vermittelten Zytotoxizität von Zellen mit IL-12- und/oder IL-23-Rezeptoren beiträgt. IL-12 und IL-23 sind heterodimere Zytokine, die von aktivierten antigenpräsentierenden Zellen wie Makrophagen und dendritischen Zellen ausgeschüttet werden, und beide Zytokine sind an Immunfunktionen beteiligt; IL-12 stimuliert natürliche Killerzellen (NK) und treibt die Differenzierung von CD4+ T-Zellen in Richtung des T-Helfer-1-Phänotyps (Th1) an, IL-23 induziert den T-Helfer-17-Phänotyp (Th17). Eine abnorme Regulierung von IL 12 und IL 23 wurde jedoch mit immunvermittelten Krankheiten wie Psoriasis, psoriatischer Arthritis, Morbus Crohn und Colitis ulcerosa in Verbindung gebracht.

[0429] Durch die Bindung der gemeinsamen p40-Untereinheit von IL-12 und IL-23 könnte Ustekinumab seine klinische Wirkung bei Psoriasis, Psoriasis-Arthritis, Morbus Crohn und Colitis ulcerosa durch Unterbrechung der Th1- und Th17-Zytokinwege entfalten, die für die Pathologie dieser Krankheiten von zentraler Bedeutung sind.

[0430] Bei Patienten mit Morbus Crohn und Colitis ulcerosa führte die Behandlung mit Ustekinumab zu einem Rückgang der Entzündungsmarker, einschließlich des C-reaktiven Proteins (CRP) und des fäkalen Calprotectins, während der Induktionsphase, der dann auch während der Erhaltungsphase anhielt.

Immunisierung

[0431] In der Langzeitverlängerung der Psoriasis-Studie 2 (PHOENIX 2) zeigten erwachsene Patienten, die mindestens 3,5 Jahre lang mit STELARA behandelt wurden, ähnliche Antikörperreaktionen auf Pneumokokken-Polysaccharid- und Tetanus-Impfstoffe wie eine nicht systemisch behandelte Psoriasis-Kontrollgruppe. Ein ähnlicher Anteil der erwachsenen Patienten entwickelte schützende Werte von Anti-Pneumokokken- und

Anti-Tetanus-Antikörpern, und die Antikörpertiter waren bei den mit STELARA behandelten Patienten und den Kontrollpatienten ähnlich.

Klinische Wirksamkeit

Plaque-Psoriasis (Erwachsene)

[0432] Die Sicherheit und Wirksamkeit von Ustekinumab wurde bei 1 996 Patienten in zwei randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten Studien an Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis untersucht, die für eine Phototherapie oder eine systemische Therapie in Frage kamen. Darüber hinaus wurden in einer randomisierten, verblindeten, aktiv-kontrollierten Studie Ustekinumab und Etanercept bei Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis verglichen, die unzureichend auf Ciclosporin, MTX oder PUVA angesprochen, diese nicht vertragen oder eine Kontraindikation dafür hatten.

[0433] In der Psoriasis-Studie 1 (PHOENIX 1) wurden 766 Patienten untersucht. 53 % dieser Patienten sprachen entweder nicht auf eine andere systemische Therapie an, vertrugen sie nicht oder hatten eine Kontraindikation für eine solche. Die Patienten, die auf Ustekinumab randomisiert wurden, erhielten in den Wochen 0 und 4 eine Dosis von 45 mg oder 90 mg und anschließend alle 12 Wochen die gleiche Dosis. Die Patienten, die in den Wochen 0 und 4 randomisiert wurden, erhielten in den Wochen 12 und 16 Ustekinumab (entweder 45 mg oder 90 mg) und anschließend alle 12 Wochen eine Dosis. Patienten, die ursprünglich auf Ustekinumab randomisiert wurden und sowohl in Woche 28 als auch in Woche 40 ein Ansprechen auf den Psoriasis Area and Severity Index 75 (PASI-Verbesserung um mindestens 75 % im Vergleich zum Ausgangswert) erreichten, wurden erneut randomisiert und erhielten alle 12 Wochen Ustekinumab oder Placebo (d.h. Absetzen der Therapie). Patienten, die in Woche 40 auf Placebo umgestellt wurden, erhielten erneut Ustekinumab in ihrer ursprünglichen Dosierung, wenn sie mindestens 50 % ihrer in Woche 40 erzielten PASI-Verbesserung verloren hatten. Alle Patienten wurden nach der ersten Verabreichung der Studienbehandlung bis zu 76 Wochen lang beobachtet.

[0434] In der Psoriasis-Studie 2 (PHOENIX 2) wurden 1.230 Patienten untersucht. 61 % dieser Patienten sprachen entweder nicht auf eine andere systemische Therapie an, vertrugen sie nicht oder hatten eine Kontraindikation für eine solche. Die Patienten, die auf Ustekinumab randomisiert wurden, erhielten 45 mg oder 90 mg in den Wochen 0 und 4, gefolgt von einer zusätzlichen Dosis nach 16 Wochen. Die Patienten, die in den Wochen 0 und 4 ein Placebo erhielten, wurden in den Wochen 12 und 16 auf Ustekinumab (entweder 45 mg oder 90 mg) umgestellt. Alle Patienten wurden nach der ersten Verabreichung der Studienbehandlung bis zu 52 Wochen lang beobachtet.

[0435] In der Psoriasis-Studie 3 (ACCEPT) wurden 903 Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Psoriasis untersucht, die auf andere systemische Therapien nur unzureichend ansprachen, diese nicht vertrugen oder bei denen eine Kontraindikation vorlag, und die Wirksamkeit von Ustekinumab mit der von Etanercept verglichen sowie die Sicherheit von Ustekinumab und Etanercept untersucht. Während des 12-wöchigen aktiv kontrollierten Teils der Studie erhielten die Patienten nach dem Zufallsprinzip entweder Etanercept (50 mg zweimal wöchentlich), Ustekinumab 45 mg in den Wochen 0 und 4 oder Ustekinumab 90 mg in den Wochen 0 und 4.

[0436] Die Ausgangsmerkmale der Krankheit waren in allen Behandlungsgruppen der Psoriasis-Studien 1 und 2 im Allgemeinen gleich, mit einem medianen Ausgangs-PASI-Score von 17 bis 18, einem medianen Ausgangs-Body-Surface-Area (BSA) ≥ 20 und einem medianen Dermatology Life Quality Index (DLQI) von 10 bis 12. Etwa ein Drittel (Psoriasis-Studie 1) und ein Viertel (Psoriasis-Studie 2) der Subjekte hatten Psoriasis-Arthritis (PsA). Ein ähnlicher Schweregrad der Erkrankung wurde auch in der Psoriasis-Studie 3 festgestellt.

[0437] Der primäre Endpunkt in diesen Studien war der Anteil der Patienten, die in Woche 12 ein Ansprechen auf den PASI 75 gegenüber dem Ausgangswert erreichten (siehe Label-Tabellen 4 und 5).

Label Tabelle 4 Zusammenfassung des klinischen Ansprechens in Psoriasis-Studie 1 (PHOENIX 1) und Psoriasis-Studie 2 (PHOENIX 2)

	Woche 12 2 Dosen (Woche 0 und Woche 4)			Woche 28 3 Dosen (Woche 0, Woche 4 und Woche 16)	
	PBO	45 mg	90 mg	45 mg	90 mg
Psoriasis-Studie 1					
Anzahl der randomisierten Patienten	255	255	256	250	243
Ansprechen auf PASI 50, N (%)	26 (10%)	213 (84%)[a]	220 (86%)[a]	228 (91%)	234 (96%)
Ansprechen auf PASI 75, N (%)	8 (3%)	171 (67%)[a]	170 (66%)[a]	178 (71%)	191 (79%)
Ansprechen auf PASI 90, N (%)	5 (2%)	106 (42%)[a]	94 (37%)[a]	123 (49%)	135 (56%)
PGA[b] von geklärt oder minimal N (%)	10 (4%)	151 (59%)[a]	156 (61 %)[a]	146 (58%)	160 (66%)
Anzahl der Patienten ≤ 100 kg	166	168	164	164	153
Ansprechen auf PASI 75, N (%)	(4%)	124 (74%)	107 (65%)	130 (79%)	124 (81%)
Anzahl der Patienten > 100 kg	89	87	92	86	90
Ansprechen auf PASI 75, N (%)	2 (2%)	47 (54%)	63 (68%)	48 (56%)	67 (74%)
Psoriasis-Studie 2					
Anzahl der randomisierten Patienten	410	409	411	397	400
Ansprechen auf PASI 50, N (%)	41 (10%)	342 (84%)[a]	367 (89%)[a]	369 (93%)	380 (95%)
Ansprechen auf PASI 75, N (%)	15 (4%)	273 (67%)[a]	311 (76%)[a]	276 (70%)	314 (79%)
Ansprechen auf PASI 90, N (%)	3 (1%)	173 (42%)[a]	209 (51%)[a]	178 (45%)	217 (54%)
PGA[b] von geklärt oder minimal N (%)	18 (4%)	277 (68%)[a]	300 (73%)[a]	241 (61%)	279 (70%)
Anzahl der Patienten ≤ 100 kg	290	297	289	287	280
Ansprechen auf PASI 75, N (%)	12 (4%)	218	225	217 (76%)	226 (81%)
		(73%)	(78%)		
Anzahl der Patienten > 100 kg	120	112	121	110	119
Ansprechen auf PASI 75, N (%)	3 (3%)	55 (49%)	86 (71%)	59 (54%)	88 (74%)

[a] p < 0,001 für Ustekinumab 45 mg oder 90 mg im Vergleich zu Placebo (PBO).

	Woche 12 2 Dosen (Woche 0 und Woche 4)			Woche 28 3 Dosen (Woche 0, Woche 4 und Woche 16)	
	PBO	45 mg	90 mg	45 mg	90 mg
[b] PGA = Ärztliche Gesamtbewertung					

Label Tabelle 5 Zusammenfassung des klinischen Ansprechens in Woche 12 in der Psoriasis-Studie 3 (ACCEPT)

	Psoriasis-Studie 3		
	Etanercept 24 Dosen (50 mg zweimal pro Woche)	Ustekinumab 2 Dosen (Woche 0 und Woche 4)	
		45 mg	90 mg
Anzahl der randomisierten Patienten	347	209	347
Ansprechen auf PASI 50, N (%)	286 (82%)	181 (87%)	320 (92%)[a]
Ansprechen auf PASI 75, N (%)	197 (57%)	141 (67%)[b]	256 (74%)[a]
Ansprechen auf PASI 90, N (%)	80 (23%)	76 (36%)[a]	155 (45%)[a]
PGA von unbedenklich oder minimal N (%)	170 (49%)	136 (65%)[a]	245 (71%)[a]
Anzahl der Patienten ≤ 100 kg	251	151	244
Ansprechen auf PASI 75, N (%)	154 (61%)	109 (72%)	189 (77%)
Anzahl der Patienten > 100 kg	96	58	103
Ansprechen auf PASI 75, N (%)	43 (45%)	32 (55%)	67 (65%)
[a] $p < 0{,}001$ für Ustekinumab 45 mg oder 90 mg im Vergleich zu Etanercept.			
[b] $p = 0{,}012$ für Ustekinumab 45 mg im Vergleich zu Etanercept.			

[0438] In der Psoriasis-Studie 1 war die Aufrechterhaltung eines PASI-Wertes von 75 bei kontinuierlicher Behandlung im Vergleich zum Absetzen der Behandlung signifikant besser ($p < 0{,}001$). Ähnliche Ergebnisse wurden mit jeder Ustekinumab-Dosis beobachtet. Nach einem Jahr (Woche 52) sprachen 89 % der Patienten, die auf die Erhaltungstherapie umgestellt wurden, auf den PASI 75 an, verglichen mit 63 % der Patienten, die auf Placebo umgestellt wurden (Behandlungsabbruch) ($p < 0{,}001$). Nach 18 Monaten (Woche 76) sprachen 84 % der Patienten, die auf die Erhaltungstherapie umgestellt wurden, auf den PASI 75 an, verglichen mit 19 % der Patienten, die auf Placebo umgestellt wurden (Behandlungsabbruch). Nach 3 Jahren (148. Woche) sprachen 82 % der Patienten, die erneut in die Erhaltungstherapie aufgenommen wurden, auf den PASI 75 an. Nach 5 Jahren (Woche 244) sprachen 80 % der Patienten, die auf die Erhaltungstherapie umgestellt wurden, auf den PASI 75 an.

[0439] Bei Patienten, die auf Placebo umgestellt wurden und die ihre ursprüngliche Ustekinumab-Behandlung nach einem Verlust von ≥ 50 % der PASI-Verbesserung wieder aufnahmen, erreichten 85 % innerhalb von 12 Wochen nach Wiederaufnahme der Therapie wieder ein Ansprechen auf PASI 75.

[0440] In der Psoriasis-Studie 1 wurden in Woche 2 und Woche 12 in jeder Ustekinumab-Behandlungsgruppe im Vergleich zu Placebo signifikant größere Verbesserungen des DLQI gegenüber dem Ausgangswert nachgewiesen. Die Verbesserung hielt bis Woche 28 an. In ähnlicher Weise wurden in der Psoriasis-Studie 2 in Woche 4 und 12 signifikante Verbesserungen festgestellt, die bis Woche 24 anhielten. In der Psoriasis-Studie 1 waren die Verbesserungen bei der Nagelpsoriasis (Nail Psoriasis Severity Index), bei den körperlichen und geistigen Komponenten des SF-36 und bei der Juckreiz-Skala (VAS) in jeder Ustekinumab-

Behandlungsgruppe im Vergleich zu Placebo ebenfalls signifikant. In der Psoriasis-Studie 2 verbesserten sich die Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS) und der Work Limitations Questionnaire (WLQ) ebenfalls signifikant in jeder Ustekinumab-Behandlungsgruppe im Vergleich zu Placebo.

Psoriatische Arthritis (PsA) (Erwachsene)

[0441] Ustekinumab verbessert bei erwachsenen Patienten mit aktiver PsA nachweislich Anzeichen und Symptome, die körperliche Funktion und die gesundheitsbezogene Lebensqualität und verringert die Progressionsrate der peripheren Gelenkschäden.

[0442] Die Sicherheit und Wirksamkeit von Ustekinumab wurde in zwei randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten Studien bei 927 Patienten mit aktiver PsA (≥ 5 geschwollene Gelenke und ≥ 5 zarte Gelenke) trotz nichtsteroidaler entzündungshemmender (NSAID) oder krankheitsmodifizierender (DMARD) Therapie untersucht. Bei den Patienten in diesen Studien wurde die Diagnose PsA seit mindestens 6 Monaten gestellt. Eingeschlossen wurden Patienten mit jedem Subtyp der PsA, einschließlich polyartikulärer Arthritis ohne Anzeichen von Rheumaknoten (39 %), Spondylitis mit peripherer Arthritis (28 %), asymmetrischer peripherer Arthritis (21 %), distaler interphalangealer Beteiligung (12 %) und Arthritis mutilans (0,5 %). Über 70 % bzw. 40 % der Patienten in beiden Studien hatten zu Beginn der Studie eine Enthesitis bzw. Daktylitis. Die Patienten wurden randomisiert und erhielten in den Wochen 0 und 4 eine Behandlung mit Ustekinumab 45 mg, 90 mg oder Placebo subkutan, gefolgt von einer Verabreichung alle 12 Wochen (q12w). Etwa 50 % der Patienten erhielten weiterhin stabile Dosen von MTX (≤ 25 mg/Woche).

[0443] In der PsA-Studie 1 (PSUMMIT I) und der PsA-Studie 2 (PSUMMIT II) waren 80 % bzw. 86 % der Patienten zuvor mit DMARDs behandelt worden. In Studie 1 war eine vorherige Behandlung mit einem Anti-Tumor-Nekrose-Faktor (TNF)α-Mittel nicht erlaubt. In Studie 2 war die Mehrheit der Patienten (58 %, n = 180) zuvor mit einem oder mehreren Anti-TNFα-Wirkstoffen behandelt worden, von denen über 70 % ihre Anti-TNFa-Behandlung wegen mangelnder Wirksamkeit oder Unverträglichkeit zu irgendeinem Zeitpunkt abgebrochen hatten.

Anzeichen und Symptome

[0444] Die Behandlung mit Ustekinumab führte im Vergleich zu Placebo in Woche 24 zu signifikanten Verbesserungen bei den Messwerten der Krankheitsaktivität. Der primäre Endpunkt war der Prozentsatz der Patienten, die in Woche 24 ein Ansprechen nach American College of Rheumatology (ACR) 20 erreichten. Die wichtigsten Ergebnisse der Wirksamkeit sind in der nachstehenden Label Tabelle 6 aufgeführt.

Label Tabelle 6 Anzahl der Patienten, die in den Psoriasis-Arthritis-Studien 1 (PSUMMIT I) und 2 (PSUMMIT II) in Woche 24 ein klinisches Ansprechen erreichten

	Psoriatische Arthritis Studie 1			**Psoriatische Arthritis Studie 2**		
	PBO	**45 mg**	**90 mg**	**PBO**	**45 mg**	**90 mg**
Anzahl der randomisierten Patienten	**206**	**205**	**204**	**104**	**103**	**105**
ACR 20-Ansprechen, N (%)	47 (23%)	87 (42%)[a]	101 (50%)[a]	21 (20%)	45 (44%)[a]	46 (44%)[a]
ACR 50-Ansprechen, N (%)	18 (9%)	51 (25%)[a]	57 (28%)[a]	7 (7%)	18 (17%)[b]	24 (23%)[a]
ACR 70-Ansprechen, N (%)	5 (2%)	25 (12%)[a]	29 (14%)[a]	3 (3%)	7 (7%)[c]	9 (9%)[c]
Anzahl der Patienten mit ≥ 3% BSA[d]	146	145	149	80	80	81
Ansprechen auf PASI 75, N (%)	16 (11%)	83 (57%)[a]	93 (62%)[a]	4 (5%)	41 (51%)[a]	45 (56%)[a]
Ansprechen auf PASI 90, N (%)	4 (3%)	60 (41%)[a]	65 (44%)[a]	3 (4%)	24 (30%)[a]	36 (44%)[a]

	Psoriatische Arthritis Studie 1			**Psoriatische Arthritis Studie 2**		
	PBO	**45 mg**	**90 mg**	**PBO**	**45 mg**	**90 mg**
Kombiniertes Ansprechen auf PASI 75 und ACR 20, N (%)	8 (5%)	40 (28%)[a]	62 (42%)[a]	2 (3%)	24 (30%)[a]	31 (38%)[a]
Anzahl der Patienten ≤ 100 kg	154	153	154	74	74	73
ACR 20-Ansprechen, N (%)	39 (25%)	67 (44%)	78 (51%)	17 (23%)	32 (43%)	34 (47%)
Anzahl der Patienten mit ≥ 3% BSA[d]	105	105	111	54	58	57
Ansprechen auf PASI 75, N (%)	14 (13%)	64 (61%)	73 (66%)	4 (7%)	31 (53%)	32 (56%)
Anzahl der Patienten > 100 kg	52	52	50	30	29	31
ACR 20-Ansprechen, N (%)	8 (15%)	20 (38%)	23 (46%)	4 (13%)	13 (45%)	12 (39%)
Anzahl der Patienten mit ≥ 3% BSA[d]	41	40	38	26	22	24
Ansprechen auf PASI 75, N (%)	2 (5%)	19 (48%)	20 (53%)	0	10 (45%)	13 (54%)

[a] $p < 0,001$

[b] $p < 0,05$

[c] p = NS

[d] Anzahl der Patienten mit einer Psoriasis-Hautbeteiligung von ≥ 3% der BSA bei Studienbeginn

[0445] Das Ansprechen auf die ACR-Werte 20, 50 und 70 verbesserte sich weiter oder blieb bis Woche 52 (PsA-Studie 1 und 2) und Woche 100 (PsA-Studie 1) erhalten. In der PsA-Studie 1 erreichten 57 % bzw. 64 % der Patienten mit 45 mg bzw. 90 mg ein Ansprechen auf ACR 20 in Woche 100. In der PsA-Studie 2 erreichten 47 % bzw. 48 % der Patienten mit 45 mg bzw. 90 mg ein Ansprechen auf ACR 20 in Woche 52.

[0446] Der Anteil der Patienten, die in Woche 24 ein Ansprechen auf die modifizierten PsA-Ansprechkriterien (PsARC) erreichten, war in den Ustekinumab-Gruppen im Vergleich zu Placebo ebenfalls deutlich größer. Die Reaktionen auf PsARC blieben in den Wochen 52 und 100 erhalten. Ein höherer Anteil der mit Ustekinumab behandelten Patienten, die eine Spondylitis mit peripherer Arthritis als Hauptmerkmal aufwiesen, zeigte eine 50- bzw. 70-prozentige Verbesserung der BASDAI-Werte (Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index) im Vergleich zu Placebo in Woche 24.

[0447] Das in den mit Ustekinumab behandelten Gruppen beobachtete Ansprechen war bei Patienten, die gleichzeitig MTX erhielten, ähnlich wie bei Patienten, die kein MTX erhielten, und blieb in den Wochen 52 und 100 erhalten. Patienten, die zuvor mit Anti-TNFa-Wirkstoffen behandelt worden waren und Ustekinumab erhielten, erreichten in Woche 24 ein stärkeres Ansprechen als Patienten, die ein Placebo erhielten (das ACR-20-Ansprechen in Woche 24 betrug bei 45 mg und 90 mg 37 % bzw. 34 % im Vergleich zu 15 % bei Placebo; $p < 0,05$), und das Ansprechen blieb bis Woche 52 erhalten.

[0448] Bei Patienten mit Enthesitis und/oder Daktylitis zu Studienbeginn wurde in der PsA-Studie 1 in den Ustekinumab-Gruppen im Vergleich zu Placebo in Woche 24 eine signifikante Verbesserung des Enthesitis- und Daktylitis-Scores beobachtet. In der PsA-Studie 2 wurde in der Ustekinumab-90-mg-Gruppe im Vergleich zu Placebo in Woche 24 eine signifikante Verbesserung des Enthesitis-Scores und eine numerische Verbesserung (statistisch nicht signifikant) des Daktylitis-Scores beobachtet. Die Verbesserungen des Enthesitis-Scores und des Daktylitis-Scores blieben in den Wochen 52 und 100 erhalten.

Röntgenologisches Ansprechen

[0449] Strukturelle Schäden an Händen und Füßen wurden als Veränderung des van der Heijde-Sharp-Gesamtscores (vdH-S-Score) ausgedrückt, der für PsA durch Hinzufügen der distalen Interphalangealgelenke der Hand modifiziert wurde, im Vergleich zum Ausgangswert. Es wurde eine vordefinierte integrierte Analyse durchgeführt, bei der die Daten von 927 Subjekten aus den beiden PsA-Studien 1 und 2 kombiniert wurden. Ustekinumab zeigte im Vergleich zu Placebo eine statistisch signifikante Verringerung der Rate des Fortschreitens der strukturellen Schädigung, gemessen an der Veränderung des gesamten modifizierten vdH-S-Scores vom Ausgangswert bis zur Woche 24 (mittlerer ± SD-Score war 0,97 ± 3,85 in der Placebogruppe gegenüber 0,40 ± 2,11 und 0,39 ± 2,40 in den Ustekinumab-Gruppen 45 mg ($p < 0,05$) bzw. 90 mg ($p < 0,001$)). Dieser Effekt ist auf die PsA-Studie 1 zurückzuführen. Die Wirkung gilt als nachgewiesen, unabhängig von der gleichzeitigen Einnahme von MTX, und blieb über die Wochen 52 (integrierte Analyse) und 100 (PsA-Studie 1) erhalten.

Körperliche Funktion und gesundheitsbezogene Lebensqualität

[0450] Mit Ustekinumab behandelte Patienten zeigten in Woche 24 eine signifikante Verbesserung der körperlichen Funktion, die anhand des Disability Index des Health Assessment Questionnaire (HAQ-DI) beurteilt wurde. Der Anteil der Patienten, die eine klinisch bedeutsame Verbesserung des HAQ-DI-Scores um ≥ 0,3 gegenüber dem Ausgangswert erreichten, war in den Ustekinumab-Gruppen im Vergleich zu Placebo ebenfalls signifikant größer. Die Verbesserung der HAQ-DI-Werte gegenüber dem Ausgangswert blieb in den Wochen 52 und 100 erhalten.

[0451] Die DLQI-Werte verbesserten sich in den Ustekinumab-Gruppen im Vergleich zu Placebo in Woche 24 signifikant, was auch in den Wochen 52 und 100 anhielt. In der PsA-Studie 2 kam es in der Ustekinumab-Gruppe im Vergleich zu Placebo in Woche 24 zu einer signifikanten Verbesserung der FACIT-F-Werte (Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Fatigue). Der Anteil der Patienten, die eine klinisch signifikante Verbesserung der Müdigkeit (4 Punkte im FACIT-F) erreichten, war in den Ustekinumab-Gruppen im Vergleich zu Placebo ebenfalls signifikant größer. Die Verbesserungen der FACIT-Werte blieben bis Woche 52 erhalten.

Pädiatrische Population

[0452] Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat die Verpflichtung zur Vorlage der Ergebnisse von Studien mit Ustekinumab in einer oder mehreren Untergruppen der pädiatrischen Bevölkerungsgruppe im Alter von 6 bis 11 Jahren bei mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis und juveniler idiopathischer Arthritis aufgeschoben (siehe Abschnitt 4.2 für Informationen zur pädiatrischen Verwendung).

Pädiatrische Plaque-Psoriasis

[0453] Ustekinumab verbessert nachweislich die Anzeichen und Symptome sowie die gesundheitsbezogene Lebensqualität bei pädiatrischen Patienten ab 12 Jahren mit Plaque-Psoriasis.

[0454] Die Wirksamkeit von Ustekinumab wurde bei 110 pädiatrischen Patienten im Alter von 12 bis 17 Jahren mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis in einer multizentrischen, randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten Phase-3-Studie (CADMUS) untersucht. Die Patienten wurden randomisiert und erhielten entweder Placebo (n = 37) oder die empfohlene Dosis von Ustekinumab (siehe Abschnitt 4.2; n = 36) oder die Hälfte der empfohlenen Dosis von Ustekinumab (n = 37) durch subkutane Injektion in den Wochen 0 und 4, gefolgt von einer Verabreichung alle 12 Wochen (q12w). In Woche 12 wechselten die mit Placebo behandelten Patienten zur Behandlung mit Ustekinumab.

[0455] Patienten mit einem PASI ≥ 12, einem PGA ≥ 3 und einer BSA-Beteiligung von mindestens 10 %, die für eine systemische Therapie oder eine Phototherapie in Frage kamen, wurden in die Studie aufgenommen. Etwa 60 % der Patienten hatten zuvor eine konventionelle systemische Therapie oder eine Phototherapie erhalten. Etwa 11 % der Patienten hatten zuvor Biologika eingenommen.

[0456] Primärer Endpunkt war der Anteil der Patienten, die in Woche 12 einen PGA-Wert von Null (0) oder minimal (1) erreichten. Zu den sekundären Endpunkten gehörten PASI 75, PASI 90, Veränderung des Children's Dermatology Life Quality Index (CDLQI) gegenüber dem Ausgangswert und Veränderung der Gesamtskala des PedsQL (Paediatric Quality of Life Inventory) in Woche 12 gegenüber dem Ausgangswert. In

Woche 12 zeigten die mit Ustekinumab behandelten Subjekte im Vergleich zu Placebo eine signifikant größere Verbesserung ihrer Psoriasis und ihrer gesundheitsbezogenen Lebensqualität (Tabelle 7).

[0457] Alle Patienten wurden bis zu 52 Wochen nach der ersten Verabreichung des Studienmedikaments auf ihre Wirksamkeit hin beobachtet. Der Anteil der Patienten mit einem PGA-Score von Null (0) oder minimal (1) und der Anteil der Patienten, die einen PASI-Wert von 75 erreichten, unterschieden sich zwischen der mit Ustekinumab behandelten Gruppe und der Placebogruppe beim ersten Besuch nach der Baseline in Woche 4 und erreichten in Woche 12 ein Maximum.

[0458] Die Verbesserungen bei PGA, PASI, CDLQI und PedsQL blieben bis Woche 52 erhalten (siehe Tabelle 7).

Label Tabelle 7 Zusammenfassung der primären und sekundären Endpunkte in Woche 12 und Woche 52

Pädiatrische Psoriasis-Studie (CADMUS)			
	Woche 12		**Woche 52**
	Placebo	Empfohlene Dos is von Ustekinumab	Empfohlene Dosis von Ustekinumab
	N (%)	N (%)	N (%)
Randomisierte Patienten	37	36	35
PGA			
PGA von gelöscht („cleared“) (0) oder minim al (1)	2 (5,4%)	25 (69,4%)[a]	20 (57,1%)
PGA von gelöscht („cleared“) (0)	(2,7%)	17 (47,2%)[a]	13 (37,1%)
PASI			
PASI-75-Anspre cher	4 (10,8%)	29 (80,6%)[a]	28 (80,0%)
PASI-90-Anspre cher	2 (5,4%)	22 (61,1%)[a]	23 (65,7%)
PASI 100-Anspr echer	1 (2,7%)	14 (38,9%)[a]	13 (37,1%)
CDLQI			
CDLQI von 0 od er 1[b]	6 (16,2%)	18 (50,0%)[c]	20 (57,1%)
PedsQL			
Veränderung gegenüber dem Ausgangswert M ittelwert (SD)[d]	3,35 (10,04)	8,03 (10,44)[e]	7,26 (10,92)

[a] $p < 0,001$

[b] CDLQI: Der CDLQI ist ein dermatologisches Instrument zur Bewertung der Auswirkungen eines Hautproblems auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität in der pädiatrischen Bevölkerung. Ein CDLQI von 0 oder 1 bedeutet, dass es keine Auswirkungen auf die Lebensqualität des Kindes gibt.

[c] $p = 0,002$

[d] PedsQL: Die PedsQL-Gesamtskala ist ein Maß für die allgemeine gesundheitsbezogene Lebensqualität, das für die Verwendung bei Kindern und Jugendlichen entwickelt wurde. Für die Placebogruppe in Woche 12, N = 36

[e] $p = 0,028$

[0459] Während des placebokontrollierten Zeitraums bis Woche 12 war die Wirksamkeit der empfohlenen und der halben empfohlenen Dosisgruppe beim primären Endpunkt im Allgemeinen vergleichbar (69,4 % bzw. 67,6 %), obwohl es Hinweise auf eine Dosisanpassung bei höherwertigen Wirksamkeitskriterien gab (z.B. PGA von unbedenklich (0), PASI 90). Nach der 12. Woche war die Wirksamkeit in der Gruppe mit der empfohlenen Dosis im Allgemeinen höher und besser aufrechtzuerhalten, verglichen mit der Hälfte der Gruppe mit der empfohlenen Dosis, in der gegen Ende jedes 12-wöchigen Dosierungsintervalls häufiger ein

bescheidener Verlust der Wirksamkeit zu beobachten war. Die Sicherheitsprofile der empfohlenen Dosis und der Hälfte der empfohlenen Dosis waren vergleichbar.

Morbus Crohn

[0460] Die Sicherheit und Wirksamkeit von Ustekinumab wurde in drei randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten, multizentrischen Studien bei erwachsenen Patienten mit mäßig bis schwer aktivem Morbus Crohn (Crohn's Disease Activity Index [CDAI] Score von ≥ 220 und ≤ 450) untersucht. Das klinische Entwicklungsprogramm bestand aus zwei 8-wöchigen intravenösen Induktionsstudien (UNITI-1 und UNITI-2), gefolgt von einer 44-wöchigen subkutanen randomisierten Entzugserhaltungsstudie (IM-UNITI), die 52 Wochen Therapie umfasst.

[0461] An den Induktionsstudien nahmen 1409 (UNITI-1, n = 769; UNITI-2 n = 640) Patienten teil. Der primäre Endpunkt für beide Induktionsstudien war der Anteil der Subjekte mit klinischem Ansprechen (definiert als eine Verringerung des CDAI-Scores um ≥ 100 Punkte) in Woche 6. Für beide Studien wurden bis zur 8. Woche Wirksamkeitsdaten gesammelt und analysiert. Die gleichzeitige Gabe von oralen Kortikosteroiden, Immunmodulatoren, Aminosalicylaten und Antibiotika war erlaubt, und 75 % der Patienten erhielten weiterhin mindestens eines dieser Medikamente. In beiden Studien wurden die Patienten randomisiert, um in Woche 0 entweder die empfohlene gestaffelte Dosis von ca. 6 mg/kg (siehe Abschnitt 4.2 der Fachinformation von STELARA 130 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung), eine feste Dosis von 130 mg Ustekinumab oder Placebo intravenös zu erhalten.

[0462] Die Patienten in UNITI-1 hatten eine frühere Anti-TNFa-Therapie nicht vertragen oder waren unempfindlich gegen sie. Etwa 48 % der Patienten hatten eine vorherige Anti-TNFa-Therapie nicht vertragen und 52 % hatten 2 oder 3 vorherige Anti-TNFa-Therapien nicht vertragen. In dieser Studie hatten 29,1 % der Patienten ein unzureichendes Erstansprechen (primäre Non-Responder), 69,4 % sprachen an, verloren aber das Ansprechen (sekundäre Non-Responder), und 36,4 % vertrugen die Anti-TNFa-Therapien nicht.

[0463] Die Patienten in UNITI-2 hatten mindestens eine konventionelle Therapie, einschließlich Kortikosteroide oder Immunmodulatoren, nicht vertragen und waren entweder Anti-TNF-α-naiv (68,6 %) oder hatten zuvor eine Anti-TNF-α-Therapie erhalten, aber nicht versagt (31,4 %).

[0464] Sowohl in UNITI-1 als auch in UNITI-2 zeigte sich in der mit Ustekinumab behandelten Gruppe im Vergleich zu Placebo ein signifikant höherer Anteil an Patienten, die klinisch ansprachen und in Remission waren (Label Tabelle 8). Das klinische Ansprechen und die Remission waren bei den mit Ustekinumab behandelten Patienten bereits in der dritten Woche signifikant und verbesserten sich bis zur achten Woche weiter. In diesen Induktionsstudien war die Wirksamkeit in der Gruppe mit der gestaffelten Dosis höher und wurde besser aufrechterhalten als in der Gruppe mit der 130-mg-Dosis, weshalb die gestaffelte Dosierung die empfohlene intravenöse Induktionsdosis ist.

Label Tabelle 8: Induktion von klinischem Ansprechen und Remission bei UNITI-1 und UNITI 2

	UNITI-1*		**UNITI-2****	
	Placebo N = 247	**Empfohlene Dosis von Ustekinuma b N = 249**	**Placebo N = 209**	**Empfohlene Dosis von Ustekinumab N = 209**
Klinische Remission, Woche 8	18 (7,3%)	52 (20,9%)[a]	41 (19,6%)	84 (40,2%)[a]
Klinisches Ansprechen (100 Punkte), Woche 6	53 (21,5%)	84 (33,7%)[b]	60 (28,7%)	116 (55,5%)[a]
Klinisches Ansprechen (100 Punkte), Woche 8	50 (20,2%)	94 (37,8%)[a]	67 (32,1%)	121 (57,9%)[a]
70 Punkte Antwort, Woche 3	67 (27,1%)	101 (40,6%)[b]	66 (31,6%)	106 (50,7%)[a]
70 Punkte Antwort,	75	109 (43,8%)[b]	81	135 (64,6%)[a]

	UNITI-1*		**UNITI-2****	
	Placebo N = 247	**Empfohlene Dosis von Ustekinuma b N = 249**	**Placebo N = 209**	**Empfohlene Dosis von Ustekinumab N = 209**
Woche 6	(30,4%)		(38,8%)	
Klinische Remission ist definiert als CDAI-Score < 150; klinisches Ansprechen ist definiert als Verringerung des CDAI-Scores um mindestens 100 Punkte oder als klinische Remission 70-Punkte-Antwort ist definiert als Verringerung des CDAI-Wertes um mindestens 70 Punkte * Anti-TNFa-Versagen ** Versagen der konventionellen Therapie [a] p < 0,001 [b] p < 0,01				

[0465] In der Erhaltungsstudie (IM-UNITI) wurden 388 Patienten untersucht, die in Woche 8 der Induktion mit Ustekinumab in den Studien UNITI-1 und UNITI-2 ein klinisches Ansprechen von 100 Punkten erreicht hatten. Die Patienten wurden randomisiert, um eine subkutane Erhaltungsbehandlung mit entweder 90 mg Ustekinumab alle 8 Wochen, 90 mg Ustekinumab alle 12 Wochen oder Placebo über 44 Wochen zu erhalten (zur empfohlenen Erhaltungsbehandlung siehe Abschnitt 4.2).

[0466] In den mit Ustekinumab behandelten Gruppen war der Anteil der Patienten, bei denen die klinische Remission und das Ansprechen bis Woche 44 anhielten, signifikant höher als in der Placebogruppe (siehe Label-Tabelle 9).

Label Tabelle 9: Aufrechterhaltung des klinischen Ansprechens und der Remission bei IM- UNITI (Woche 44: 52 Wochen nach Beginn der Induktionsdosis)

	Placebo*	**90 mg Ustekinumab alle 8 Wochen**	**90 mg Ustekinumab alle 12 Wochen**
	N = 131†	**N = 128†**	**N = 129†**
Klinische Remission	36%	53%[a]	49%[b]
Klinisches Ansprechen	44%	59%[b]	58%[b]
Kortikosteroid-freie klinische Remission	30%	47%[a]	43%[c]
Klinische Remission bei Patienten:			
in Remission bei Beginn der Erhaltungstherapie	46% (36/79)	67% (52/78)[a]	56% (44/78)
die an der Studie CRD3002‡ teilgenommen haben	44% (31/70)	63% (45/72)[c]	57% (41/72)
die Anti-TNFα-naiv sind	49% (25/51)	65% (34/52)°	57% (30/53)
die an der Studie CRD3001§ teilgenommen haben	26% (16/61)	41% (23/56)	39% (22/57) I
Klinische Remission ist definiert als CDAI-Wert < 150; klinisches Ansprechen ist definiert als Verringerung des CDAI-Wertes um mindestens 100 Punkte oder als klinische Remission * Die Placebogruppe bestand aus Patienten, die auf Ustekinumab ansprachen und zu Beginn der Erhaltungstherapie randomisiert ein Placebo erhielten. † Patienten, die zu Beginn der Erhaltungstherapie ein klinisches Ansprechen von 100 Punkten auf Ustekinumab aufwiesen ‡ Patienten, bei denen eine konventionelle Therapie, aber keine Anti-TNFa-Therapie versagt hat § Patienten, die Anti-TNFα-refraktär/intolerant sind			

	Placebo*	**90 mg Ustekinumab alle 8 Wochen**	**90 mg Ustekinumab alle 12 Wochen**
	N = 131†	**N = 128†**	**N = 129†**
[a] p < 0,01			
[b] p < 0,05			
[c] nominell signifikant (p < 0,05)			

[0467] In der IM-UNITI-Studie sprachen 29 von 129 Patienten nicht auf Ustekinumab an, wenn sie alle 12 Wochen behandelt wurden, und durften eine Dosisanpassung vornehmen, um Ustekinumab alle 8 Wochen zu erhalten. Der Verlust des Ansprechens wurde definiert als ein CDAI-Score ≥ 220 Punkte und ein Anstieg von ≥ 100 Punkten gegenüber dem CDAI-Score bei Studienbeginn. Bei diesen Patienten wurde 16 Wochen nach der Dosisanpassung bei 41,4 % der Patienten eine klinische Remission erreicht.

[0468] Patienten, die in Woche 8 der Induktionsstudien UNITI-1 und UNITI-2 nicht klinisch auf Ustekinumab ansprachen (476 Patienten), nahmen am nicht randomisierten Teil der Erhaltungsstudie (IM-UNITI) teil und erhielten zu diesem Zeitpunkt eine subkutane Injektion von 90 mg Ustekinumab. Acht Wochen später erreichten 50,5 % der Patienten ein klinisches Ansprechen und erhielten weiterhin alle acht Wochen eine Erhaltungsdosis. Von diesen Patienten mit fortgesetzter Erhaltungsdosis behielt die Mehrheit das Ansprechen bei (68,1 %) und erreichte in Woche 44 eine Remission (50,2 %), und zwar in einem ähnlichen Verhältnis wie bei den Patienten, die ursprünglich auf die Ustekinumab-Induktion angesprochen hatten.

[0469] Von 131 Patienten, die auf die Induktionstherapie mit Ustekinumab ansprachen und zu Beginn der Erhaltungsstudie in die Placebogruppe randomisiert wurden, sprachen 51 anschließend nicht mehr auf die Behandlung an und erhielten alle acht Wochen 90 mg Ustekinumab subkutan. Die Mehrheit der Patienten, die nicht mehr auf die Behandlung ansprachen und erneut mit Ustekinumab behandelt wurden, taten dies innerhalb von 24 Wochen nach der Induktionsinfusion. Von diesen 51 Patienten erreichten 70,6 % ein klinisches Ansprechen und 39,2 % eine klinische Remission 16 Wochen nach Erhalt der ersten subkutanen Dosis von Ustekinumab.

[0470] In IM-UNITI konnten Patienten, die die Studie bis Woche 44 abgeschlossen hatten, die Behandlung im Rahmen einer Studienverlängerung fortsetzen. Bei den Patienten, die an der Verlängerungsstudie teilnahmen, blieben die klinische Remission und das Ansprechen im Allgemeinen bis Woche 92 erhalten, und zwar sowohl bei den Patienten, bei denen die TNF-Therapien versagten, als auch bei denen, bei denen die konventionellen Therapien versagten.

[0471] In dieser Studienverlängerung mit bis zu 2 Jahren Behandlung bei Patienten mit Morbus Crohn wurden keine neuen Sicherheitsbedenken festgestellt.

Endoskopie

[0472] Das endoskopische Erscheinungsbild der Schleimhaut wurde bei 252 Patienten mit geeigneter endoskopischer Krankheitsaktivität in einer Teilstudie untersucht. Primärer Endpunkt war die Veränderung des Simplified Endoscopic Disease Severity Score for Crohn's Disease (SES-CD), eines zusammengesetzten Scores für 5 Ileo-Kolon-Segmente, der das Vorhandensein bzw. die Größe von Geschwüren, den Anteil der von Geschwüren bedeckten Schleimhautoberfläche, den Anteil der von anderen Läsionen betroffenen Schleimhautoberfläche und das Vorhandensein bzw. die Art von Verengungen/Strikturen erfasst. In Woche 8, nach einer einzigen intravenösen Induktionsdosis, war die Veränderung des SES-CD-Scores in der Ustekinumab-Gruppe (n = 155, mittlere Veränderung = - 2,8) größer als in der Placebo-Gruppe (n = 97, mittlere Veränderung = -0,7, p = 0,012).

Fistel Ansprechen

[0473] In einer Untergruppe von Patienten mit drainierenden Fisteln bei Studienbeginn (8,8 %; n = 26) erreichten 12/15 (80 %) der mit Ustekinumab behandelten Patienten über 44 Wochen ein Ansprechen auf die Fisteln (definiert als Verringerung der Anzahl drainierender Fisteln um ≥ 50 % gegenüber dem Ausgangswert der Induktionsstudie), verglichen mit 5/11 (45,5 %) der mit Placebo behandelten Patienten.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

[0474] Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde anhand des Fragebogens zur entzündlichen Darmerkrankung (IBDQ) und des SF-36-Fragebogens bewertet. In Woche 8 zeigten die Patienten, die Ustekinumab erhielten, im Vergleich zu Placebo statistisch signifikant größere und klinisch bedeutsame Verbesserungen des IBDQ-Gesamtscores und des SF-36 Mental Component Summary Score in UNITI-1 und UNITI-2 sowie des SF-36 Physical Component Summary Score in UNITI-2. Diese Verbesserungen blieben bei den mit Ustekinumab behandelten Patienten in der IM-UNITI-Studie im Vergleich zu Placebo im Allgemeinen bis Woche 44 besser erhalten. Die Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität blieb im Allgemeinen während der Verlängerung bis Woche 92 erhalten.

Colitis ulcerosa

[0475] Die Sicherheit und Wirksamkeit von Ustekinumab wurde in zwei randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten, multizentrischen Studien bei erwachsenen Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver Colitis ulcerosa (Mayo-Score 6 bis 12; Endoskopie-Subscore ≥ 2) untersucht. Das klinische Entwicklungsprogramm bestand aus einer intravenösen Induktionsstudie (als UNIFI-I bezeichnet) mit einer Behandlungsdauer von bis zu 16 Wochen, gefolgt von einer 44-wöchigen subkutanen randomisierten Entzugs-Erhaltungsstudie (als UNIFI-M bezeichnet), die mindestens 52 Wochen Therapie umfasst.

[0476] Die für UNIFI-I und UNIFI-M vorgelegten Wirksamkeitsergebnisse beruhen auf einer zentralen Überprüfung der Endoskopien.

[0477] UNIFI-I umfasste 961 Patienten. Der primäre Endpunkt der Induktionsstudie war der Anteil der Subjekte, die in Woche 8 eine klinische Remission erreichten. Die Patienten wurden randomisiert, um in Woche 0 entweder die empfohlene gestaffelte Dosis von etwa 6 mg/kg (siehe Etikettentabelle 1, Abschnitt 4.2), eine feste Dosis von 130 mg Ustekinumab oder Placebo intravenös zu erhalten. Die gleichzeitige Gabe von oralen Kortikosteroiden, Immunmodulatoren und Aminosalicylaten war erlaubt, und 90 % der Patienten erhielten weiterhin mindestens eines dieser Medikamente. Die teilnehmenden Patienten mussten eine konventionelle Therapie (Kortikosteroide oder Immunmodulatoren) oder mindestens ein Biologikum (einen TNFa-Antagonisten und/oder Vedolizumab) nicht vertragen haben. 49 % der Patienten hatten auf eine konventionelle Therapie verzichtet, nicht aber auf ein Biologikum (davon waren 94 % biologisch-naiv). 51 % der Patienten hatten ein Biologikum nicht vertragen oder waren intolerant gegenüber diesem. Etwa 50 % der Patienten hatten mindestens eine vorherige Anti-TNFa-Therapie nicht vertragen (48 % davon waren primäre Non-Responder) und 17 % hatten mindestens eine Anti-TNFa-Therapie und Vedolizumab nicht vertragen.

[0478] In der UNIFI-I-Studie befand sich in der mit Ustekinumab behandelten Gruppe im Vergleich zu Placebo in Woche 8 ein signifikant größerer Anteil der Patienten in klinischer Remission (siehe Tabelle 10). Bereits in Woche 2, dem frühesten geplanten Studientermin, und bei jedem weiteren Termin hatte ein höherer Anteil der Ustekinumab-Patienten im Vergleich zu den Placebo-Patienten keine rektalen Blutungen oder erreichte eine normale Stuhlfrequenz. Signifikante Unterschiede im partiellen Mayo-Score und in der symptomatischen Remission wurden zwischen Ustekinumab und Placebo bereits in Woche 2 beobachtet.

[0479] Die Wirksamkeit war bei ausgewählten Endpunkten in der Gruppe mit der gestaffelten Dosis (6 mg/kg) höher als in der Gruppe mit der 130-mg-Dosis, so dass die gestaffelte Dosierung die empfohlene intravenöse Induktionsdosis ist.

Label Tabelle 10: Zusammenfassung der wichtigsten Wirksamkeitsergebnisse in UNIFI-I (Woche 8)

		Placebo N = 319	**Empfohlene Dosis von Ustekinumab£ N =322**
Klinische Remission*		5%	16%[a]
	Bei Patienten, bei denen die konventionelle Therapie versagt hat, nicht aber ein Biologikum	9% (15/158)	19% (29/156)[c]
	Bei Patienten, bei denen	1%	13% (21/166)[b]

		Placebo N = 319	**Empfohlene Dosis von Ustekinumab£ N =322**
	eine biologische Therapie versagt hat¥	(2/161)	
	Bei Patienten, bei denen sowohl ein TNF als auch Vedolizumab versagt haben	0% (0/47)	10% (6/58%)[c]
Klinisches Ansprechen§		31%	62%[a]
	Bei Patienten, bei denen die konventionelle Therapie versagt hat, nicht aber ein Biologikum	35% (56/158)	67% (104/156)[b]
	Bei Patienten, bei denen eine biologische Therapie versagt hat¥	27% (44/161)	57% (95/166)[b]
	Bei Patienten, bei denen sowohl ein TNF als auch Vedolizumab versagt haben	28% (13/47)	52% (30/58)[c]
Mukosale Heilung†		14%	27%[a]
	Bei Patienten, bei denen die konventionelle Therapie versagt hat, nicht aber ein Biologikum	21% (33/158)	33% (52/156)[c]
	Bei Patienten, bei denen die biologische Therapie versagt hat	7% (11/161)	21% (35/166)[b]
Symptomatische Remission‡		23%	45%[b]
Kombinierte symptomatische Remission und Schleimhautheilung ⊥	8%	21%[b]	

£ Infusionsdosis von Ustekinumab nach dem in Tabelle 1 angegebenen gewichtsbezogenen Dosierungsschema.

* Klinische Remission ist definiert als Mayo-Score ≤2 Punkte, wobei kein einzelner Subscore > 1.

§ Klinisches Ansprechen ist definiert als ein Rückgang des Mayo-Scores um ≥30% und ≥3 Punkte gegenüber dem Ausgangswert, mit einem Rückgang des Rektalblutungs-Subscores von ≥1 gegenüber dem Ausgangswert oder einem Rektalblutungs-Subscore von 0 oder 1.

¥ Ein TNFa-Antagonist und/oder Vedolizumab.

Schleimhautheilung ist definiert als ein endoskopischer Mayo-Subscore von 0 oder 1.

‡ symptomatische Remission ist definiert als ein Mayo-Stuhlfrequenz-Subscore von 0 oder 1 und ein rektaler Blutungs-Subscore von 0.

⊥

Eine kombinierte symptomatische Remission und Schleimhautheilung ist definiert als ein Stuhlfrequenz-Subscore von 0 oder 1, ein rektaler Blutungs-Subscore von 0 und ein Endoskopie-Subscore von 0 oder 1.

[a] $p < 0,001$

[b] Nominell signifikant ($p < 0,001$)

[c] Nominell signifikant ($p < 0,05$)

[0480] In der Studie UNIFI-M wurden 523 Patienten untersucht, die in der Studie UNIFI-I ein klinisches Ansprechen nach einmaliger IV Verabreichung von Ustekinumab erreicht hatten. Die Patienten wurden randomisiert, um eine subkutane Erhaltungsbehandlung mit entweder 90 mg Ustekinumab alle 8 Wochen, 90 mg Ustekinumab alle 12 Wochen oder Placebo über 44 Wochen zu erhalten (zur empfohlenen Erhaltungsbehandlung siehe Abschnitt 4.2 der Fachinformation von STELARA Lösung zur Injektion (Ampulle) und Lösung zur Injektion in Fertigspritze).

[0481] In beiden mit Ustekinumab behandelten Gruppen befand sich in Woche 44 ein signifikant größerer Anteil der Patienten in klinischer Remission als in der Placebogruppe (siehe Label-Tabelle 11).

Label Tabelle 11: Zusammenfassung der wichtigsten Wirksamkeitsmessungen bei UNIFI-M (Woche 44; 52 Wochen nach Beginn der Induktionsdosis)

	Placebo*N = 175	**90 mg Ustekinumab alle 8 Wochen N = 176**	**90 mg Ustekinumab alle 12 Wochen N = 172**
Klinische Remission**	24%	44% [a]	38% [b]
Bei Patienten, bei denen die konventionelle Therapie versagt hat, nicht aber ein Biologikum	31% (27/87)	48% (41/85)[d]	49% (50/102) [d]
Bei Patienten, bei denen eine biologische Therapie versagt hat¥	17% (15/88)	40% (36/91)[c]	23% (16/70)[d]
Bei Patienten, bei denen sowohl ein TNF als auch Vedolizumab versagt haben	15% (4/27)	33% (7/21)[e]	23% (5/22)[e]
Aufrechterhaltung des klinischen Ansprechens bis Woche 44§	45%	71%[a]	68%[a]
Bei Patienten, bei denen die konventionelle Therapie versagt hat, nicht aber ein Biologikum	51% (44/87)	78% (66/85) [c]	77% (78/102) [c]
Bei Patienten, bei denen eine biologische Therapie versagt hat¥	39% (34/88)	65% (59/91)[c]	56% (39/70)[d]
Bei Patienten, bei denen sowohl ein TNF als auch Vedolizumab versagt haben	41% (11/27)	67% (14/21)[e]	50% (11/22)[e]
Mukosale Heilung†	29%	51%[a]	44%[b]
Aufrechterhaltung der klinischen Remission bis Woche 44£	38% (17/45)	58% (22/38)	65% (26/40)[c]
Kortikosteroidfreie klinische Remission €	23%	42% [a]	38%[b]
Dauerhafte Remission‖	35%	57%[c]	48%[d]
Symptomatische Remission‡	45%	68%[c]	62%[d]
Kombinierte symptomatische Remission und Schleimhautheilung	28%	48%[c]	41%[d]

* Nach Ansprechen auf IV Ustekinumab.

** Klinische Remission ist definiert als Mayo-Score ≤2 Punkte, wobei kein einzelner Subscore > 1.

§ Klinisches Ansprechen ist definiert als ein Rückgang des Mayo-Scores um ≥30% und ≥3 Punkte gegenüber dem Ausgangswert, mit einem Rückgang des Rektalblutungs-Subscores von ≥1 gegenüber dem Ausgangswert oder einem Rektalblutungs-Subscore von 0 oder 1.

¥ Ein TNFa-Antagonist und/oder Vedolizumab.

† Schleimhautheilung ist definiert als ein endoskopischer Mayo-Sub-Score von 0 oder 1.

	Placebo*N = 175	**90 mg Ustekinumab alle 8 Wochen N = 176**	**90 mg Ustekinumab alle 12 Wochen N = 172**
£ Die Aufrechterhaltung der klinischen Remission bis Woche 44 ist definiert als Patienten in klinischer Remission bis Woche 44 unter den Patienten in klinischer Remission zu Beginn der Erhaltungsphase.			
€ eine kortikosteroidfreie klinische Remission ist definiert als Patienten in klinischer Remission, die in Woche 44 keine Kortikosteroide erhalten.			
ll Dauerhafte Remission ist definiert als partielle Mayo-Remission bei ≥80% aller Besuche vor Woche 44 und in partieller Mayo-Remission beim letzten Besuch (Woche 44).			
‡ symptomatische Remission ist definiert als ein Mayo-Stuhlfrequenz-Subscore von 0 oder 1 und ein rektaler Blutungs-Subscore von 0.			
⸸ Eine kombinierte symptomatische Remission und Schleimhautheilung ist definiert als ein Stuhlfrequenz-Subscore von 0 oder 1, ein rektaler Blutungs-Subscore von 0 und ein Endoskopie-Subscore von 0 oder 1.			
[a] $p < 0,001$			
[b] $p < 0,05$			
[c] Nominell signifikant ($p < 0,001$)			
[d] Nominell signifikant ($p < 0,05$)			
[e] Statistisch nicht signifikant			

[0482] Die positive Wirkung von Ustekinumab auf das klinische Ansprechen, die Schleimhautheilung und die klinische Remission wurde sowohl bei der Induktion als auch bei der Erhaltungstherapie beobachtet, und zwar sowohl bei Patienten, bei denen eine konventionelle Therapie, aber keine biologische Therapie versagt hatte, als auch bei Patienten, bei denen mindestens eine vorherige Therapie mit einem TNFa-Antagonisten versagt hatte, einschließlich der Patienten, die primär nicht auf eine Therapie mit einem TNFa-Antagonisten ansprachen. Ein positiver Effekt wurde auch in der Induktionsphase bei Patienten beobachtet, bei denen mindestens eine vorherige Therapie mit einem TNFa-Antagonisten und Vedolizumab versagt hatte. Die Zahl der Patienten in dieser Untergruppe war jedoch zu gering, um endgültige Schlussfolgerungen über den positiven Effekt in dieser Gruppe während der Erhaltungstherapie zu ziehen.

Woche 16 Ansprechen auf Ustekinumab-Induktion

[0483] Mit Ustekinumab behandelte Patienten, die in Woche 8 der UNIFI-I-Studie nicht ansprachen, erhielten in Woche 8 eine Verabreichung von 90 mg SC Ustekinumab (36 % der Patienten). Von diesen Patienten erreichten 9 % der Patienten, die ursprünglich auf die empfohlene Induktionsdosis randomisiert worden waren, eine klinische Remission und 58 % ein klinisches Ansprechen in Woche 16.

[0484] Patienten, die in Woche 8 der UNFI-I-Studie nicht klinisch auf die Ustekinumab-Induktion ansprachen, aber in Woche 16 ansprachen (157 Patienten), nahmen am nicht-randomisierten Teil der UNIFI-M-Studie teil und erhielten weiterhin alle 8 Wochen eine Erhaltungsdosis; von diesen Patienten behielt die Mehrheit (62 %) ihr Ansprechen bei und 30 % erreichten in Woche 44 eine Remission.

Endoskopische Normalisierung

[0485] Die endoskopische Normalisierung war definiert als ein endoskopischer Mayo-Subscore von 0 und wurde bereits in Woche 8 von UNIFI-I beobachtet. In Woche 44 von UNIFI-M wurde sie bei 24 % bzw. 29 % der Patienten erreicht, die alle 12 bzw. 8 Wochen mit Ustekinumab behandelt wurden, im Vergleich zu 18 % der Patienten in der Placebogruppe.

Histologische & Histo-Endoskopische Schleimhautheilung

[0486] Die histologische Heilung (definiert als neutrophile Infiltration in < 5% der Krypten, keine Zerstörung der Krypten und keine Erosionen, Ulzerationen oder Granulationsgewebe) wurde in Woche 8 von UNIFI-I und Woche 44 von UNIFI-M beurteilt. In Woche 8, nach einer einzigen intravenösen Induktionsdosis, erreichten signifikant mehr Patienten in der Gruppe mit der empfohlenen Dosis eine histologische Heilung (36 %) als

in der Placebogruppe (22 %). In Woche 44 wurde die Aufrechterhaltung dieses Effekts beobachtet, wobei in den Ustekinumab-Gruppen alle 12 Wochen (54 %) und alle 8 Wochen (59 %) im Vergleich zu Placebo (33 %) signifikant mehr Patienten eine histologische Heilung aufwiesen.

[0487] Ein kombinierter Endpunkt der histo-endoskopischen Schleimhautheilung, definiert als Subjekte, die sowohl eine Schleimhautheilung als auch eine histologische Heilung aufwiesen, wurde in Woche 8 von UNIFI-I und Woche 44 von UNIFI-M bewertet. Patienten, die Ustekinumab in der empfohlenen Dosis erhielten, zeigten in Woche 8 in der Ustekinumab-Gruppe (18 %) im Vergleich zur Placebo-Gruppe (9 %) signifikante Verbesserungen beim Endpunkt der histo-endoskopischen Schleimhautheilung. In Woche 44 wurde die Aufrechterhaltung dieses Effekts bei signifikant mehr Patienten mit histo-endoskopischer Schleimhautheilung in den Ustekinumab-Gruppen alle 12 Wochen (39 %) und alle 8 Wochen (46 %) im Vergleich zu Placebo (24 %) beobachtet.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

[0488] Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde mit den Fragebögen Inflammatory Bowel Disease Questionnaire (IBDQ), SF-36 und EuroQoL-5D (EQ-5D) bewertet.

[0489] In Woche 8 der UNIFI-I-Studie zeigten die Patienten, die Ustekinumab erhielten, im Vergleich zu Placebo signifikant größere und klinisch bedeutsame Verbesserungen bei der IBDQ-Gesamtwertung, beim EQ-5D und EQ-5D VAS sowie beim SF-36 Mental Component Summary Score und SF-36 Physical Component Summary Score. Diese Verbesserungen blieben bei den mit Ustekinumab behandelten Patienten in UNIFI-M bis Woche 44 erhalten.

[0490] Bei Patienten, die Ustekinumab erhielten, kam es zu einer signifikant stärkeren Verbesserung der Arbeitsproduktivität, die durch eine stärkere Verringerung der Gesamtarbeitsbeeinträchtigung und der Aktivitätsbeeinträchtigung, die mit dem WPAI-GH-Fragebogen ermittelt wurde, gemessen wurde, als bei Patienten, die ein Placebo erhielten.

Krankenhausaufenthalte und Operationen im Zusammenhang mit Colitis ulcerosa (UC)

[0491] Bis Woche 8 der UNIFI-I-Studie war der Anteil der Subjekte, die im Zusammenhang mit der UC-Krankheit in ein Krankenhaus eingewiesen wurden, bei den Subjekten in der Gruppe mit der empfohlenen Ustekinumab-Dosis signifikant niedriger (1,6 %, 5/322) als bei den Subjekten in der Placebo-Gruppe (4,4 %, 14/319), und bei den Subjekten, die Ustekinumab in der empfohlenen Induktionsdosis erhielten, wurden keine Operationen im Zusammenhang mit der UC-Krankheit durchgeführt, verglichen mit 0,6 % (2/319) der Subjekte in der Placebo-Gruppe.

[0492] Bis Woche 44 der UNIFI-M-Studie wurde bei den Subjekten der kombinierten Ustekinumab-Gruppe (2,0 %, 7/348) eine signifikant geringere Anzahl von UC-bedingten Krankenhausaufenthalten beobachtet als bei den Subjekten der Placebo-Gruppe (5,7 %, 10/175). Eine zahlenmäßig geringere Anzahl von Subjekten in der Ustekinumab-Gruppe (0,6 %, 2/348) unterzog sich im Vergleich zu Subjekten in der Placebo-Gruppe (1,7 %, 3/175) bis Woche 44 einer krankheitsbedingten UC-Operation.

Immunogenität

[0493] Während der Behandlung mit Ustekinumab können sich Antikörper gegen Ustekinumab entwickeln, von denen die meisten neutralisierend wirken. Die Bildung von Anti-Ustekinumab-Antikörpern ist sowohl mit einer erhöhten Clearance als auch mit einer verminderten Wirksamkeit von Ustekinumab verbunden, außer bei Patienten mit Morbus Crohn oder Colitis ulcerosa, bei denen keine verminderte Wirksamkeit beobachtet wurde. Es gibt keinen offensichtlichen Zusammenhang zwischen dem Vorhandensein von Anti-Austekinumab-Antikörpern und dem Auftreten von Reaktionen an der Injektionsstelle.

Pädiatrische Population

[0494] Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat die Verpflichtung zur Vorlage der Ergebnisse von Studien mit Ustekinumab in einer oder mehreren Untergruppen der pädiatrischen Population bei Morbus Crohn und Colitis ulcerosa aufgeschoben (siehe Abschnitt 4.2 für Informationen zur pädiatrischen Verwendung).

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Absorption

[0495] Die mediane Zeit bis zum Erreichen der maximalen Serumkonzentration (t_{max}) betrug 8,5 Tage nach einer einmaligen subkutanen Verabreichung von 90 mg bei gesunden Subjekten. Die medianen t_{max}-Werte von Ustekinumab nach einmaliger subkutaner Verabreichung von entweder 45 mg oder 90 mg bei Patienten mit Psoriasis waren mit denen vergleichbar, die bei gesunden Subjekten beobachtet wurden.

[0496] Die absolute Bioverfügbarkeit von Ustekinumab nach einer einmaligen subkutanen Verabreichung wurde bei Patienten mit Psoriasis auf 57,2 % geschätzt.

Verteilung

[0497] Das mittlere Verteilungsvolumen in der terminalen Phase (Vz) nach einmaliger intravenöser Verabreichung an Patienten mit Psoriasis lag zwischen 57 und 83 ml/kg.

Biotransformation

[0498] Der genaue Stoffwechselweg von Ustekinumab ist unbekannt.

Beseitigung

[0499] Die mediane systemische Clearance (CL) nach einmaliger intravenöser Verabreichung an Patienten mit Psoriasis lag zwischen 1,99 und 2,34 ml/Tag/kg. Die mittlere Halbwertszeit ($t_{1/2}$) von Ustekinumab betrug bei Patienten mit Psoriasis, psoriatischer Arthritis, Morbus Crohn oder Colitis ulcerosa etwa 3 Wochen und lag in allen Studien zu Psoriasis und psoriatischer Arthritis zwischen 15 und 32 Tagen. In einer populationspharmakokinetischen Analyse betrugen die scheinbare Clearance (CL/F) und das scheinbare Verteilungsvolumen (V/F) 0,465 1/Tag bzw. 15,7 1 bei Patienten mit Psoriasis. Die CL/F von Ustekinumab wurde nicht durch das Geschlecht beeinflusst. Eine populationspharmakokinetische Analyse zeigte, dass die Clearance von Ustekinumab bei Patienten, die positiv auf Antikörper gegen Ustekinumab getestet wurden, tendenziell höher war.

Dosis Linearität

[0500] Die systemische Exposition von Ustekinumab (C_{max} und AUC) stieg nach einmaliger intravenöser Verabreichung in einem Dosisbereich von 0,09 mg/kg bis 4,5 mg/kg oder nach einmaliger subkutaner Verabreichung in einem Dosisbereich von etwa 24 mg bis 240 mg bei Patienten mit Psoriasis in etwa dosisproportional an.

Einzeldosis versus Mehrfachdosis

[0501] Die Serumkonzentrations-Zeit-Profile von Ustekinumab waren im Allgemeinen nach einmaliger oder mehrfacher subkutaner Verabreichung vorhersehbar. Bei Patienten mit Psoriasis wurden nach den ersten subkutanen Dosen in den Wochen 0 und 4, gefolgt von Dosen alle 12 Wochen, bis Woche 28 Steady-State-Serumkonzentrationen von Ustekinumab erreicht. Die mittlere Steady-State-Durchgangskonzentration reichte von 0,21 µg/ml bis 0,26 µg/ml (45 mg) und von 0,47 µg/ml bis 0,49 µg/ml (90 mg). Bei der subkutanen Verabreichung alle 12 Wochen kam es zu keiner offensichtlichen Akkumulation der Ustekinumab-Serumkonzentration im Laufe der Zeit.

[0502] Bei Patienten mit Morbus Crohn und Colitis ulcerosa wurde nach einer intravenösen Dosis von ~6 mg/kg, beginnend in Woche 8, eine subkutane Erhaltungsdosis von 90 mg Ustekinumab alle 8 oder 12 Wochen verabreicht. Zu Beginn der zweiten Erhaltungsdosis war die Ustekinumab-Konzentration im Steady-State-Bereich erreicht. Bei Patienten mit Morbus Crohn lagen die medianen Steady-State-Durchgangskonzentrationen zwischen 1,97 µg/ml und 2,24 µg/ml bzw. zwischen 0,61 µg/ml und 0,76 µg/ml für 90 mg Ustekinumab alle 8 Wochen bzw. alle 12 Wochen. Bei Patienten mit Colitis ulcerosa lagen die medianen Steady-State-Durchgangskonzentrationen zwischen 2,69 µg/ml und 3,09 µg/ml und zwischen 0,92 µg/ml und 1,19 µg/ml für 90 mg Ustekinumab alle 8 Wochen oder alle 12 Wochen. Die Steady-State-Durchgangsspiegel von Ustekinumab, die sich aus 90 mg Ustekinumab alle 8 Wochen ergaben, waren mit höheren klinischen Remissionsraten verbunden als die Steady-State-Durchgangspiegel nach 90 mg alle 12 Wochen.

Einfluss des Gewichts auf die Pharmakokinetik

[0503] In einer populationspharmakokinetischen Analyse mit Daten von Patienten mit Psoriasis erwies sich das Körpergewicht als die wichtigste Kovariate, die die Clearance von Ustekinumab beeinflusst. Der mediane CL/F-Wert war bei Patienten mit einem Gewicht von > 100 kg um etwa 55 % höher als bei Patienten mit einem Gewicht von ≤ 100 kg. Das mediane V/F war bei Patienten mit einem Gewicht von > 100 kg etwa 37 % höher als bei Patienten mit einem Gewicht ≤ 100 kg. Die medianen Serum-Durchgangskonzentrationen von Ustekinumab bei Patienten mit höherem Gewicht (> 100 kg) in der 90-mg-Gruppe waren vergleichbar mit denen bei Patienten mit geringerem Gewicht (≤ 100 kg) in der 45-mg-Gruppe. Ähnliche Ergebnisse erbrachte eine bestätigende populationspharmakokinetische Analyse mit Daten von Patienten mit Psoriasis-Arthritis.

Anpassung der Dosierungshäufigkeit

[0504] Bei Patienten mit Morbus Crohn und Colitis ulcerosa wiesen randomisierte Probanden, die nicht mehr auf die Behandlung ansprachen, auf der Grundlage von Beobachtungsdaten und Populations-PK-Analysen im Laufe der Zeit niedrigere Serumkonzentrationen von Ustekinumab auf als Subjekte, die nicht mehr ansprachen. Bei Morbus Crohn war eine Dosisanpassung von 90 mg alle 12 Wochen auf 90 mg alle 8 Wochen mit einem Anstieg der Ustekinumab-Trogkonzentrationen im Serum und einer damit einhergehenden Zunahme der Wirksamkeit verbunden. Bei Colitis ulcerosa zeigten Simulationen auf der Basis von Populations-PK-Modellen, dass eine Anpassung der Dosierung von 90 mg alle 12 Wochen auf alle 8 Wochen voraussichtlich zu einem 3-fachen Anstieg der Steady-State-Durchgangskonzentrationen von Ustekinumab führen würde. Darüber hinaus wurde auf der Grundlage klinischer Studiendaten bei Patienten mit Colitis ulcerosa eine positive Expositions-Wirkungs-Beziehung zwischen den Trogkonzentrationen und der klinischen Remission sowie der Heilung der Schleimhäute festgestellt.

Besondere Populationen

[0505] Es liegen keine pharmakokinetischen Daten bei Patienten mit eingeschränkter Nieren- oder Leberfunktion vor.

Es wurden keine spezifischen Studien bei älteren Patienten durchgeführt.

[0506] Die Pharmakokinetik von Ustekinumab war im Allgemeinen bei asiatischen und nicht-asiatischen Patienten mit Psoriasis und Colitis ulcerosa vergleichbar.

[0507] Bei Patienten mit Morbus Crohn und Colitis ulcerosa wurde die Variabilität der Ustekinumab-Clearance durch das Körpergewicht, den Serumalbuminspiegel, das Geschlecht und den Antikörperstatus gegen Ustekinumab beeinflusst, während das Körpergewicht die wichtigste Kovariate für das Verteilungsvolumen war. Bei Morbus Crohn wurde die Clearance außerdem durch das C-reaktive Protein, den TNF-Antagonisten-Versagensstatus und die Rasse (Asiaten gegenüber Nicht-Asiaten) beeinflusst. Die Auswirkungen dieser Kovariaten lagen innerhalb von ± 20 % des typischen oder Referenzwertes des jeweiligen PK-Parameters, so dass eine Dosisanpassung für diese Kovariaten nicht gerechtfertigt ist. Die gleichzeitige Anwendung von Immunmodulatoren hatte keinen signifikanten Einfluss auf die Disposition von Ustekinumab.

[0508] In der populationspharmakokinetischen Analyse gab es keine Hinweise auf einen Einfluss von Tabak oder Alkohol auf die Pharmakokinetik von Ustekinumab.

[0509] Die Serum-Ustekinumab-Konzentrationen bei pädiatrischen Psoriasis-Patienten im Alter von 12 bis 17 Jahren, die mit der empfohlenen gewichtsbasierten Dosis behandelt wurden, waren im Allgemeinen mit denen der erwachsenen Psoriasis-Population vergleichbar, die mit der Erwachsenendosis behandelt wurde, während die Serum-Ustekinumab-Konzentrationen bei pädiatrischen Psoriasis-Patienten, die mit der Hälfte der empfohlenen gewichtsbasierten Dosis behandelt wurden, im Allgemeinen niedriger waren als bei Erwachsenen.

Regulierung der CYP450-Enzyme

[0510] Die Auswirkungen von IL-12 oder IL-23 auf die Regulierung von CYP450-Enzymen wurden in einer Invitro-Studie mit menschlichen Hepatozyten untersucht. Dabei zeigte sich, dass IL-12 und/oder IL-23 in

einer Konzentration von 10 ng/ml die Aktivitäten menschlicher CYP450-Enzyme (CYP1A2, 2B6, 2C9, 2C19, 2D6 oder 3A4; siehe Abschnitt 4.5) nicht veränderten.

5.3 Präklinische Sicherheitsdaten

[0511] Nichtklinische Daten lassen auf der Grundlage von Studien zur Toxizität bei wiederholter Verabreichung sowie zur Entwicklungs- und Reproduktionstoxizität, einschließlich sicherheitspharmakologischer Bewertungen, keine besondere Gefahr (z.B. Organtoxizität) für den Menschen erkennen. In Studien zur Entwicklungs- und Reproduktionstoxizität an Cynomolgus-Affen wurden weder nachteilige Auswirkungen auf männliche Fertilitätsindizes noch Geburtsfehler oder Entwicklungstoxizität beobachtet. Bei der Verwendung eines analogen Antikörpers gegen IL-12/23 bei Mäusen wurden keine nachteiligen Auswirkungen auf die Fruchtbarkeitsindizes von Weibchen beobachtet.

[0512] Die Dosis in Tierstudien war bis zu 45-mal höher als die höchste äquivalente Dosis, die Psoriasis-Patienten verabreicht werden sollte, und führte bei Affen zu Serumspitzenkonzentrationen, die mehr als 100-mal höher waren als die beim Menschen beobachteten.

[0513] Karzinogenitätsstudien wurden mit Ustekinumab nicht durchgeführt, da es keine geeigneten Modelle für einen Antikörper gibt, der keine Kreuzreaktivität mit IL-12/23 p40 bei Nagetieren aufweist.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Verzeichnis der Hilfsstoffe

L-Histidin

L-Histidin-Monohydrochlorid-Monohydrat

Polysorbat 80

Saccharose

Wasser für Injektionen

6.2 Inkompatibilitäten

[0514] Da keine Verträglichkeitsstudien vorliegen, darf dieses Arzneimittel nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

6.3 Haltbarkeitsdauer

STELARA 45 mg Lösung zur Injektion
2 Jahre

STELARA 90 mg Lösung zur Injektion
2 Jahre

STELARA 45 mg Lösung zur Injektion in Fertigspritze
3 Jahre

STELARA 90 mg Lösung zur Injektion in Fertigspritze
3 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Lagerung

[0515] Im Kühlschrank aufbewahren (2°C - 8°C). Nicht einfrieren.

[0516] Bewahren Sie das Fläschchen oder die Fertigspritze im Umkarton auf, um sie vor Licht zu schützen.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

STELARA 45 mg Lösung zur Injektion

[0517] 0,5 ml Lösung in einem 2-ml-Glasfläschchen vom Typ I, das mit einem beschichteten Butylgummistopfen verschlossen ist.

STELARA 90 mg Lösung zur Injektion

[0518] 1 ml Lösung in einem 2-ml-Glasfläschchen vom Typ I, das mit einem beschichteten Butylgummistopfen verschlossen ist.

STELARA 45 mg Lösung zur Injektion in Fertigspritze

[0519] 0,5 ml Lösung in einer 1-ml-Glasspritze vom Typ I mit einer festen Edelstahlnadel und einer Nadelhülle, die trockenen Naturkautschuk (ein Derivat von Latex) enthält. Die Spritze ist mit einer passiven Schutzvorrichtung ausgestattet.

STELARA 90 mg Lösung zur Injektion in Fertigspritze

[0520] 1 ml Lösung in einer 1-ml-Glasspritze vom Typ I mit einer festen Edelstahlnadel und einer Nadelhülle, die trockenen Naturkautschuk (ein Derivat von Latex) enthält. Die Spritze ist mit einer passiven Schutzvorrichtung ausgestattet.

[0521] STELARA ist in einer Packung mit 1 Durchstechflasche oder einer Packung mit 1 Fertigspritze erhältlich.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Entsorgung und sonstige Handhabung

[0522] Die Lösung in der STELARA Durchstechflasche oder Fertigspritze sollte nicht geschüttelt werden. Die Lösung sollte vor der subkutanen Verabreichung visuell auf Partikel oder Verfärbungen untersucht werden. Die Lösung ist klar bis leicht opalisierend, farblos bis hellgelb und kann einige kleine durchscheinende oder weiße Proteinpartikel enthalten. Dieses Erscheinungsbild ist für eiweißhaltige Lösungen nicht ungewöhnlich. Das Arzneimittel darf nicht verwendet werden, wenn die Lösung verfärbt oder trübe ist oder wenn Fremdpartikel vorhanden sind. Vor der Verabreichung sollte STELARA auf Raumtemperatur gebracht werden (etwa eine halbe Stunde). Eine ausführliche Gebrauchsanweisung ist in der Packungsbeilage enthalten.

[0523] STELARA enthält keine Konservierungsstoffe; daher sollten unbenutzte Arzneimittelreste in der Ampulle und der Spritze nicht verwendet werden. STELARA wird als sterile Einwegampulle oder vorgefüllte Einwegspritze geliefert. Spritze, Nadel und Fläschchen dürfen nicht wiederverwendet werden. Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den örtlichen Vorschriften zu entsorgen.

7. ZULASSUNGSINHABER

Janssen-Cilag International NV

Turnhoutseweg 30

2340 Beerse

Belgien

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

STELARA 45 mg Lösung zur Injektion
EU/1/08/494/001

STELARA 90 mg Lösung zur Injektion
EU/1/08/494/002

STELARA 45 mg Lösung zur Injektion in Fertigspritze
EU/1/08/494/003

STELARA 90 mg Lösung zur Injektion in Fertigspritze
EU/1/08/494/004

9. DATUM DER ERSTZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der ersten Genehmigung: 16. Januar 2009

Datum der letzten Erneuerung: 19. September 2013

10. DATUM DER ÜBERARBEITUNG DES TEXTES

[0524] Ausführliche Informationen über dieses Arzneimittel sind auf der Website der Europäischen Arzneimittel-Agentur http:// www.ema.europa.eu/ zu finden.

Es folgt ein Sequenzprotokoll als elektronisches Dokument. Dieses kann sowohl in DEPATISnet als auch im DPMAregister aufgerufen werden.

ZITATE ENTHALTEN IN DER BESCHREIBUNG

Diese Liste der vom Anmelder aufgeführten Dokumente wurde automatisiert erzeugt und ist ausschließlich zur besseren Information des Lesers aufgenommen. Die Liste ist nicht Bestandteil der deutschen Patent- bzw. Gebrauchsmusteranmeldung. Das DPMA übernimmt keinerlei Haftung für etwaige Fehler oder Auslassungen.

Zitierte Patentliteratur

- EP 368684 A [0056]
- WO 92001047 A [0056, 0064]
- WO 93006213 A [0056, 0064]
- WO 93011236 A [0056]
- WO 92020791 A [0056]
- WO 93019172 A [0056]
- US 5962255 A [0056]
- WO 95001438 A [0056]
- WO 95015388 A [0056]
- WO 98001757 A [0056]
- WO 9014443 A [0056, 0064]
- WO 9014424 A [0056, 0064]
- WO 9014430 A [0056, 0064]
- WO 94018219 A [0056, 0064]
- WO 9218619 A [0056]
- WO 9607754 A [0056]
- WO 9613583 A [0056]
- WO 9708320 A [0056]
- WO 9516027 A [0056]
- WO 8806630 A [0056]
- WO 903809 A [0056]
- US 4704692 A [0056, 0076]
- WO 91017271 A [0056]
- WO 8906283 A [0056]
- EP 371998 A [0056]
- EP 550400 A [0056]
- EP 229046 A [0056]
- WO 92006204 A [0056]
- US 5723323 A [0056, 0064]
- US 5763192 A [0056, 0064]
- US 5814476 A [0056, 0064]
- US 5817483 A [0056, 0064]
- US 5824514 A [0056, 0064]
- US 5976862 A [0056, 0064]
- WO 8605803 A [0056]
- EP 590689 A [0056]
- US 5627052 A [0056]
- US 5766886 A [0064]
- US 5714352 A [0064]
- US 6204023 B [0064]
- US 6180370 B [0064]
- US 5693762 A [0064]
- US 5530101 A [0064]
- US 5585089 A [0064]
- US 5225539 A [0064]
- US 4816567 A [0064]
- WO 99006834 A [0064]
- WO 97020032 A [0064]
- WO 92011272 A [0064]
- WO 92003461 A [0064]
- WO 90005144 A [0064]
- EP 229246 A [0064]
- WO 0042072 A [0065]
- WO 9954342 A [0072]
- WO 03011878 A [0072]
- WO 20030003097 A1 [0072]
- US 5770428 A [0074]
- US 5569825 A [0074]
- US 5545806 A [0074]
- US 5625126 A [0074]
- US 5625825 A [0074]
- US 5633425 A [0074]
- US 5661016 A [0074]
- US 5789650 A [0074]
- WO 9850433 A [0074]
- WO 9824893 A [0074]
- WO 9824884 A [0074]
- WO 9713852 A [0074]
- WO 9425585 A [0074]
- WO 9634096 A [0074]
- EP 0463151 B1 [0074]
- EP 0710719 A1 [0074]
- US 5545807 A [0074]
- WO 9004036 A [0074]
- EP 0438474 B1 [0074]
- EP 0814259 A2 [0074]
- GB 2272440 A [0074]
- US 9117271 B [0075]
- US 9118980 B [0075]
- US 9119818 B [0075]
- US 9308278 B [0075]
- US 9205258 B [0076]
- US 9214843 B [0076]
- US 9619256 B [0076]
- US 5658754 A [0076]
- US 5643768 A [0076]
- US 4939666 A [0076]
- US 4946778 A [0076]
- US 5260203 A [0076]
- US 5455030 A [0076]
- US 5518889 A [0076]
- US 5534621 A [0076]
- US 5656730 A [0076]
- US 5763733 A [0076]
- US 5767260 A [0076]
- US 5856456 A [0076]
- US 5223409 A [0076]
- US 5403484 A [0076]
- US 5571698 A [0076]
- US 5837500 A [0076]
- US 5427908 A [0076]
- US 5580717 A [0076]
- US 5885793 A [0076]
- US 5750373 A [0076]
- US 5618920 A [0076]
- US 5595898 A [0076]

- US 5576195 A [0076]
- WO 5698435 A [0076]
- US 5693493 A [0076]
- US 5698417 A [0076]
- US 5827690 A [0077]
- US 5849992 A [0077]
- US 4873316 A [0077]
- US 5994616 A [0077]
- US 5565362 A [0077]
- US 5304489 A [0077]
- US 4399216 A [0084]
- US 4634665 A [0084]
- US 4656134 A [0084]
- US 4956288 A [0084]
- US 5149636 A [0084]
- US 5179017 A [0084]
- US 5122464 A [0084]
- US 5770359 A [0084]
- US 5827739 A [0084]
- US 5580734 A [0086]
- US 5641670 A [0086]
- US 5733746 A [0086]
- US 5733761 A [0086]
- US 5168062 A [0088]
- US 5385839 A [0088]
- US 5266491 A [0088]
- US 6914128 B [0099]
- US 7247711 B [0099]
- US 7700739 B [0099]
- WO 9216221 A [0116]
- US 4589330 A [0153]
- US 4818542 A [0153]
- US 6019968 A [0154]
- WO 9916419 A [0154]
- US 5851198 A [0168]
- US 5839446 A [0168]
- WO 9853847 A [0169]
- US 4309989 A [0169]
- US 4767402 A [0169]
- EP 108494005 A [0345]
- EP 108494001 A [0523]
- EP 108494002 A [0523]
- EP 1/08/494/003 [0523]
- EP 108494004 A [0523]

Zitierte Nicht-Patentliteratur

- Baumgart und Sandborn, J Clin Invest. 98:1010-1020 (1996 [0002]
- Danese und Fiocchi, N Engl J Med. 365: 1715-1725 (2011 [0002]
- Tally et al., Am J Gastroenterol. 106 Suppl 1 S2-S25 (2011 [0002]
- Loftus, Gastroenterology. 126(6):1504-1517 (2004 [0002]
- Loftus, Gastoenterol Clin N Am.31:1-20 (2002 [0002]
- Geremia et al., Autoimmun Rev. 13:3-10 (2014 [0002]
- Geremia et al., Autoimmune Rev. 2014; 13:3-10 [0002]
- Neurath, Nat Rev Immunol. 14(5):329-42 (2014 [0002]
- Ahern et al., Immunity. 33(2):279-288 (2010 [0003]
- Uhlig et al., Immunity. 25:309 318 (2006 [0003]
- Yen et al., J Clin Invest. 116(5):1310-1316 (2006 [0003]
- Berg et al., J Clin Invest. 98: 1010-1020 (1996 [0003]
- Davidson et al., J Immunol. 161:3143-3149 (1998 [0003]
- Neurath et al., J Exp Med. 182(5): 1281-1290 (1995 [0003]
- Anderson et al., Nat Genet. 43(3):246-252 (2011 [0003]
- Brant et al., Clin Gastroenterol Hepatol. 11(1): 22-26 (2013 [0003]
- Yu et al., World J Gastroenterol. 19 (17):2638-2649 (2013 [0003]
- Colombel et al., Gastroenterology. 132:52-65 (2007 [0004]
- Hanauer et al., Lancet. 359:1541-1549 (2002 [0004]
- Sandborn et al., N Engl J Med. 369:711-721 (2013 [0004]
- Sandborn et al., Gastroenterology. 142:257-265 (2012 [0004]
- Feagan et al., N Engl J Med. 369:699 710 (2013 [0004]
- Sandborn et al., Gastroenterology. 135 (4):1130-1141 (2008 [0005]
- Ochsenkühn (2018) Journal of Crohn's and Colitis 12(1):s485 [0008]
- Elliott et al., Lancet 344:1125-1127 (1994 [0045]
- Travis et al., Gut. 61:535-542 (2012 [0047]
- Lewis und Heaton, Scand J Gastroenterol. 32 (9):920-924 (1997 [0047]
- Ausubel u. a., Hrsg., Current Protocols in Molecular Biology, John Wiley & Sons, Inc., NY, NY (1987-2001 [0052]
- Sambrook u. a., Molecular Cloning: A Laboratory Manual, 2nd Edition, Cold Spring Harbor, NY (1989 [0052]
- Harlow und Lane, Antibodies, a Laboratory Manual, Cold Spring Harbor, NY (1989 [0052]
- Colligan, et al., eds., Current Protocols in Immunology, John Wiley & Sons, Inc., NY (1994-2001 [0052]
- Colligan et al., Current Protocols in Protein Science, John Wiley & Sons, NY, NY, (1997-2001 [0052]
- SCID-Mäuse, Nguyen et al., Microbiol. Immunol. 41:901-907 (1997 [0056]
- Sandhu et al., Crit. Rev. Biotechnol. 16:95-118 (1996 [0056]
- Eren et al., Immunol. 93:154-161 (1998 [0056]

- Hanes et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 94:4937-4942 (Can 1997 [0056]
- Hanes et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 95:14130-14135 (Nov. 1998 [0056]
- Wen et al., J. Immunol. 17:887-892 (1987 [0056]
- Babcook et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA 93:7843-7848 (1996 [0056]
- Powell et al., Biotechnol. 8:333-337 (1990 [0056]
- One Cell Systems, Cambridge, MA; Gray et al., J. Imm. Meth. 182:155-163 (1995 [0056]
- Kenny et al., Bio/Technol. 13:787-790 (1995 [0056]
- Steenbakkers et al., Molec. Biol. Reports 19: 125-134 (1994 [0056]
- Jonak et al., Progress Biotech, Vol. 5, In Vitro Immunization in Hybridoma Technology, Borrebaeck, ed., Elsevier Science Publishers B.V., Amsterdam, Niederlande (1988 [0056]
- www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi; www.ncbi.nih.gov/igblast [0058]
- www.atcc.org/phage/hdb.html; www.mrc-cpe.cam.ac.uk/ALIGNMENTS. php [0058]
- www.kabatdatabase.com/top.html; ftp.ncbi.nih.gov/repository/kabat; www.sci-iquest.com [0058]
- www.abcam.com; www.antibodyresource.com/onlinecomp.html [0058]
- www.public.iastate.edu/~pedro/research_tools.htm [0058]
- www.whfreeman.com/immunology/CH05/kuby05.html [0058]
- www.hhmi.org/grants/lectures/1996/vlab; www.path.cam.ac.uk/~mrc7/mikeimages.html; mcb.harvard.edu/BioLinks/Immunologie.html; www.immunologylink.com; pathbox.wustl.edu/-hcenter/index.html; www.appliedbiosys-stems.com [0058]
- www.nal.usda.gov/awic/pubs/antibody; www.m.ehime-u.ac.jp/~yasuhito/Elisa.html [0058]
- www.biodesign.com; www.cancerresearchu-uk.org; www.biotech.ufl.edu; www.isac-net.org [0058]
- baserv.uci.kun.nl/~jraats/links1.html; www.reca-ab.uni-hd.de/immuno.bme.nwu.edu; www.mrc-cpe.cam.ac.uk; www.ibt.unam.mx/vir//_mice.html; http://www.bioinf.org.uk/abs; antibody.bath.ac.uk; www.unizh.ch; www.cryst.bbk.ac.uk/-ubcg07s [0058]
- wwwnimr.mrc.ac.uk/CC/ccaewg/ccaewg.html [0058]
- www.path.cam.ac.uk/-mrc7/humanisierung/TAHHP.html [0058]
- www.ibt.unam.mx/vir/structure/stat_aim.html; www.biosci.missouri.edu/smithgp/index.html [0058]
- Kabat et al., Sequences of Proteins of Immunological Interest, U.S. Dept. Health (1983 [0058]
- Jones et al., Nature 321:522 (1986 [0064]
- Riechmann et al., Nature 332:323 (1988 [0064]
- Verhoeyen et al., Science 239:1534 (1988 [0064]
- Sims et al., J. Immunol. 151: 2296 (1993 [0064]
- Chothia und Lesk, J. Mol. Biol. 196:901 (1987 [0064]
- Carter et al., Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 89:4285 (1992 [0064]
- Presta et al., J. Immunol. 151:2623 (1993 [0064]
- J. Biol. Chem. 276:6591-6604 [0069]
- Umanaet al. in Nature Biotechnology, 17:176-180, Feb. 1999 [0072]
- Lonberg et al. Nature 368:856-859 (1994 [0074]
- Taylor et al., Int. Immunol. 6(4)579-591 (1994 [0074]
- Green et al, Nature Genetics 7:13-21 (1994 [0074]
- Mendez et al., Nature Genetics 15:146-156 (1997 [0074]
- Taylor et al., Nucleic Acids Research 20 (23):6287-6295 (1992 [0074]
- Tuaillon et al, Proc Natl Acad Sci USA 90(8) 3720-3724 (1993 [0074]
- Lonberg et al., Int Rev Immunol 13(1):65-93 (1995 [0074]
- Fishwald et al., Nat Biotechnol 14(7):845-851 (1996 [0074]
- Cramer et al., Curr. Top. Microbol. Immunol. 240:95-118 (1999 [0078]
- Hood et al., Adv. Exp. Med. Biol. 464:127-147 (1999 [0078]
- Conrad et al., Plant Mol. Biol. 38:101-109 (1998 [0078]
- Fischer et al., Biotechnol. Appl. Biochem. 30:99-108 (Okt., 1999 [0078]
- Ma et al., Trends Biotechnol. 13:522-7 (1995 [0078]
- Ma et al., Plant Physiol. 109:341-6 (1995 [0078]
- Whitelam et al., Biochem. Soc. Trans. 22:940-944 (1994 [0078]
- Berzofsky, et al., „Antibody-Antigen Interactions," In Fundamental Immunology, Paul, W. E., Ed., Raven Press: New York, NY (1984 [0080]
- Kuby, Janis Immunology, W. H. Freeman and Company: New York, NY (1992 [0080]
- Sprague, et al., J. Virol. 45:773-781 (1983 [0089]
- Colligan, Current Protocols in Immunology, oder Current Protocols in Protein Science, John Wiley & Sons, NY, NY, (1997-2001), z.B. Kapitel 1, 4, 6, 8, 9, 10 [0090]
- Katsube, Y., et al., Int J Mol. Med, 1(5):863-868 (1998 [0101]
- Cunningham und Wells, Science 244:1081-1085 (1989 [0104]
- Smith, et al., J. Mol. Biol. 224:899-904 (1992 [0104]

- Vos, et al., Science 255:306-312 (1992 [0104]
- Computational Molecular Biology, Lesk, A. M., Hrsg., Oxford University Press, New York, 1988 [0108]
- Biocomputing:Informatics and Genome Projects, Smith, D. W., Hrsg., Academic Press, New York, 1993 [0108]
- Computer Analysis of Sequence Data, Part I, Griffin, A. M., und Griffin, H. G., Hrsg., Humana Press, New Jersey, 1994 [0108]
- Sequence Analysis in Molecular Biology, von Heinje, G., Academic Press, 1987 [0108]
- Sequence Analysis Primer, Gribskov, M. und Devereux, J., Hrsg., M Stockton Press, New York, 1991 [0108]
- Carillo, H., und Lipman, D., Siam J. Applied Math. 48:1073 (1988 [0108]
- Devereux, J., et al., Nucleic Acids Research 12 (1): 387 (1984 [0109]
- Atschul, S. F. et al., J. Molec. Biol. 215:403-410 (1990 [0109]
- BLAST Manual, Altschul, S., et al., NCBINLM NIH Bethesda, Md. 20894 [0109]
- Altschul, S., et al., J. Mol. Biol. 215:403-410 (1990 [0109]
- Fisch et al., Bioconjugate Chem., 3: 147-153 (1992 [0117]
- Werlen et al., Bioconjugate Chem., 5:411-417 (1994 [0117]
- Kumaran et al., Protein Sci. 6(10):2233-2241 (1997 [0117]
- Itoh et al., Bioorg. Chem., 24(1): 59-68 (1996 [0117]
- Capellas et al., Biotechnol. Bioeng., 56 (4):456-463 (1997 [0117]
- Hermanson, G. T., Bioconjugate Techniques, Academic Press: San Diego, CA (1996 [0117]
- Nursing 2001 Handbook of Drugs, 21st edition, Springhouse Corp., Springhouse, PA, 2001 [0119]
- Health Professional's Drug Guide 2001, ed., Shannon, Wilson, Stang, Prentice-Hall, Inc, Upper Saddle River, NJ; Pharmcotherapy Handbook, Wells et al., ed., Appleton & Lange, Stamford, CT [0119]
- Wells et al. (Hrsg.), Pharmacotherapy Handbook, 2nd Edition, Appleton and Lange, Stamford, CT (2000 [0124, 0157]
- PDR Pharmacopoeia, Tarascon Pocket Pharmacopoeia 2000, Deluxe Edition, Tarascon Publishing, Loma Linda, CA (2000 [0124, 0157]
- Gennaro, Ed., Remington's Pharmaceutical Sciences, 18th Edition, Mack Publishing Co. (Easton, PA) 1990 [0125]
- Remington: The Science & Practice of Pharmacy“, 19. Auflage, Williams & Williams, (1995 [0130]
- Physician's Desk Reference", 52. Auflage, Medical Economics, Montvale, NJ (1998 [0130]
- Franklin Lakes, NJ, www.bectondickennson.com), Disetronic (Burgdorf, Schweiz, www.disetronic.com; Bioject, Portland, Oregon (www.bioject.com [0144]
- Nursing 2001 Handbook of Drugs, 21st edition, Springhouse Corp, Springhouse, PA, 2001 [0157]
- Health Professional's Drug Guide 2001, Hrsg., Shann [0157]
- Junginger, et al. In „Drug Permeation Enhancement;“ Hsieh, D. S., Eds., pp. 59-90 (Marcel Dekker, Inc. New York 1994 [0169]
- http://www.ema.europa.eu [0346, 0524]

Schutzansprüche

1. Anti-IL-12/IL-23p40-Antikörper zur Verwendung in einem Verfahren zur Behandlung von mäßig bis stark aktiver Colitis ulcerosa (UC) bei einem menschlichen Subjekt, das dessen bedarf, wobei der Antikörper eine Schwerkette-Variabelregion der Aminosäuresequenz von SEQ ID NO: 7 und eine Leichtkette-Variabelregion der Aminosäuresequenz von SEQ ID NO: 8 umfasst, wobei das Verfahren umfasst:
a. intravenöses Verabreichen des Antikörpers in einer ersten pharmazeutischen Zusammensetzung an das Subjekt in Woche 0 der Behandlung in einer Dosierung von 260 mg für Subjekte mit einem Körpergewicht ≥35 kg und ≤55 kg, 390 mg für Subjekte mit einem Körpergewicht >55 kg und ≤85 kg und 520 mg für Subjekte mit einem Körpergewicht >85 kg und
b. subkutanes Verabreichen des Antikörpers in einer zweiten pharmazeutischen Zusammensetzung an das Subjekt in einer Dosierung von 90 mg pro Verabreichung in Woche 8 der Behandlung und in einer Erhaltungsdosis alle 8 Wochen oder alle 12 Wochen nach der Behandlung in Woche 8, wobei sich das Subjekt mindestens 44 Wochen nach Woche 0 in Corticosteroid-freier klinischer Remission befindet.

2. Antikörper zur Verwendung nach Anspruch 1, wobei der Antikörper ein menschlicher IgG-Antikörper ist.

3. Antikörper zur Verwendung nach Anspruch 1, wobei der Antikörper ein vollständig menschlicher monoklonaler IgG1κ-Antikörper ist.

4. Antikörper zur Verwendung nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei der Antikörper eine Schwerkette der Aminosäuresequenz von SEQ ID NO: 10 und eine Leichtkette der Aminosäuresequenz von SEQ ID NO: 11 umfasst.

5. Antikörper zur Verwendung nach Anspruch 1, wobei es sich bei dem Antikörper um Ustekinumab handelt.

6. Antikörper zur Verwendung nach einem der Ansprüche 1-5, wobei die Erhaltungstherapie das subkutane Verabreichen des Anti-IL-12/IL-23p40-Antikörpers an das Subjekt in einer Dosierung von 90 mg pro Verabreichung einmal alle 8 Wochen oder einmal alle 12 Wochen umfasst, und wobei die Erhaltungstherapie für 44 Wochen bereitgestellt wird.

7. Antikörper zur Verwendung nach einem der Ansprüche 1-6, wobei:
a. die erste pharmazeutische Zusammensetzung ferner eine Lösung umfasst, die 10 mM L-Histidin, 8,5 % (w/v) Saccharose, 0,04 % (w/v) Polysorbat 80, 0,4 mg/ml L-Methionin und 20 µg/ml EDTA-Dinatriumsalz, Dihydrat, bei pH 6,0 umfasst; oder
b. die zweite pharmazeutische Zusammensetzung ferner eine Lösung umfasst, die 6,7 mM L-Histidin, 7,6 % (w/v) Saccharose, 0,004 % (w/v) Polysorbat 80 bei pH 6,0 umfasst.

8. Antikörper zur Verwendung nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei das Subjekt im Ansprechen auf die Behandlung mit dem Antikörper ist und:
a. identifiziert wird als eine endoskopische Heilung aufweisend, die mindestens 44 Wochen nach Woche 0 anhält; und/oder
b. identifiziert wird als ein klinisches Ansprechen erreichend, basierend auf dem Mayo-Endoskopie-Subscore, das mindestens 44 Wochen nach Woche 0 anhält; und/oder
c. identifiziert wird als eine Änderung im Punktwert des Fragebogens zu entzündlicher Darmerkrankung („Inflammatory Bowel Disease Questionnaire“ (IBDQ)-Score) gegenüber dem Ausgangswert aufweisend, die mindestens 44 Wochen nach Woche 0 anhält; und/oder
d. identifiziert wird als eine Schleimhautheilung aufweisend, die mindestens 44 Wochen nach Woche 0 anhält; und/oder
e. identifiziert wird als eine Abnahme des Mayo-Scores gegenüber dem Ausgangswert aufweisend, die mindestens 44 Wochen nach Woche 0 anhält; und/oder
f. identifiziert wird als eine Normalisierung von einem oder mehreren Biomarkern, ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus C-reaktivem Protein, fäkalem Lactoferrin und fäkalem Calprotectin, aufweisend, die mindestens 44 Wochen nach Woche 0 anhält; und/oder
g. im klinischen Ansprechen ist, wie bestimmt durch eine Abnahme des Mayo-Scores gegenüber dem Ausgangswert um ≥30 % und ≥3 Punkte und eine Abnahme des Rektalblutungs-Subscores um ≥1 Punkte gegenüber dem Ausgangswert oder einen Rektalblutungs-Subscore von 0 oder 1, was mindestens 44 Wochen nach Woche 0 anhält.

9. Antikörper zur Verwendung nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei das Subjekt im Ansprechen auf die Behandlung mit dem Antikörper ist und basierend auf mindestens einer von der globalen Definition und der US-Definition bis Woche 16, vorzugsweise bis Woche 8, stärker bevorzugt bis Woche 2 der Behandlung als eine klinische Remission aufweisend identifiziert wird, und die klinische Remission mindestens 44 Wochen nach Woche 0 anhält.

10. Antikörper zur Verwendung nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei das Subjekt im Ansprechen auf die Behandlung mit dem Antikörper ist und als eine statistisch signifikante Verbesserung der Krankheitsaktivität aufweisend identifiziert wird, wie durch einen „Ulcerative Colitis Endoscopic Index of Severity (UCEIS)“-Score von ≤4 bis Woche 8 der Behandlung mit dem Antikörper bestimmt wird.

11. Antikörper zur Verwendung nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei das Subjekt zuvor auf mindestens eine Therapie, ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus: einem Anti-TNF, Vedolizumab, Corticosteroiden, Azathioprin (AZA) und 6-Mercaptopurin (6 MP), nicht angesprochen oder diese nicht vertragen hatte, oder wobei das Subjekt eine Corticosteroidabhängigkeit gezeigt hatte.

12. Antikörper zur Verwendung nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei das Subjekt:
a. identifiziert wird als eine klinische Remission aufweisend, basierend auf mindestens einer der folgenden:
i. der globalen Definition, wobei die globale Definition die globale Definition einer klinischen Remission mit Mayo-Score ≤2 Punkten ohne individuellen Subscore >1 ist; und
ii. der US-Definition, wobei die US-Definition die US-Definition einer klinischen Remission mit einer absoluten Stuhlzahl ≤3, einem Rektalblutungs-Subscore von 0 und einem Mayo-Endoskopie-Subscore von 0 oder 1 ist; und/oder
b. identifiziert wird als eine endoskopische Heilung aufweisend, wobei optional das Subjekt identifiziert wird als eine endoskopische Heilung mit einem Mayo-Endoskopie-Subscore von 0 oder 1 aufweisend; und/oder
c. identifiziert wird als ein klinisches Ansprechen erreichend, basierend auf dem Mayo-Endoskopie-Subscore; und/oder
d. identifiziert wird als eine Änderung im „Inflammatory Bowel Disease Questionnaire“ (IBDQ)-Score gegenüber dem Ausgangswert aufweisend; und/oder
e. identifiziert wird als eine Schleimhautheilung aufweisend; und/oder
f. identifiziert wird als eine Abnahme des Mayo-Scores gegenüber dem Ausgangswert aufweisend; und/oder
g. identifiziert wird als eine Normalisierung von einem oder mehreren Biomarkern, ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus C-reaktivem Protein, fäkalem Lactoferrin und fäkalem Calprotectin, aufweisend; und/oder
h. im klinischen Ansprechen ist, wie bestimmt durch eine Abnahme des Mayo-Scores gegenüber dem Ausgangswert um ≥30 % und ≥3 Punkte und eine Abnahme des Rektalblutungs-Subscores um ≥ 1 Punkte gegenüber dem Ausgangswert oder einen Rektalblutungs-Subscore von 0 oder 1;
optional bis Woche 16, vorzugsweise bis Woche 8, stärker bevorzugt bis Woche 2 der Behandlung.

13. Antikörper zur Verwendung nach Anspruch 11 oder Anspruch 12, wobei das Subjekt bis Woche 8 nicht auf die Behandlung mit dem Antikörper anspricht und bis Woche 16 der Behandlung auf die Behandlung anspricht.

Es folgt eine Seite Zeichnungen

Anhängende Zeichnungen

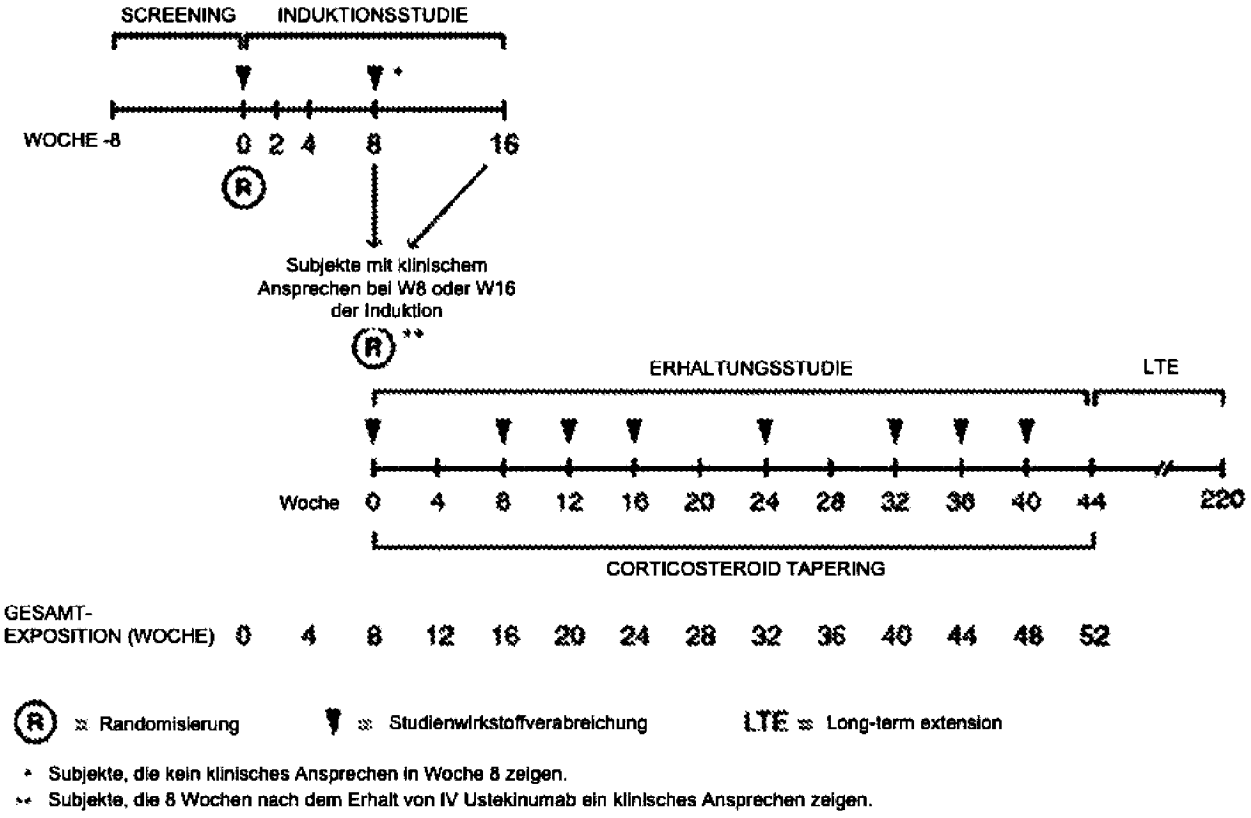


FIG. 1