(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2024-0070634
(43) 공개일자 2024년05월21일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
G01N 33/68 (2006.01) *A61P 17/00* (2006.01)
A61P 37/00 (2006.01)
(52) CPC특허분류
G01N 33/6893 (2013.01)
A61P 17/00 (2018.01)
(21) 출원번호 10-2024-7013861
(22) 출원일자(국제) 2022년09월29일
심사청구일자 없음
(85) 번역문제출일자 2024년04월25일
(86) 국제출원번호 PCT/US2022/045187
(87) 국제공개번호 WO 2023/055901
국제공개일자 2023년04월06일
(30) 우선권주장
63/250,735 2021년09월30일 미국(US)
(뒷면에 계속)

(71) 출원인
브리스톨-마이어스 스퀴브 컴퍼니
미국, 뉴저지 08543-4000, 프린스톤, 루트 206 앤드 프로빈스 라인 로드
(72) 발명자
후, 엔화
미국 08543 뉴저지 프린스톤 루트 206 앤드 프로빈스 라인 로드 브리스톨-마이어스 스퀴브 컴퍼니 내
가오, 루
미국 08543 뉴저지 프린스톤 루트 206 앤드 프로빈스 라인 로드 브리스톨-마이어스 스퀴브 컴퍼니 내
(뒷면에 계속)
(74) 대리인
양영준, 이귀동

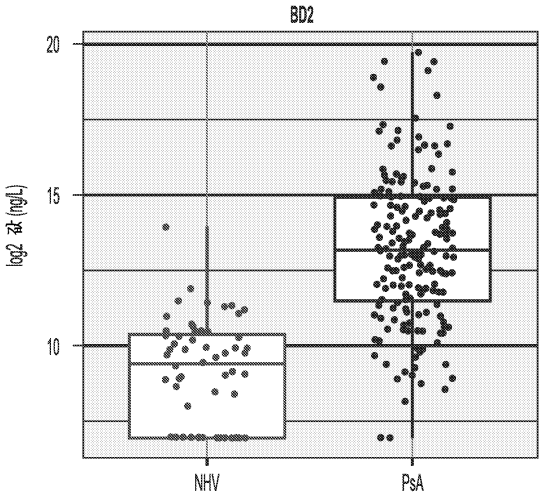
전체 청구항 수 : 총 38 항

(54) 발명의 명칭 **TYK2 억제제에 대한 반응성을 결정하는 방법**

(57) 요 약

대상체에서 건선성 관절염을 치료하는 방법으로서, 대상체에게 TYK2 억제제 (예를 들어, 듀크라바시티닙)를 투여하는 것을 포함하는 방법이 개시되며, 상기 방법은 TYK2 억제제를 투여하기 전에 또는 투여하는 동안 조기에 대상체가 혈액 (예를 들어, 혈장 또는 혈청)에서 특정한 단백질의 특정 수준을 나타내는지 여부에 따라 좌우된다. TYK2 억제제에 의한 치료를 위해 건선성 관절염을 앓고 있는 대상체를 선택하는 방법으로서, 여기서 대상체는 TYK2 억제제에 의한 치료 전에 혈액 중 하나 이상의 단백질의 수준을 기반으로 하여 선택되는 것인 방법이 또한 개시된다.

대 표 도 - 도1a



(52) CPC특허분류
A61P 37/00 (2018.01)
G01N 33/6869 (2013.01)
G01N 2333/4721 (2013.01)
G01N 2800/102 (2013.01)
G01N 2800/52 (2021.08)

(72) 발명자
캐트렛, 이안 맥쿼리
미국 08543 뉴저지 프린스톤 루트 206 앤드 프로빈스 라인 로드 브리스톨-마이어스 스퀩 컴퍼니 내
궈, 시앙
미국 20854 메릴랜드 포토맥 포스토크 로드 8302

(30) 우선권주장
63/257,407 2021년10월19일 미국(US)
63/330,308 2022년04월12일 미국(US)

명 세 서

청구범위

청구항 1

하기를 포함하는, TYK2 억제제에 의한 치료를 위해 건선성 관절염 환자를 선택하는 방법:

(a) 건선성 관절염을 가진 환자로부터의 혈액 샘플에서 하나 이상의 단백질의 수준을 측정하는 것, 여기서 하나 이상의 단백질은 β-디펜신 2, IL-19, 및 IL-17A로부터 선택됨;

(b) (a)에서 측정된 단백질의 각각의 수준에 대해, 상기 수준을 단백질에 대한 역치 수준과 비교하는 것; 및

(c) 하나 이상의 단백질 중 적어도 하나에 대해 (a)에서 측정된 단백질의 수준이 해당 단백질에 대한 역치 수준보다 큰 경우, TYK2 억제제에 의한 치료를 위해 환자를 선택하는 것.

청구항 2

제1항에 있어서, 하나 이상의 단백질이 β-디펜신 2를 포함하는 것인 방법.

청구항 3

제1항 또는 제2항에 있어서, 하나 이상의 단백질이 IL-19를 포함하는 것인 방법.

청구항 4

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서, 하나 이상의 단백질이 IL-17A를 포함하는 것인 방법.

청구항 5

제1항 내지 제4항 중 어느 한 항에 있어서, 혈액 샘플이 혈청 샘플 또는 혈장 샘플인 방법.

청구항 6

제1항 내지 제5항 중 어느 한 항에 있어서, (d) 환자가 (c)에서 치료를 위해 선택되는 경우, 환자에게 TYK2 억제제를 투여하는 것을 추가로 포함하는 방법.

청구항 7

제1항 내지 제6항 중 어느 한 항에 있어서, TYK2 억제제가 듀크라바시티닙인 방법.

청구항 8

하기를 포함하는, TYK2 억제제에 의한 치료를 위해 건선성 관절염을 가진 인간 대상체를 선택하는 방법:

(a) β-디펜신 2, IL-19, 및 IL-17A로부터 선택된 2가지 이상의 단백질 각각에 대해, 인간 대상체의 혈액에서의 단백질 수준을 단백질에 대한 역치 수준과 비교하는 것; 및

(b) 2가지 이상의 단백질 각각에 대해, 인간 대상체의 혈액에서의 단백질 수준이 단백질에 대한 역치 수준보다 큰 경우, TYK2 억제제에 의한 치료를 위해 인간 대상체를 선택하는 것.

청구항 9

제8항에 있어서, 2가지 이상의 단백질이 β-디펜신 2 및 IL-19를 포함하는 것인 방법.

청구항 10

제8항에 있어서, 2가지 이상의 단백질이 β-디펜신 2 및 IL-17A를 포함하는 것인 방법.

청구항 11

제8항에 있어서, 2가지 이상의 단백질이 IL-19 및 IL-17A를 포함하는 것인 방법.

청구항 12

제8항에 있어서, 2가지 이상의 단백질이 β-디펜신 2, IL-19, 및 IL-17A를 포함하는 것인 방법.

청구항 13

제8항 내지 제12항 중 어느 한 항에 있어서, TYK2 억제제가 듀크라바시티닙인 방법.

청구항 14

제8항 내지 제13항 중 어느 한 항에 있어서, 인간 대상체가 TYK2 억제제에 의한 치료를 위해 선택되는 경우, 인간 대상체에게 TYK2 억제제를 투여하는 것을 추가로 포함하는 방법.

청구항 15

하기를 포함하는, 인간 대상체에서 건선성 관절염을 치료하는 방법:

(a) 인간 대상체로부터의 혈액 샘플에서 하나 이상의 단백질의 수준을 측정하는 것, 여기서 하나 이상의 단백질은 β-디펜신 2, IL-19, 및 IL-17A로부터 선택됨;

(b) (a)에서 측정된 단백질의 각각의 수준에 대해, 상기 수준을 단백질에 대한 역치 수준과 비교하는 것; 및

(c) 하나 이상의 단백질 중 적어도 하나에 대해 (a)에서 측정된 단백질의 수준이 해당 단백질에 대한 역치 수준보다 큰 경우, 인간 대상체에게 TYK2 억제제를 투여하는 것.

청구항 16

제15항에 있어서, 하나 이상의 단백질이 β-디펜신 2를 포함하는 것인 방법.

청구항 17

제15항 또는 제16항에 있어서, 하나 이상의 단백질이 IL-19를 포함하는 것인 방법.

청구항 18

제15항 내지 제17항 중 어느 한 항에 있어서, 하나 이상의 단백질이 IL-17A를 포함하는 것인 방법.

청구항 19

제15항 내지 제18항 중 어느 한 항에 있어서, 혈액 샘플이 혈청 샘플 또는 혈장 샘플인 방법.

청구항 20

제15항 내지 제19항 중 어느 한 항에 있어서, TYK2 억제제가 듀크라바시티닙인 방법.

청구항 21

제15항 내지 제19항 중 어느 한 항에 있어서, 인간 대상체에게 TYK2 억제제를 투여하는 것이 인간 대상체에게 듀크라바시티닙을 1일당 6 ㎎ 이상의 용량으로 투여하는 것을 포함하는 것인 방법.

청구항 22

제15항 내지 제19항 중 어느 한 항에 있어서, 인간 대상체에게 TYK2 억제제를 투여하는 것이 인간 대상체에게 듀크라바시티닙을 1일당 12 ㎎ 이상의 용량으로 투여하는 것을 포함하는 것인 방법.

청구항 23

건선성 관절염을 가진 인간 대상체를 치료하는 방법으로서, 역치 수준보다 높은 혈액 중 하나 이상의 단백질의 수준을 가진 것으로서 건선성 관절염을 가진 인간 대상체를 식별하는 것, 여기서 하나 이상의 단백질은 β-디펜신 2, IL-19, 및 IL-17A로부터 선택되고, 여기서 각각의 상기 단백질은 그 자신의 역치 수준과 연관되어 있는 것임; 및 후속적으로 인간 대상체에게 TYK2 억제제를 투여하는 것을 포함하는 방법.

청구항 24

제23항에 있어서, TYK2 억제제가 듀크라바시티닙인 방법.

청구항 25

건선성 관절염을 가진 환자에게 TYK2 억제제 요법을 투여하는 것을 포함하는 방법으로서, 여기서 TYK2 억제제 요법을 투여하기 전에, 환자는 하기 중 하나 이상을 갖는 것으로서 식별되는 것인 방법:

β-디펜신 2 역치 수준보다 높은 혈액 중 β-디펜신 2의 수준;

IL-19 역치 수준보다 높은 혈액 중 IL-19의 수준;

IL-17A 역치 수준보다 높은 혈액 중 IL-17A의 수준.

청구항 26

제25항에 있어서, 환자에게 TYK2 억제제 요법을 투여하는 것이 환자에게 듀크라바시티닙을 투여하는 것을 포함하는 것인 방법.

청구항 27

건선성 관절염의 치료를 필요로 하는 대상체에서 건선성 관절염을 치료하기 위한 TYK2 억제제 요법으로서, 여기서 대상체는 β-디펜신 2 역치 수준보다 높은 혈액 중 β-디펜신 2의 수준, IL-19 역치 수준보다 높은 혈액 중 IL-19의 수준, IL-17A 역치 수준보다 높은 혈액 중 IL-17A의 수준, 또는 이들의 임의의 조합을 갖는 것으로서 식별되는 것인 TYK2 억제제 요법.

청구항 28

하기를 포함하는, TYK2 억제제에 의한 치료를 위해 건선성 관절염 환자를 선택하는 방법:

(a) 건선성 관절염을 가진 환자로부터의 혈액 샘플에서 하나 이상의 단백질의 수준을 수득하는 것, 여기서 하나 이상의 단백질은 β-디펜신 2, IL-19, 및 IL-17A 중 하나 이상을 포함함; 및

(b) (a)에서 수득된 단백질의 수준이 해당 단백질에 대한 역치 수준보다 큰 경우, TYK2 억제제에 의한 치료를 위해 환자를 선택하는 것.

청구항 29

제28항에 있어서, 하나 이상의 단백질이 β-디펜신 2를 포함하는 것인 방법.

청구항 30

제28항 또는 제29항에 있어서, 하나 이상의 단백질이 IL-19를 포함하는 것인 방법.

청구항 31

제28항 내지 제30항 중 어느 한 항에 있어서, 하나 이상의 단백질이 IL-17A를 포함하는 것인 방법.

청구항 32

하기를 포함하는, TYK2 억제제에 의한 치료를 위해 건선성 관절염 환자를 선택하는 방법:

(a) 건선성 관절염을 가진 환자로부터의 혈액 샘플에서 β-디펜신 2의 수준을 수득하는 것; 및

(b) (a)에서 수득된 β-디펜신 2의 수준이 β-디펜신 2 역치 수준보다 큰 경우, TYK2 억제제에 의한 치료를 위해 환자를 선택하는 것.

청구항 33

하기를 포함하는, TYK2 억제제에 의한 치료를 위해 건선성 관절염 환자를 선택하는 방법:

(a) 건선성 관절염을 가진 환자로부터의 혈액 샘플에서 IL-19의 수준을 수득하는 것; 및

(b) (a)에서 수득된 IL-19의 수준이 IL-19 역치 수준보다 큰 경우, TYK2 억제제에 의한 치료를 위해 환자를 선택하는 것.

청구항 34

하기를 포함하는, TYK2 억제제에 의한 치료를 위해 건선성 관절염 환자를 선택하는 방법:

(a) 건선성 관절염을 가진 환자로부터의 혈액 샘플에서 IL-17A의 수준을 수득하는 것; 및

(b) (a)에서 수득된 IL-17A의 수준이 IL-17A 역치 수준보다 큰 경우, TYK2 억제제에 의한 치료를 위해 환자를 선택하는 것.

청구항 35

제28항 내지 제34항 중 어느 한 항에 있어서, 환자에게 TYK2 억제제를 투여하는 것을 추가로 포함하는 방법.

청구항 36

제35항에 있어서, TYK2 억제제가 듀크라바시티닙인 방법.

청구항 37

제36항에 있어서, 듀크라바시티닙이 1일당 6 mg 이상의 용량으로 투여되는 것인 방법.

청구항 38

제36항에 있어서, 듀크라바시티닙이 1일당 12 mg 이상의 용량으로 투여되는 것인 방법.

발명의 설명

기 술 분 야

[0001] **관련 출원에 대한 상호 참조**

[0002] 본 출원은 2021년 9월 30일에 출원된 미국 가출원 번호 63/250,735, 2021년 10월 19일에 출원된 미국 가출원 번호 63/257,407, 및 2022년 4월 12일에 출원된 미국 가출원 번호 63/330,308을 우선권으로 주장하며, 이들 각각은 그의 전문이 본원에 참조로 포함된다.

[0003] **발명의 분야**

[0004] 본 발명은 일반적으로 대상체에서 건선성 관절염을 치료하는 방법에 관한 것이며, 상기 방법은 대상체에게 티로신 키나제 2 (TYK2) 억제제를 투여하는 것을 포함하고, TYK2 억제제를 투여하기 전에 또는 투여하는 동안 조기에 대상체가 혈액에서 특정한 단백질의 특정 수준을 나타내는지 여부에 따라 좌우된다. 본 발명은 또한 TYK2 억제제에 의한 치료 전에 대상체의 혈액에서 하나 이상의 단백질의 수준을 기반으로 하여 TYK2 억제제에 의한 치료를 위해 건선성 관절염을 가진 대상체를 선택하는 방법에 관한 것이다. 본 발명의 실시양태는 추가로 대상체에게 듀크라바시티닙을 투여하는 것에 관한 것이다.

배 경 기 술

[0005] 염증성 및 자가면역 질환, 예컨대 관절염, 염증성 장 질환, 건선, 및 건선성 관절염은 만연된 문제성 질병이다. 이러한 상태는 종종 만성 또는 재발성이고, 증상을 호전시키기 위해 장기간 치료를 필요로 한다. 그러나, 이들 질환의 치료에 이용가능한 여러 요법은 그를 제공받은 모든 환자에게 적절한 임상 반응을 제공하지는 않는다. 또한, 요법에 적절하게 반응하지 않는 환자의 경우에는, 반응성이 결정되기 전에, 그들의 치료에 상당한 비용이 발생할 수 있다. 진단 후 조기에 효과적인 요법을 선택하는 능력은 이들 상태를 앓고 있는 환자에게 매우 유익할 뿐만 아니라, 건강 관리 및 다른 비용 및 부담의 측면에서 사회적으로도 유익하다.

[0006] 건선성 관절염을 가진 환자의 경우, 질환 및 그의 동반이환 (예컨대 심혈관 질환, 골다공증, 및 대사 증후군)의 진행성 및 파괴성을 고려할 때, 효과적인 치료의 지연은 삶의 질 및 기능적 능력에 상당한 영향을 미칠 수 있다. 건선성 관절염은 건선이 발달한 후에 발생할 수 있고, 건선성 관절염을 가진 환자는 종종 다양한 표현형 및 질환 발현을 나타낸다. 건선성 관절염에 대한 분류 기준 (Classification Criteria for Psoriatic

Arthritis, CASPAR)에는 건선성 관절염의 전형적인 특징, 예컨대 건선, 손발톱 질환, 지염, 및 류마티스성 인자에 대한 음성 혈청학이 포함된다.

[0007] 예를 들어, 요법을 투여하기 전에 또는 요법을 투여하는 동안 조기에 요법에 대한 환자의 반응을 예측하기 위해 이용될 수 있는 건선성 관절염의 치료를 위한 새로운 치료 전략을 개발할 필요성이 관련 기술분야에 존재한다.

[0008] 본 발명은 이러한 요구를 다룬다. 본 발명은 건선성 관절염이 요법, 즉, TYK2 억제제를 포함하는 요법에 민감한 환자를 식별하기 위해 이용될 수 있는 치료 전략을 제공한다. 본 발명의 목적은 건선성 관절염이 TYK2 억제제에 대해 반응성인 환자를 식별함으로써 건선성 관절염을 앓고 있는 환자에 대해 더욱 효과적인 및/또는 양호한 치료를 제공하는 것이다. 이러한 치료 전략은, 예를 들어, 환자가 TYK2 억제제 요법으로부터 이익을 얻을 확률을 증가시킬 수 있다.

발명의 내용

[0009] 본 발명의 특정 측면은 TYK2 억제제에 의한 치료에 민감한 대상체에서 질환을 식별하는 방법으로서, 대상체의 혈액 (예를 들어, 전혈, 혈청 또는 혈장)에서 하나 이상의 특정한 단백질의 수준을 결정하는 것을 포함하며, 여기서 해당 단백질에 대한 지정된 역치보다 높은 단백질 수준은 질환이 TYK2 억제제에 의한 치료에 민감하다는 것을 나타내는 것인 방법을 제공한다. 이러한 방법은 질환이 TYK2 억제제에 의한 치료에 민감한 것으로 식별된 대상체에게 TYK2 억제제를 투여하는 것을 추가로 포함할 수 있다. 이러한 방법은 질환을 가진 대상체의 집단 (이러한 집단은 하위집합의 일부가 아닌 대상체를 포함함)에서의 반응과 비교하여 질환이 TYK2 억제제에 대해 더 잘 반응할 대상체의 하위집합에 TYK2 억제제를 투여할 수 있게 함으로써 TYK2 억제제 치료의 효과를 개선시킬 수 있다. 본원에 기재된 실시양태에서, 질환은 건선성 관절염이다.

[0010] 따라서, 본 발명의 특정 실시양태는 TYK2 억제제에 의한 치료를 위해 건선성 관절염 환자를 선택하는 방법으로서, (a) 환자로부터의 혈액 샘플에서 하나 이상의 단백질의 수준을 측정하는 것 (또는 그의 측정치를 수득하는 것), 여기서 하나 이상의 단백질은 β-디펜신 2, 인터류킨 (IL)-19, 및 IL-17A로부터 선택됨; (b) (a)에서 측정된 단백질의 각각의 수준에 대해, 상기 수준을 단백질에 대한 역치 수준과 비교하는 것; 및 (c) 하나 이상의 단백질 중 적어도 하나에 대해 (a)에서 측정된 단백질의 수준이 해당 단백질에 대한 역치 수준보다 큰 경우, TYK2 억제제에 의한 치료를 위해 환자를 선택하는 것을 포함하는 방법에 관한 것이다. 본원에서 입증되는 바와 같이, 역치보다 높은 단백질 수준은 환자의 건선성 관절염이 TYK2 억제제에 의한 치료에 민감하다는 것을 나타낸다. (a)에서 측정된 하나 이상의 단백질은 β-디펜신 2, IL-19, 및 IL-17A로부터 선택된 임의의 단일 단백질, 또는 단백질의 임의의 조합을 포함할 수 있다. 이러한 단백질(들)은 환자로부터의 혈청 샘플 또는 혈장 샘플에서 측정될 수 있다.

[0011] 일부 실시양태에서, 상기 방법은 혈액 샘플에서 C-반응성 단백질의 수준을 측정하는 것, 및 혈액 샘플에서 C-반응성 단백질의 수준을 C-반응성 단백질에 대한 역치 수준과 비교하는 것, 및 β-디펜신 2, IL-19, 및/또는 IL-17A의 수준이 각각의 단백질의 역치 수준보다 높은 경우, 그리고 C-반응성 단백질의 수준이 C-반응성 단백질에 대한 역치 수준보다 높은 경우, TYK2 억제제에 의한 치료를 위해 환자를 선택하는 것을 추가로 포함할 수 있다. 본원에 기재된 방법의 특정 실시양태에서, TYK2 억제제에 의한 치료를 위해 선택된 환자는 C-반응성 단백질에 대한 미리 결정된 역치 수준보다 높은 혈액 중 C-반응성 단백질의 수준을 갖는다.

[0012] 상기 언급된 임의의 실시양태에서, 상기 방법은 환자가 TYK2 억제제에 의한 치료를 위해 선택되는 경우, 환자에게 TYK2 억제제를 투여하는 것을 추가로 포함할 수 있다. 또한, 상기 언급된 임의의 실시양태에서, TYK2 억제제는 듀크라바시티닙일 수 있다.

[0013] 본 발명의 실시양태는 또한 대상체 (예를 들어, 건선성 관절염으로 진단된 환자)에서 건선성 관절염을 치료하는 방법으로서, (a) 대상체로부터의 혈액 샘플 (예를 들어, 대상체로부터의 혈청 샘플 또는 혈장 샘플)에서 β-디펜신 2, IL-19, 및 IL-17A로부터 선택된 하나 이상의 단백질의 수준을 측정하는 것, (b) (a)에서 측정된 단백질의 각각의 수준에 대해, 해당 수준을 단백질에 대한 역치 수준과 비교하는 것, 및 (c) (a)에서 측정된 적어도 하나의 단백질의 수준이 해당 단백질에 대한 역치 수준보다 높은 경우, 대상체에게 TYK2 억제제를 투여하는 것을 포함하는 방법에 관한 것이다. 추가의 실시양태에서, 예를 들어, 적어도 2가지 단백질이 (a)에서 측정되고, 2가지 단백질 각각에 대해, 혈액 샘플에서 측정된 수준이 단백질에 대한 역치 수준보다 높은 경우, TYK2 억제제는 대상체에게 투여된다. 특정 실시양태에서, TYK2 억제제는 듀크라바시티닙이다.

[0014] 따라서, 본원에 기재된 일부 실시양태에서, 상기 방법은 2가지 단백질 (예를 들어, β-디펜신 2 및 IL-19)의 수준을 측정하는 (또는 그의 측정치를 수득하는) 것을 포함하고, 2가지 단백질 각각에 대해, 샘플에서 측정된 수

준이 단백질에 대한 역치 수준보다 높은 (예를 들어, 샘플에서 측정된 β-디펜신 2의 수준이 β-디펜신 2에 대한 역치 수준보다 높고, 샘플에서 측정된 IL-19의 수준이 IL-19에 대한 역치 수준보다 높은) 경우, 대상체는 TYK2 억제제에 의한 치료를 위해 선택되거나 또는 TYK2 억제제를 투여받는다. 특정 실시양태에서, 상기 방법은 3가지 모든 단백질 (즉, β-디펜신 2, IL-19, 및 IL-17A)의 수준을 측정하는 것을 포함할 수 있고, 3가지 단백질 중 임의의 2가지에 대해, 측정된 수준이 단백질의 역치 수준보다 높은 경우, 대상체는 TYK2 억제제에 의한 치료를 위해 선택되거나 또는 TYK2 억제제를 투여받는다.

[0015] 일부 실시양태에서, 본 발명은 TYK2 억제제 요법을 위해 건선성 관절염 환자를 선택하는 방법으로서, β-디펜신 2, IL-19, 및/또는 IL-17A의 환자의 혈액 수준을 단백질 (그의 각각의 역치 수준을 갖는 각각의 단백질)에 대한 역치 수준과 비교하는 것, 및 β-디펜신 2, IL-19, 및/또는 IL-17A의 혈액 수준이 역치 수준보다 높은 경우, TYK2 억제제 요법을 위해 환자를 선택하는 것을 포함하는 방법을 제공한다. 이러한 방법의 추가의 실시양태는 또한 TYK2 억제제 요법을 위해 선택된 이러한 환자에게 TYK2 억제제를 투여하는 것을 포함한다.

[0016] 특정 실시양태에서, 주어진 단백질에 대한 역치 수준은, 예를 들어, (i) 건선성 관절염을 갖고 있고, 이전에 TYK2 억제제로 치료받은 적이 있으며, TYK2 억제제에 대해 반응성인 것으로 나타난 대상체의 집단, (ii) 건선성 관절염을 갖고 있고, 이전에 TYK2 억제제로 치료받은 적이 있으며, TYK2 억제제에 대해 비반응성인 것으로 나타난 대상체의 집단, 및/또는 (iii) 건선성 관절염을 갖고 있고, TYK2 억제제 요법을 제공받은 적이 없는 대상체의 집단에서 측정된 해당 단백질의 수준을 기반으로 하는 미리 결정된 수준일 수 있다. 예를 들어, 일부 실시양태에서, β-디펜신 2에 대한 역치 수준은 건선성 관절염을 갖고 있고, TYK2 억제제 요법을 제공받은 적이 없는 환자 집단으로부터의 혈액 샘플에서 측정된 β-디펜신 2 수준의 중앙값을 기반으로 할 수 있다.

도면의 간단한 설명

[0017] **도 1a**는 실시예에 기재된 바와 같이 기준선에서 정상의 건강한 지원자 (NHV) 및 PsA 환자에서 혈청 β-디펜신 2 (BD2) 수준 (log2 값)의 박스 플롯을 제공한다.

도 1b는 실시예에 기재된 바와 같이 PsA 환자에서 측정되는 기준선 BD2 수준 (log2 값, ng/L)을 x-축 상에 및 기준선 PASI 점수를 y-축 상에 제시하는 산점도이다.

도 2a는 실시예에 기재된 바와 같이 기준선에서 정상의 건강한 지원자 (NHV) 및 PsA 환자에서 혈청 IL-19 수준 (log2 값)의 박스 플롯을 제공한다.

도 2b는 실시예에 기재된 바와 같이 PsA 환자에서 측정되는 기준선 IL-19 수준 (log2 값, ng/L)을 x-축 상에 및 기준선 PASI 점수를 y-축 상에 제시하는 산점도이다.

도 3a는 실시예에 기재된 바와 같이 기준선에서 정상의 건강한 지원자 (NHV) 및 건선성 관절염 (PsA) 환자에서 혈청 IL-17A 수준 (log2 값)의 박스 플롯을 제공한다.

도 3b는 실시예에 기재된 바와 같이 PsA 환자에서 측정되는 기준선 IL-17A 수준 (log2 값, ng/L)을 x-축 상에 및 기준선 PASI 점수를 y-축 상에 제시하는 산점도이다.

도 4는 실시예에 기재된 바와 같이 각각의 치료 아암 (위약, 6 mg 듀크라바시티닙 QD, 및 12 mg 듀크라바시티닙 QD)에서 PASI75 비반응자 및 PASI75 반응자에 대한 기준선 PASI 점수의 박스 플롯을 제공한다. QD = 명시된 용량 (6 mg 듀크라바시티닙 또는 12 mg 듀크라바시티닙)의 1일 1회 투여.

도 5는 실시예에 기재된 바와 같이 각각의 치료 아암 (위약, 6 mg 듀크라바시티닙 QD, 및 12 mg 듀크라바시티닙 QD)에서 PASI75 비반응자 및 PASI75 반응자에 대한 기준선 혈청 BD2 수준 (ng/L)의 박스 플롯을 제공한다.

도 6은 실시예에 기재된 바와 같이 각각의 치료 아암 (위약, 6 mg 듀크라바시티닙 QD, 및 12 mg 듀크라바시티닙 QD)에서 ACR20 비반응자 및 ACR20 반응자에 대한 기준선 혈청 BD2 수준 (ng/L)의 박스 플롯을 제공한다.

도 7은 실시예에 기재된 바와 같이 기준선 BD2 수준에 따라 분류된 환자에 대해 각각의 치료 아암에서 16주차에서의 PASI75 반응률을 제시하는 막대 그래프이다. 그룹 "모든 환자"에는 BD2-높은 및 BD2-낮은 환자가 포함되는 반면에, 그룹 "BD2-높은"에는 기준선 BD2 수준이 중앙값 9,265 ng/L보다 높은 환자가 포함되고, "BD2-낮은" 그룹에는 기준선 BD2 수준이 중앙값 9,265 ng/L보다 낮은 환자가 포함된다. y-축은 PASI75 반응률을 제공하고, 각각의 그룹 내에서 각각의 치료 아암에 대한 퍼센트 반응률은 막대의 상부에 제시된다 (각각의 오차 막대는 95% 신뢰 구간을 나타냄).

도 8은 실시예에 기재된 바와 같이 기준선 BD2 수준에 따라 분류된 환자에 대해 각각의 치료 아암에서 16주차에

서의 ACR20 반응률을 제시하는 막대 그래프이다. 그룹 "모든 환자"에는 BD2-높은 및 BD2-낮은 환자가 포함되는 반면에, 그룹 "BD2-높은"에는 기준선 BD2 수준이 중앙값 9,265 ng/L보다 높은 환자가 포함되고, 그룹 "BD2-낮은"에는 기준선 BD2 수준이 중앙값 9,265 ng/L보다 낮은 환자가 포함된다. y-축은 ACR20 반응률을 제공하고, 각각의 그룹 내에서 각각의 치료 아암에 대한 퍼센트 반응률은 막대의 상부에 제시된다 (각각의 오차 막대는 95% 신뢰 구간을 나타냄).

도 9는 실시예에 기재된 바와 같이 BD2-높은 (좌측 선 그래프) 및 BD2-낮은 (우측 선 그래프) 환자 그룹에서 16주 치료 기간에 걸쳐 각각의 치료 아암 (위약, 6 mg 듀크라바시티닙 QD, 및 12 mg 듀크라바시티닙 QD)에서 PASI75 반응률의 선 그래프를 제공한다. 오차 막대는 95% 신뢰 구간을 나타낸다.

도 10은 실시예에 기재된 바와 같이 BD2-높은 (좌측 선 그래프) 및 BD2-낮은 (우측 선 그래프) 환자 그룹에서 16주 치료 기간에 걸쳐 각각의 치료 아암 (위약, 6 mg 듀크라바시티닙 QD, 및 12 mg 듀크라바시티닙 QD)에서 ACR20 반응률의 선 그래프를 제공한다. 오차 막대는 95% 신뢰 구간을 나타낸다.

도 11은 실시예에 기재된 바와 같이 환자가 기준선 BD2 수준 (중앙값보다 높음 또는 낮음) 및 기준선 PASI 점수 (중앙값보다 높음 또는 낮음)에 따라 4가지 그룹으로 분류될 때 (BD2-높은 및 PASI-높은; BD2-높은 및 PASI-낮은; BD2-낮은 및 PASI-높은; 및 BD2-낮은 및 PASI-낮은), 각각의 치료 아암에서 16주차에서의 PASI75 반응률을 제시하는 막대 그래프이다. 그룹 "모든 환자"에는 4가지 그룹으로부터의 모든 환자가 포함된다. PASI75 반응률은 각각의 막대의 상부에 제공되며, 이때 오차 막대는 95% 신뢰 구간을 나타낸다.

도 12는 실시예에 기재된 바와 같이 각각의 치료 아암 (위약, 6 mg 듀크라바시티닙 QD, 및 12 mg 듀크라바시티닙 QD)에서 PASI75 비반응자 및 PASI75 반응자에 대한 기준선 혈청 IL-19 수준 (ng/L)의 박스 플롯을 제공한다.

도 13은 실시예에 기재된 바와 같이 각각의 치료 아암 (위약, 6 mg 듀크라바시티닙 QD, 및 12 mg 듀크라바시티닙 QD)에서 ACR20 비반응자 및 ACR20 반응자에 대한 기준선 혈청 IL-19 수준 (ng/L)의 박스 플롯을 제공한다.

도 14는 실시예에 기재된 바와 같이 기준선 IL-19 수준에 따라 분류된 환자에 대해 각각의 치료 아암에서 16주차에서의 PASI75 반응률을 제시하는 막대 그래프이다. 그룹 "모든 환자"에는 IL-19-높은 및 IL-19-낮은 환자가 포함되는 반면에, 그룹 "IL-19-높은"에는 기준선 IL-19 수준이 중앙값 36 ng/L보다 높은 환자가 포함되고, 그룹 "IL-19-낮은"에는 기준선 IL-19 수준이 중앙값 36 ng/L보다 낮은 환자가 포함된다. y-축은 PASI75 반응률을 제공하고, 각각의 그룹 내에서 각각의 치료 아암에 대한 퍼센트 반응률은 막대의 상부에 제시된다 (각각의 오차 막대는 95% 신뢰 구간을 나타냄).

도 15는 실시예에 기재된 바와 같이 기준선 IL-19 수준에 따라 분류된 환자에 대해 각각의 치료 아암에서 16주차에서의 ACR20 반응률을 제시하는 막대 그래프이다. 그룹 "모든 환자"에는 IL-19-높은 및 IL-19-낮은 환자가 포함되는 반면에, 그룹 "IL-19 높은"에는 기준선 IL-19 수준이 중앙값 36 ng/L보다 높은 환자가 포함되고, 그룹 "IL-19 낮은"에는 기준선 IL-19 수준이 중앙값 36 ng/L보다 낮은 환자가 포함된다. y-축은 ACR20 반응률을 제공하고, 각각의 그룹 내에서 각각의 치료 아암에 대한 퍼센트 반응률은 막대의 상부에 제시된다 (각각의 오차 막대는 95% 신뢰 구간을 나타냄).

도 16은 실시예에 기재된 바와 같이 IL-19-높은 (좌측 선 그래프) 및 IL-19-낮은 (우측 선 그래프) 환자 그룹에서 16주 치료 기간에 걸쳐 각각의 치료 아암 (위약, 6 mg 듀크라바시티닙 QD, 및 12 mg 듀크라바시티닙 QD)에서 PASI75 반응률의 선 그래프를 제공한다. 오차 막대는 95% 신뢰 구간을 나타낸다.

도 17은 실시예에 기재된 바와 같이 IL-19-높은 (좌측 선 그래프) 및 IL-19-낮은 (우측 선 그래프) 환자 그룹에서 16주 치료 기간에 걸쳐 각각의 치료 아암 (위약, 6 mg 듀크라바시티닙 QD, 및 12 mg 듀크라바시티닙 QD)에서 ACR20 반응률의 선 그래프를 제공한다. 오차 막대는 95% 신뢰 구간을 나타낸다.

도 18은 실시예에 기재된 바와 같이 환자가 기준선 IL-19 수준 (중앙값보다 높음 또는 낮음) 및 기준선 PASI 점수 (중앙값보다 높음 또는 낮음)에 따라 4가지 그룹으로 분류될 때 (IL-19-높은 및 PASI-높은; IL-19-높은 및 PASI-낮은; IL-19-낮은 및 PASI-높은; 및 IL-19-낮은 및 PASI-낮은), 각각의 치료 아암에서 16주차에서의 PASI75 반응률을 제시하는 막대 그래프이다. 그룹 "모든 환자"에는 4가지 그룹으로부터의 모든 환자가 포함된다. PASI75 반응률은 각각의 막대의 상부에 제공되며, 이때 오차 막대는 95% 신뢰 구간을 나타낸다.

도 19는 실시예에 기재된 바와 같이 각각의 치료 아암 (위약, 6 mg 듀크라바시티닙 QD, 및 12 mg 듀크라바시티닙 QD)에서 PASI75 비반응자 및 PASI75 반응자에 대한 기준선 혈청 IL-17A 수준 (ng/L)의 박스 플롯을 제공한다.

도 20은 실시예에 기재된 바와 같이 각각의 치료 아암 (위약, 6 mg 듀크라바시티닙 QD, 및 12 mg 듀크라바시티닙 QD)에서 ACR20 비반응자 및 ACR20 반응자에 대한 기준선 혈청 IL-17A 수준 (ng/L)의 박스 플롯을 제공한다.

도 21은 실시예에 기재된 바와 같이 기준선 IL-17A 수준에 따라 분류된 환자에 대해 각각의 치료 아암에서 16주차에서의 PASI75 반응률을 제시하는 막대 그래프이다. 그룹 "모든 환자"에는 IL-17A-높은 및 IL-17A-낮은 환자가 포함되는 반면에, 그룹 "IL-17A 높은"에는 기준선 IL-17A 수준이 중앙값 0.575 ng/L보다 높은 환자가 포함되고, 그룹 "IL-17A 낮은"에는 기준선 IL-17A 수준이 중앙값 0.575 ng/L보다 낮은 환자가 포함된다. y-축은 PASI75 반응률을 제공하고, 각각의 그룹 내에서 각각의 치료 아암에 대한 퍼센트 반응률은 막대의 상부에 제시된다 (각각의 오차 막대는 95% 신뢰 구간을 나타냄).

도 22는 실시예에 기재된 바와 같이 기준선 IL-17A 수준에 따라 분류된 환자에 대해 각각의 치료 아암에서 16주차에서의 ACR20 반응률을 제시하는 막대 그래프이다. 그룹 "모든 환자"에는 IL-17A-높은 및 IL-17A-낮은 환자가 포함되는 반면에, 그룹 "IL-17A 높은"에는 기준선 IL-17A 수준이 중앙값 0.575 ng/L보다 높은 환자가 포함되고, 그룹 "IL-17A 낮은"에는 기준선 IL-17A 수준이 중앙값 0.575 ng/L보다 낮은 환자가 포함된다. y-축은 ACR20 반응률을 제공하고, 각각의 그룹 내에서 각각의 치료 아암에 대한 퍼센트 반응률은 막대의 상부에 제시된다 (각각의 오차 막대는 95% 신뢰 구간을 나타냄).

도 23은 실시예에 기재된 바와 같이 IL-17A-높은 (좌측 선 그래프) 및 IL-17A-낮은 (우측 선 그래프) 환자 그룹에서 16주 치료 기간에 걸쳐 각각의 치료 아암 (위약, 6 mg 듀크라바시티닙 QD, 및 12 mg 듀크라바시티닙 QD)에서 PASI75 반응률의 선 그래프를 제공한다. 오차 막대는 95% 신뢰 구간을 나타낸다.

도 24는 실시예에 기재된 바와 같이 IL-17A-높은 (좌측 선 그래프) 및 IL-17A-낮은 (우측 선 그래프) 환자 그룹에서 16주 치료 기간에 걸쳐 각각의 치료 아암 (위약, 6 mg 듀크라바시티닙 QD, 및 12 mg 듀크라바시티닙 QD)에서 ACR20 반응률의 선 그래프를 제공한다. 오차 막대는 95% 신뢰 구간을 나타낸다.

도 25는 실시예에 기재된 바와 같이 환자가 기준선 IL-17A 수준 (중앙값보다 높음 또는 낮음) 및 기준선 PASI 점수 (중앙값보다 높음 또는 낮음)에 따라 4가지 그룹으로 분류될 때 (IL-17A-높은 및 PASI-높은; IL-17A-높은 및 PASI-낮은; IL-17A-낮은 및 PASI-높은; 및 IL-17A-낮은 및 PASI-낮은), 각각의 치료 아암에서 16주차에서의 PASI75 반응률을 제시하는 막대 그래프이다. 그룹 "모든 환자"에는 4가지 그룹으로부터의 모든 환자가 포함된다. PASI75 반응률은 각각의 막대의 상부에 제공되며, 이때 오차 막대는 95% 신뢰 구간을 나타낸다.

도 26은 실시예에 기재된 바와 같이 좌측 열에 나열된 각각의 하위그룹에 대해 6 mg QD 대 위약을 비교하는 ACR20 반응에 대한 승산비 결과를 제공하는 포레스트 플롯이다. "위약"에 대한 "N"은 위약 아암으로부터의 ACR20 반응자의 수를 나타내고, "듀크라바"에 대한 "N"은 6 mg QD 듀크라바시티닙 치료 아암으로부터의 ACR20 반응자의 수를 나타낸다. 예를 들어, 6 mg QD 듀크라바시티닙 치료 아암에서는 22명의 PsA 환자가 ACR20 반응을 달성하였고, "BD2 높은" 그룹으로 분류되었다.

도 27은 실시예에 기재된 바와 같이 좌측 열에 나열된 각각의 하위그룹에 대해 12 mg QD 대 위약을 비교하는 ACR20 반응에 대한 승산비 결과를 제공하는 포레스트 플롯이다. "위약"에 대한 "N"은 위약 아암으로부터의 ACR20 반응자의 수를 나타내고, "듀크라바"에 대한 "N"은 12 mg QD 듀크라바시티닙 치료 아암으로부터의 ACR20 반응자의 수를 나타낸다.

도 28은 실시예에 기재된 바와 같이 좌측 열에 나열된 각각의 하위그룹에 대해 듀크라바시티닙 치료 (조합된 두 치료 아암) 대 위약을 비교하는 ACR20 반응에 대한 승산비 결과를 제공하는 포레스트 플롯이다. "위약"에 대한 "N"은 위약 아암으로부터의 ACR20 반응자의 수를 나타내고, "듀크라바"에 대한 "N"은 조합된 듀크라바시티닙 치료 아암으로부터의 ACR20 반응자의 수를 나타낸다.

도 29는 실시예에 기재된 바와 같이 좌측 열에 나열된 각각의 하위그룹에 대해 6 mg QD 대 위약을 비교하는 PASI75 반응에 대한 승산비 결과를 제공하는 포레스트 플롯이다. "위약"에 대한 "N"은 위약 아암으로부터의 PASI75 반응자의 수를 나타내고, "듀크라바"에 대한 "N"은 6 mg QD 듀크라바시티닙 치료 아암으로부터의 PASI75 반응자의 수를 나타낸다.

도 30은 실시예에 기재된 바와 같이 좌측 열에 나열된 각각의 하위그룹에 대해 12 mg QD 대 위약을 비교하는 PASI75 반응에 대한 승산비 결과를 제공하는 포레스트 플롯이다. "위약"에 대한 "N"은 위약 아암으로부터의 PASI75 반응자의 수를 나타내고, "듀크라바"에 대한 "N"은 12 mg QD 듀크라바시티닙 치료 아암으로부터의 PASI75 반응자의 수를 나타낸다.

도 31은 실시예에 기재된 바와 같이 좌측 열에 나열된 각각의 하위그룹에 대해 듀크라바시티닙 치료 (조합된 두 아암) 대 위약을 비교하는 PASI75 반응에 대한 승산비 결과를 제공하는 포레스트 플롯이다. "위약"에 대한 "N"은 위약 아암으로부터의 PASI75 반응자의 수를 나타내고, "듀크라바"에 대한 "N"은 조합된 듀크라바시티닙 치료 아암으로부터의 PASI75 반응자의 수를 나타낸다.

도 32는 실시예에 기재된 바와 같이 좌측 열에 나열된 각각의 하위그룹에 대해 6 mg QD 대 위약을 비교하는, 기준선 PASI 점수에 대해 조정된, PASI75 반응에 대한 승산비 결과를 제공하는 포레스트 플롯이다. "위약"에 대한 "N"은 위약 아암으로부터의 PASI75 반응자의 수를 나타내고, "듀크라바"에 대한 "N"은 6 mg QD 듀크라바시티닙 치료 아암으로부터의 PASI75 반응자의 수를 나타낸다.

도 33은 실시예에 기재된 바와 같이 좌측 열에 나열된 각각의 하위그룹에 대해 12 mg QD 대 위약을 비교하는, 기준선 PASI 점수에 대해 조정된, PASI75 반응에 대한 승산비 결과를 제공하는 포레스트 플롯이다. "위약"에 대한 "N"은 위약 아암으로부터의 PASI75 반응자의 수를 나타내고, "듀크라바"에 대한 "N"은 12 mg QD 듀크라바시티닙 치료 아암으로부터의 PASI75 반응자의 수를 나타낸다.

도 34는 실시예에 기재된 바와 같이 좌측 열에 나열된 각각의 하위그룹에 대해 6 mg QD 대 위약을 비교하는, 기준선 DAS28에 대해 조정된, ACR20 반응에 대한 승산비 결과를 제공하는 포레스트 플롯이다. "위약"에 대한 "N"은 위약 아암으로부터의 ACR20 반응자의 수를 나타내고, "듀크라바"에 대한 "N"은 6 mg QD 듀크라바시티닙 치료 아암으로부터의 ACR20 반응자의 수를 나타낸다.

도 35는 실시예에 기재된 바와 같이 좌측 열에 나열된 각각의 하위그룹에 대해 12 mg QD 대 위약을 비교하는, 기준선 DAS28에 대해 조정된, ACR20 반응에 대한 승산비 결과를 제공하는 포레스트 플롯이다. "위약"에 대한 "N"은 위약 아암으로부터의 ACR20 반응자의 수를 나타내고, "듀크라바"에 대한 "N"은 12 mg QD 듀크라바시티닙 치료 아암으로부터의 ACR20 반응자의 수를 나타낸다.

도 36은 실시예에 기재된 바와 같이 각각의 치료 아암 (위약, 6 mg 듀크라바시티닙 QD, 및 12 mg 듀크라바시티닙 QD)에서 PASI75 비반응자 및 PASI75 반응자에 대한 기준선 혈청 CRP 수준 (mg/L)의 박스 플롯을 제공한다.

도 37은 실시예에 기재된 바와 같이 각각의 치료 아암 (위약, 6 mg 듀크라바시티닙 QD, 및 12 mg 듀크라바시티닙 QD)에서 ACR20 비반응자 및 ACR20 반응자에 대한 기준선 혈청 CRP 수준 (mg/L)의 박스 플롯을 제공한다.

도 38은 실시예에 기재된 바와 같이 기준선 CRP 수준에 따라 분류된 환자에 대해 각각의 치료 아암에서 16주차에서의 PASI75 반응률을 제시하는 막대 그래프이다. 그룹 "모든 환자"에는 CRP-높은 및 CRP-낮은 환자가 포함되는 반면에, 그룹 "CRP 높은"에는 기준선 CRP 수준이 중앙값 8.31 mg/L보다 높은 환자가 포함되고, 그룹 "CRP 낮은"에는 기준선 CRP 수준이 중앙값 8.31 mg/L보다 낮은 환자가 포함된다. y-축은 PASI75 반응률을 제공하고, 각각의 그룹 내에서 각각의 치료 아암에 대한 퍼센트 반응률은 막대의 상부에 제시된다 (각각의 오차 막대는 95% 신뢰 구간을 나타냄).

도 39는 실시예에 기재된 바와 같이 기준선 CRP 수준에 따라 분류된 환자에 대해 각각의 치료 아암에서 16주차에서의 ACR20 반응률을 제시하는 막대 그래프이다. 그룹 "모든 환자"에는 CRP-높은 및 CRP-낮은 환자가 포함되는 반면에, 그룹 "CRP 높은"에는 기준선 CRP 수준이 중앙값 8.31 mg/L보다 높은 환자가 포함되고, 그룹 "CRP 낮은"에는 기준선 CRP 수준이 중앙값 8.31 mg/L보다 낮은 환자가 포함된다. y-축은 ACR20 반응률을 제공하고, 각각의 그룹 내에서 각각의 치료 아암에 대한 퍼센트 반응률은 막대의 상부에 제시된다 (각각의 오차 막대는 95% 신뢰 구간을 나타냄).

도 40은 실시예에 기재된 바와 같이 CRP-높은 (좌측 선 그래프) 및 CRP-낮은 (우측 선 그래프) 환자 그룹에서 16주 치료 기간에 걸쳐 각각의 치료 아암 (위약, 6 mg 듀크라바시티닙 QD, 및 12 mg 듀크라바시티닙 QD)에서 PASI75 반응률의 선 그래프를 제공한다. 오차 막대는 95% 신뢰 구간을 나타낸다.

도 41은 실시예에 기재된 바와 같이 CRP-높은 (좌측 선 그래프) 및 CRP-낮은 (우측 선 그래프) 환자 그룹에서 16주 치료 기간에 걸쳐 각각의 치료 아암 (위약, 6 mg 듀크라바시티닙 QD, 및 12 mg 듀크라바시티닙 QD)에서 ACR20 반응률의 선 그래프를 제공한다. 오차 막대는 95% 신뢰 구간을 나타낸다.

도 42는 실시예에 기재된 바와 같이 환자가 기준선 CRP 수준 (중앙값보다 높음 또는 낮음) 및 기준선 PASI 점수 (중앙값보다 높음 또는 낮음)에 따라 4가지 그룹으로 분류될 때 (CRP-높은 및 PASI-높은; CRP-높은 및 PASI-낮은; CRP-낮은 및 PASI-높은; 및 CRP-낮은 및 PASI-낮은), 각각의 치료 아암에서 16주차에서의 PASI75 반응률을 제시하는 막대 그래프이다. 그룹 "모든 환자"에는 4가지 그룹으로부터의 모든 환자가 포함된다. PASI75 반응

률은 각각의 막대의 상부에 제공되며, 이때 오차 막대는 95% 신뢰 구간을 나타낸다.

도 43a는 실시예에 기재된 바와 같이 16주 치료 기간에 걸쳐 각각의 치료 아암에 대한 혈청 BD2 수준에서 기준선으로부터의 퍼센트 변화를 제시하는 선 그래프를 제공한다. y-축은 최소 제곱 평균을 제공하며, 이때 오차 막대는 기준선으로부터의 퍼센트 변화의 표준 오차를 나타낸다. *** 기준선 대비 P < 0.001; LS, 최소 제곱법; SE, 표준 오차.

도 43b는 PASI75 반응자 및 비반응자에 대해 16주 치료 기간에 걸쳐 각각의 치료 아암에 대한 혈청 BD2 수준에서 기준선으로부터의 변화를 제시하는 선 그래프를 제공한다. y-축은 조정된 최소 제곱 평균 및 기준선으로부터의 변화의 표준 오차를 제공한다. 12 mg QD 치료 아암에서, 비반응자 그룹과 비교하여 PASI75 반응자 그룹에서 시간에 걸쳐 BD2 혈청 수준의 더 큰 감소가 관찰되었다. 별표는 반응자와 비반응자 사이의 유의한 차이를 제시한다 (* P <0.05, ** P <0.01).

도 44는 실시예에 기재된 바와 같이 16주 치료 기간에 걸쳐 각각의 치료 아암에 대한 혈청 IL-19 수준에서 기준선으로부터의 퍼센트 변화를 제시하는 선 그래프를 제공한다. y-축은 최소 제곱 평균을 제공하며, 이때 오차 막대는 기준선으로부터의 퍼센트 변화의 표준 오차를 나타낸다. *** 기준선 대비 P < 0.001; ** 기준선 대비 P < 0.01; * 기준선 대비 P < 0.05; LS, 최소 제곱법; SE, 표준 오차.

도 45는 실시예에 기재된 바와 같이 16주 치료 기간에 걸쳐 각각의 치료 아암에 대한 혈청 IL-17A 수준에서 기준선으로부터의 퍼센트 변화를 제시하는 선 그래프를 제공한다. y-축은 최소 제곱 평균을 제공하며, 이때 오차 막대는 기준선으로부터의 퍼센트 변화의 표준 오차를 나타낸다. *** 기준선 대비 P < 0.001; * 기준선 대비 P < 0.05; LS, 최소 제곱법; SE, 표준 오차.

도 46은 실시예에 기재된 바와 같이 각각의 치료 아암에 대해 16주 치료 기간에 걸쳐 측정된 혈청 CRP 수준에서 기준선으로부터의 퍼센트 변화를 제시하는 선 그래프를 제공한다. y-축은 최소 제곱 평균을 제공하며, 이때 오차 막대는 기준선으로부터의 퍼센트 변화의 표준 오차를 나타낸다. *** 기준선 대비 P < 0.001; * 기준선 대비 P < 0.05; LS, 최소 제곱법; SE, 표준 오차.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0018] 본 발명의 특징 및 이점은 하기 상세한 설명을 읽음으로써 관련 기술분야의 기술자에 의해 더욱 용이하게 이해될 수 있다. 명확성을 이유로 별도의 실시양태의 맥락에서 상기 및 하기에 기재된 본 발명의 특정 특징들이 조합되어 단일 실시양태를 형성할 수도 있음을 이해해야 한다. 대조적으로, 간결성의 이유로 단일 실시양태의 맥락에서 기재된 본 발명의 다양한 특징들이 조합되어 그의 하위-조합을 형성할 수도 있다.

[0019] 본 개시내용은 부분적으로 TYK2 억제제를 포함하는 요법에 대한 대상체의 건선성 관절염의 반응성을 예측하는 단백질의 식별 및 특정한 단백질 수준에 관한 것이다. 본 발명의 실시양태는 대상체의 건선성 관절염이 TYK2 억제제 (예를 들어, 듀크라바시티닙)에 의한 치료에 민감한지 여부를 결정하는 방법으로서, (예를 들어, 전혈, 혈청 또는 혈장의 샘플에서 하나 이상의 특정한 단백질의 수준을 결정함으로써) 대상체의 혈액에서 하나 이상의 특정한 단백질의 수준을 결정하는 것을 포함하며, 여기서 해당 단백질에 대한 지정된 역치보다 높은 단백질 수준은 건선성 관절염이 TYK2 억제제에 의한 치료에 민감하다는 것을 나타내는 것인 방법을 제공한다. 이러한 방법은 건선성 관절염이 TYK2 억제제에 의한 치료에 민감한 것으로 결정된 대상체에게 TYK2 억제제를 투여하는 것을 추가로 포함할 수 있다. 따라서, 본 발명의 특정 실시양태는 건선성 관절염을 가진 대상체를 치료하는 방법으로서, (a) (본원에 기재된 방법에 의해) TYK2 억제제에 의한 치료에 민감한 건선성 관절염을 가진 것으로서 대상체를 식별하는 것, 및 (b) 대상체에게 TYK2 억제제 (예를 들어, 듀크라바시티닙)를 투여하는 것을 포함하는 방법을 제공한다.

[0020] TYK2는 비수용체 티로신 키나제의 야누스 키나제 (JAK) 패밀리의 구성원이고, 마우스 (*Ishizaki, M. et al.*, "Involvement of tyrosine kinase-2 in both the IL-12/Th1 and IL-23/Th17 axes in vivo," J. Immunol., 187:181-189 (2011); *Prchal-Murphy, M. et al.*, "TYK2 kinase activity is required for functional type I interferon responses in vivo," PLoS One, 7:e39141 (2012)) 및 인간 (*Minegishi, Y. et al.*, "Human tyrosine kinase 2 deficiency reveals its requisite roles in multiple cytokine signals involved in innate and acquired immunity," Immunity, 25:745-755 (2006)) 둘 다에서 IL-12, IL-23, 및 유형 I 인터페론에 대한 수용체의 하류에 있는 신호 변환 캐스케이드를 조절하는데 결정적인 것으로 제시된 바 있다. TYK2-결핍 마우스는 결장염, 건선, 및 다발성 경화증의 실험 모델에 대해 내성이다 (*Ishizaki, M. et al.*, "Involvement of tyrosine kinase-2 in both the IL-12/Th1 and IL-23/Th17 axes in vivo," J. Immunol.,

187:181-189 (2011); *Oyamada, A. et al.*, "Tyrosine kinase 2 plays critical roles in the pathogenic CD4 T cell responses for the development of experimental autoimmune encephalomyelitis," J. Immunol., 183:7539-7546 (2009)). 인간에서, TYK2의 불활성 변이체를 발현하는 개체는 다발성 경화증 및 가능하게는 다른 자가면역 장애로부터 보호된다 (*Couturier, N. et al.*, "Tyrosine kinase 2 variant influences T lymphocyte polarization and multiple sclerosis susceptibility," Brain, 134:693-703 (2011)). 게놈 차원의 연관성 연구는 자가면역 장애, 예컨대 크론 질환, 건선, 전신 홍반성 루푸스, 및 류마티스성 관절염과 연관된 TYK2의 다른 변이체를 제시하였고, 자가면역에서 TYK2의 중요성을 추가로 입증하였다 (*Ellinghaus, D. et al.*, "Combined Analysis of Genome-wide Association Studies for Crohn Disease and Psoriasis Identifies Seven Shared Susceptibility Loci," Am. J. Hum. Genet., 90:636-647 (2012); *Graham, D. et al.*, "Association of polymorphisms across the tyrosine kinase gene, TYK2 in UK SLE families," Rheumatology (Oxford), 46:927-930 (2007); Eyre, S. et al., "High-density genetic mapping identifies new susceptibility loci for rheumatoid arthritis," Nat. Genet., 44:1336-1340 (2012)).

[0021] 본 발명은 TYK2 억제제, 예컨대 듀크라바시티닙에 의한 치료에 적합한 대상체를 식별하는 방법에 관한 것이다. 일반적으로, 대상체는 염증성 또는 자가면역 질환, 예를 들어, 건선성 관절염 (PsA)을 앓고 있다. 일부 실시양태에서, 대상체의 질환은 TYK2 억제제, 예컨대 듀크라바시티닙에 반응하지 않을 가능성이 더 높다.

[0022] 특정 실시양태에서, 상기 방법은 대상체로부터의 혈액 샘플 (예를 들어, 혈청 또는 혈장 샘플)에서 하나 이상의 단백질의 수준을 결정하는 것, 및 해당 단백질 수준을 역치 수준과 비교하는 것을 포함하며, 여기서 역치 수준보다 높은 단백질 수준은 대상체의 질환이 TYK2 억제제, 예컨대 듀크라바시티닙에 대해 반응성일 가능성이 있음을 나타내고, 역치 수준보다 낮은 단백질 수준은 대상체의 질환이 TYK2 억제제, 예컨대 듀크라바시티닙에 대해 반응성일 가능성이 없음을 나타낸다. 단백질에는 β-디펜신 2 (BD2), IL-19, 및 IL-17A 중 하나 이상이 포함될 수 있다. 특정 실시양태에서, 상기 방법은 대상체에게 TYK2 억제제, 예컨대 듀크라바시티닙을 투여하는 것을 추가로 포함할 수 있다.

[0023] 예를 들어, 일부 실시양태에서, TYK2 억제제 (예컨대 듀크라바시티닙)에 반응할 가능성이 있는 건선성 관절염을 가진 대상체는 미리 결정된 역치 BD2 수준보다 높은 혈액 중 BD2의 기준선 수준을 갖는다. 특정 실시양태에서, 이러한 역치 BD2 수준은 건선성 관절염을 갖고 있으며, TYK2 억제제로 치료받은 적이 없는 환자의 집단에서 BD2 수준을 평가함으로써 미리 결정되었다. 다른 실시양태에서, 이러한 역치 BD2 수준은 건선성 관절염을 갖고 있고, 이전에 TYK2 억제제로 치료받은 적이 있으며, TYK2 억제제에 대해 반응성인 것으로 나타난 환자의 집단에서 그리고 건선성 관절염을 갖고 있고, 이전에 TYK2 억제제로 치료받은 적이 있으며, TYK2 억제제에 대해 비반응성인 것으로 나타난 환자의 집단에서 BD2 수준을 평가함으로써 미리 결정되었다.

[0024] 상기와 유사하게, 추가적인 실시양태는 대상체의 기준선 IL-19 또는 IL-17A 수준을 기반으로 한다. 예를 들어, 일부 실시양태에서, TYK2 억제제 (예컨대 듀크라바시티닙)에 대해 반응할 가능성이 있는 건선성 관절염을 가진 대상체는 미리 결정된 역치 IL-19 수준보다 높은 혈액 중 기준선 IL-19 수준을 갖는다. 대상체의 건선성 관절염이 TYK2 억제제에 대해 반응할 가능성이 있는지 여부를 결정하기 위해, 이러한 기준선 IL-19 수준은 대상체의 기준선 BD2 수준 및/또는 대상체의 기준선 IL-17A 수준과 조합되어 사용될 수 있다.

[0025] 따라서, 본원에 기재된 다양한 실시양태에서, TYK2 억제제에 의한 치료를 위한 대상체를 선택하기 위해 (예를 들어, 듀크라바시티닙 또는 또 다른 TYK2 억제제를 투여할 대상체를 식별하기 위해), 하나 이상의 단백질 (예를 들어, BD2, IL-19, 및 IL-17A 중 하나 이상)의 수준이 평가된다. 추가의 실시양태에서, 2가지 이상의 단백질 (예를 들어, BD2, IL-19, 및 IL-17A 중 임의의 2가지 이상)의 복합체가 본원에 기재된 방법에서 사용된다.

[0026] 본원에 기재된 임의의 실시양태에서, TYK2 억제제에 의한 치료를 위한 대상체를 선택하기 위해, 또는 달리 대상체의 질환이 TYK2 억제제 요법에 대해 반응성일지 여부를 예측하거나 또는 결정하기 위해, 대상체의 기준선 C-반응성 단백질 (CRP) 수준이 대상체의 기준선 BD2, IL-19, 및/또는 IL-17A 수준과 조합되어 사용될 수 있다.

[0027] 본원에 기재된 임의의 실시양태에서, TYK2 억제제에 의한 치료를 위한 대상체를 선택하기 위해, 또는 달리 대상체의 질환이 TYK2 억제제 요법에 대해 반응성일지 여부를 예측하거나 또는 결정하기 위해, 대상체의 기준선 임상 점수 중 하나 이상이 대상체의 BD2, IL-19, 및/또는 IL-17A 기준선 수준 (및 임의적으로 CRP 수준)과 조합되어 사용될 수 있다.

[0028] 일부 실시양태에서, 본 발명은 대상체에서 PsA를 치료하는 방법으로서, 대상체에게 듀크라바시티닙을 투여하는 것을 포함하며, 여기서 대상체는 듀크라바시티닙을 투여하기 전에 또는 듀크라바시티닙을 투여하는 동안 조기에

하나 이상의 체액 샘플 (예를 들어, 전혈, 혈장 또는 혈청)에서 특정의 특정한 단백질 수준 (또는 단백질 수준들)을 나타내는 것인 방법을 제공한다. 특정한 단백질은 본원에 기재된 단백질 (예를 들어, BD2, IL-19, 및/또는 IL-17A) 중 하나 이상일 수 있다. 본원에서 입증되는 바와 같이, 이러한 단백질의 높은 수준은 듀크라바시티닙 투여에 대한 개선된 임상 반응과 연관되어 있고, 기준선에서 (TYK2 억제제에 의한 치료 전에) 이러한 단백질 중 하나 이상의 수준이 더 높은 PsA 환자는 기준선에서 비교적 더 낮은 단백질 수준(들)을 갖는 PsA 환자에 비해 듀크라바시티닙에 대해 더 잘 반응한다. 따라서, 혈액 중 BD2, IL-19, 및/또는 IL-17A의 수준은 건선성 관절염이 TYK2 억제제, 예컨대 듀크라바시티닙에 의한 치료에 민감한 대상체를 식별하기 위해 사용될 수 있다.

[0029] 또한, 본 발명의 특정 실시양태는 TYK2 억제제, 예컨대 듀크라바시티닙에 의한 치료를 위해 대상체, 예컨대 PsA 환자를 선택하는 방법으로서, 환자의 혈액 샘플 (예를 들어, 혈청 또는 혈장 샘플)에서 하나 이상의 단백질의 수준을 측정하는 것, 및 해당 단백질 수준을 역치 수준과 비교하는 것을 포함하며, 여기서 역치 수준보다 높은 단백질 수준은 환자의 PsA가 TYK2 억제제, 예컨대 듀크라바시티닙에 의한 치료에 민감하다는 것을 나타내고, 역치 수준보다 낮은 단백질 수준은 환자의 PsA가 TYK2 억제제 치료에 민감하지 않음을 나타내는 것인 방법을 제공한다. 측정되는 단백질(들)에는 β-디펜신 2 (BD2), IL-19, 및 IL-17A 중 하나 이상이 포함될 수 있다. 상기 언급된 바와 같이, 이들 각각의 단백질은 TYK2 억제제, 예컨대 듀크라바시티닙을 포함하는 요법에 대해 반응할 가능성이 있는 PsA 환자를 식별하기 위해 단독으로 또는 복합 지수의 일부로서 사용될 수 있다. 추가의 실시양태에서, 혈액에서 C-반응성 단백질 (CRP)의 수준은 또한 고려될 수 있다. 특정 실시양태에서, 상기 방법은 역치(들)보다 높은 단백질 수준(들)을 갖는 이들 환자에게 TYK2 억제제, 예컨대 듀크라바시티닙을 투여하는 것을 추가로 포함한다.

[0030] 일부 실시양태에서, 환자의 건선성 관절염이 TYK2 억제제 (예를 들어, 듀크라바시티닙)에 대해 반응성인지 또는 반응할 가능성이 있는지 여부를 결정하기 위해, PsA 환자의 기준선 건선 부위 및 중증도 지수 (Psoriasis Area and Severity Index, PASI) 점수가 (본원에 기재된 하나 이상의 단백질의 수준과 조합되어) 사용된다. 건선 부위 및 중증도 지수 (PASI)는 부위 범위 및 플라크 외관을 기반으로 하여 건선 병변의 중증도를 측정하기 위한 정량적인 평점 시스템이다. PASI 점수를 사용하여, 건선 및 PsA에서 기준선 및 요법에 대한 반응을 평가한다. 반응 척도 PASI75는 PASI 점수가 기준선 PASI 점수로부터 75% 이상 개선되었음을 나타내는 이진 결과이다.

[0031] 특정 측면에서, 본 발명은 TYK2 억제제 (예를 들어, 듀크라바시티닙)에 의한 치료에 민감한 건선성 관절염을 가진 대상체를 식별하는 방법으로서, 대상체의 혈액 (예를 들어, 전혈, 혈청 또는 혈장)에서 BD2, IL-19, 및/또는 IL-17A의 수준을 결정하는 것을 포함하며, 여기서 BD2의 높은 수준, IL-19의 높은 수준, 및/또는 IL-17A의 높은 수준 (각각의 단백질에 대해, 높은 수준은 해당 단백질에 대해 지정된 역치 수준보다 높은 수준임)은 대상체의 건선성 관절염이 TYK2 억제제에 의한 치료에 민감하다는 것을 나타내는 것인 방법을 제공한다. 상기 언급된 특정 실시양태에서, 대상체의 건선성 관절염이 TYK2 억제제 (예를 들어, 듀크라바시티닙)에 의한 치료에 민감한지 여부를 평가하기 위해, 대상체의 기준선 CRP 수준 및/또는 기준선 PASI 점수가 또한 대상체의 혈액에서 대상체의 기준선 BD2, IL-19, 및/또는 IL-17A 수준과 조합하여 사용된다.

[0032] 특정 실시양태에서, 사용되는 역치 수준은 대상체의 비교 그룹으로부터 취한 (예를 들어, 전혈, 혈장 또는 혈청의) 샘플에서 측정될 수 있는 바와 같이, 대상체의 비교 그룹의 혈액에서 특정한 단백질의 수준을 기반으로 하여 특정 단백질 수준이 "높은" 것으로 지정하기 위해 사용된다. 일부 실시양태에서, 대상체의 비교 그룹은 건강한 대상체 (건선성 관절염 또는 다른 염증성 또는 자가면역 상태로 진단되지 않은 대상체)의 그룹이다. 다른 실시양태에서, 대상체의 비교 그룹은 건선성 관절염으로 진단된 대상체의 그룹이다. 이러한 일부 실시양태에서, 대상체의 비교 그룹은 건선성 관절염으로 진단된 대상체의 그룹이며, (예를 들어, 전혈, 혈장 또는 혈청의) 샘플은 TYK2 억제제에 의한 임의의 치료 전에 (예를 들어, 듀크라바시티닙에 의한 임의의 치료 전에) 이들 대상체로부터 취한 것이다.

[0033] 일부 실시양태에서, 대상체의 비교 그룹은 적어도 50, 적어도 75, 적어도 100, 적어도 150, 또는 적어도 200명의 대상체를 포함한다.

[0034] 일부 실시양태에서, 측정된 단백질 수준은 (예를 들어, 샘플에서 측정된 단백질 농도의 log2 값을 취함으로써) 수학적으로 변환된다.

[0035] 단백질에 대한 역치 수준은 전형적으로 미리 결정된 점수 또는 값이다. 이러한 역치 수준은, 예를 들어, 대상체의 비교 그룹의 혈액에서 특정한 단백질의 수준 (예를 들어, 수학적으로 변환된 수준)의 백분위수 (예를 들어, 10번째 백분위수, 20번째 백분위수, 30번째 백분위수, 40번째 백분위수, 50번째 백분위수 (중앙값), 60번째 백분위수, 70번째 백분위수, 80번째 백분위수, 또는 90번째 백분위수) 또는 평균으로서, 또는 달리 본원에

기재된 바와 같이 계산될 수 있다.

[0036] 여러 실시양태에서, 각각의 특정한 단백질은 자신의 역치 수준을 갖는다 (예를 들어, 역치 수준은 각각의 특정한 단백질에 대해 별도로 결정됨). 다른 실시양태에서, 역치 수준은 2가지 이상의 특정한 단백질에 대한 값을 기반으로 하여 계산된 복합 점수이며; 이러한 실시양태에서, 점수는 2가지 이상의 특정한 단백질에 대한 환자의 혈액 수준을 기반으로 하여 환자에 대해 계산될 수 있고, 환자에 대한 이러한 점수는 복합 점수와 비교될 수 있다.

[0037] 일반적으로, 역치 수준보다 높은 단백질 수준은 "높은" 것으로 지정되는 반면에, 역치보다 낮은 단백질 수준은 "낮은" 것으로 지정된다. 이러한 한 실시양태에서, 역치 수준은 중앙값이다.

[0038] 일부 실시양태에서, 특정한 단백질에 대한 역치 수준은 대상체를 해당 단백질에 대한 "낮은 수준" 그룹 또는 "높은 수준" 그룹으로 분류하기 위해 사용되며, 여기서 수준이 역치 수준보다 낮은 대상체는 "낮은 수준" 그룹에 속할 것이고, 수준이 역치 수준보다 높은 대상체는 "높은 수준" 그룹에 속할 것이다.

[0039] 특정 실시양태에서, 역치 수준은 특정한 대상체 집단 (예를 들어, 건선성 관절염을 가진 환자)에서 단백질에 대해 측정된 모든 이용가능한 수준을 나열하고, 이 수준 목록으로부터 중앙값을 결정하고, 이 중앙값을 역치 수준으로 취함으로써 결정된다.

[0040] 일부 실시양태에서, 역치 수준은 건선성 관절염으로 진단되고, 샘플링하기 전에 최소 기간 (예를 들어, 적어도 3, 6, 9, 12 또는 24개월) 동안 TYK2 억제제를 투여받은 적이 없는 환자의 집단에서 단백질에 대해 측정된 수준으로부터 결정된다.

[0041] 예를 들어, 중앙값 수준이 역치 수준으로 사용되는 실시양태에서, 샘플 (예를 들어, 혈액 샘플)을 건선성 관절염에 대한 특정 임상 기준을 충족하고, TYK2 억제제 요법을 제공받고 있지 않는 대상체 (예를 들어, 약 50, 75, 100, 150, 200명 또는 그 초과의 대상체)로부터 취하고, 각각의 샘플에서 하나 이상의 단백질의 수준을 결정한다. 이러한 단백질에는 β-디펜신 2, IL-19, 및 IL-17A가 포함될 수 있다. 원시 데이터는 임의적으로 데이터 처리 단계를 거칠 수 있다. 이어서, 단백질에 대한 데이터 (원시 데이터 또는 처리된 데이터)의 중앙값은 해당 단백질에 대한 역치 수준으로 사용되고, 대상체를 "낮은 수준" 또는 "높은 수준" 카테고리로 분류하기 위해 사용될 수 있다.

[0042] 본원에 기재된 "낮은 수준" 또는 "높은 수준" 카테고리는 대상체에게 TYK2 억제제를 투여할지 여부, 또는 TYK2 억제제 요법을 위해 대상체를 선택할지 여부를 결정하기 위해 사용될 수 있다.

[0043] 따라서, 일부 실시양태에서, 역치 단백질 수준은 PsA 환자를 특정한 단백질에 대한 "낮은 수준" 그룹 또는 "높은 수준" 그룹으로 분류하기 위해 사용될 수 있으며, 역치 수준은 PsA 환자의 혈액 (예를 들어, 혈청)에서 측정되는 해당 단백질에 대한 모든 이용가능한 수준을 나열하고, 단백질 수준 값의 이 목록으로부터 중앙값을 결정하고, 이 중앙값을 역치 수준으로 취함으로써 결정된다. 이러한 역치 수준은 본원에서 중앙값 역치로 지칭될 수 있다. 특정한 단백질에 대한 중앙값의 평가를 위한 혈액 샘플링은 TYK2 억제제에 의한 건선성 관절염의 치료 전에 수행될 수 있다. PsA 환자는 (예를 들어, 혈장 또는 혈청의) 샘플에서 그들의 특정한 단백질 수준이 중앙값 역치 초과인 경우 "높은 수준"으로 분류될 수 있는 반면에, PsA 환자는 (예를 들어, 혈장 또는 혈청의) 샘플에서 그들의 특정한 단백질 수준이 중앙값 역치 이하인 경우 "낮은 수준"으로 분류될 수 있다. 특정한 단백질은 본원에 기재된 단백질 (예를 들어, BD2, IL-19, 및/또는 IL-17A) 중 하나 이상일 수 있다.

[0044] 체액 (예를 들어, 전혈, 혈장 또는 혈청 샘플)의 샘플에서 단백질 수준을 측정하는 방법은 관련 기술분야에 공지되어 있다. 이들 방법에는 면역검정, 예컨대 ELISA 및 그의 변형법, 예컨대 방사선 면역검정 (RIA) 및 단일 분자 어레이 (시모아(Simoa)) 면역검정, SDS-폴리아크릴아미드 전기영동 (SDS-PAGE) 질량 분광법, 근접 라이게이션 검정 (PLA) 기술, 및 소마로직(SomaLogic) 프로테옴 친화도 검정 기술이 포함되나 이로 제한되지 않는다.

[0045] 상기 논의된 바와 같이, 특정 실시양태에서, 특정한 단백질에 대한 역치 수준은 미리 결정된 값이다. 이러한 미리 결정된 값은 상기 기재된 바와 같은 중앙값 또는 다른 값을 기반으로 할 수 있거나, 또는 다른 데이터 분석 또는 방법을 기반으로 할 수 있다. 이러한 미리 결정된 값을 기반으로 하는 것과는 무관하게, 대상체 (예를 들어, PsA를 가진 환자)는 혈액에서 그녀의/그의 단백질 수준이 미리 결정된 값 초과인 경우에 "높은 수준"으로 분류될 수 있거나, 또는 혈액에서 그녀의/그의 단백질 수준이 미리 결정된 값 이하인 경우에 "낮은 수준"으로 분류될 수 있다.

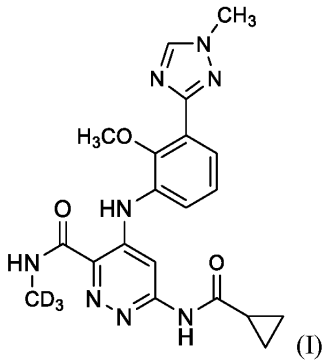
[0046] 일부 실시양태에서, 역치 수준이 대상체를 "낮은 수준" 또는 "높은 수준" 그룹으로 분류하기 위해 사용될 필요

는 없지만, 본원에 기재된 바와 같이 TYK2 억제제에 의한 치료를 위해 대상체 (예를 들어, PsA를 가진 환자)를 식별하고, 임의적으로 추가로 대상체에게 TYK2 억제제를 투여하기 위해 사용된다. 추가의 실시양태에서, TYK2 억제제는 듀크라바시티닙이다.

[0047] 따라서, 본원에 기재된 바와 같이, 대상체의 혈액에서 하나 이상의 단백질 수준은 TYK2 억제제, 예컨대 듀크라바시티닙에 대한 대상체의 PsA의 반응성을 예측하기 위해 사용될 수 있다. 본 발명은 TYK2 억제제, 예컨대 듀크라바시티닙에 의한 치료에 대한 대상체의 PsA의 반응성을 결정하는데 유용한 특정한 단백질 수준-임상 결과 연관성을 제공한다. 본 발명은 부분적으로 치료하기 전에 대상체의 혈액에서 하나 이상의 특정한 단백질의 수준을 기반으로 하여 TYK2 억제제에 의한 대상체의 치료 결과를 예측하는 방법 및 키트를 제공한다. 본 발명의 실시양태는 추가로 PsA를 가진 대상체를 TYK2 억제제로 치료하는 방법에 관한 것이며, 여기서 대상체의 PsA는 TYK2 억제제에 의한 치료에 민감한 것으로 결정되었다. 특정 실시양태에서, 상기 방법은 대상체로부터의 샘플 (예를 들어, 혈액 샘플, 예컨대 전혈, 혈청 또는 혈장)에서 하나 이상의 단백질의 수준을 결정하는 것을 포함하며, 여기서 단백질 중 하나 이상은 BD2, IL-19, 및 IL-17A로부터 선택되고, 여기서, 수준이 결정된 하나 이상의 단백질 중 적어도 하나에 대해, 단백질은 해당 단백질에 대한 역치 수준보다 높은 수준으로 샘플에 존재하고, 이로써 대상체의 PsA가 TYK2 억제제에 대해 반응성이거나 또는 그에 의한 치료에 민감하다는 표시가 제공되며; 추가의 실시양태는 대상체에게 TYK2 억제제를 투여하는 것을 포함한다. 특정 실시양태에서, TYK2 억제제는 듀크라바시티닙이다.

[0048] 특정 실시양태에서, TYK2 억제제에 대해 반응성이라는 것은 TYK2 억제제 (예컨대 듀크라바시티닙)에 의한 최소 치료 기간 (예를 들어, 8주, 10주, 12주, 14주, 또는 16주) 후에 특정한 임상 결과 (예를 들어, PASI75 반응, ACR20 반응 등)를 달성하는 것을 지칭할 수 있다. 예를 들어, PsA를 가진 대상체의 경우, TYK2 억제제에 대해 반응성이라는 것은 TYK2 억제제에 의한 치료를 개시한지 12주 후에 PASI75 반응을 달성하는 것을 지칭할 수 있고; 추가의 실시양태에서, TYK2 억제제에 대해 반응성이라는 것은 TYK2 억제제에 의한 치료를 개시한지 16주 후에 PASI75 반응을 달성하는 것을 지칭할 수 있다.

[0049] 본원에 기재된 임의의 실시양태에서, TYK2 억제제는 듀크라바시티닙일 수 있다. 듀크라바시티닙은 또한 화학식 (I)의 구조를 갖는 6-(시클로프로판카르복스아미도)-4-((2-메톡시-3-(1-메틸-1H-1,2,4-트리아졸-3-일)페닐)아미노)-N-(메틸-d_3)피리다진-3-카르복스아미드로 공지되어 있다:



(I)

[0050]

[0051] 듀크라바시티닙은 염증성 및 자가면역 질환, 예컨대 건선, 건선성 관절염, 루푸스, 루푸스 신염, 쇼그렌 증후군, 궤양성 결장염, 크론 질환, 및 강직성 척추염의 치료를 위해 현재 임상 실험 중인 선택적인 TYK2 억제제이다. 듀크라바시티닙은 미국 특허 번호 RE47,929 E에 개시되어 있고, 이는 본 양도인에게 양도되었고, 그의 내용은 전문이 본원에 참조로 포함된다. 다른 TYK2 억제제에는, 예를 들어, WO 2012/000970, WO 2012/035039, WO 2013/174895, WO 2015/091584, WO 2015/032423, WO 2017/040757, WO 2018/071794, WO 2018/075937, WO 2019/023468, US 2015/0045349, US 2015/0094296, 및 US 2016/0159773에 기재된 TYK2 억제제가 포함되며, 각각의 내용은 그들의 전문이 본원에 참조로 포함된다.

[0052] TYK2 억제제가 듀크라바시티닙인 본원에 기재된 임의의 실시양태 및 방법의 경우, 대상체에게 투여될 수 있는 듀크라바시티닙의 용량은 1일당 약 1 mg 내지 약 40 mg의 범위일 수 있다. 예를 들어, 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 방법에서 1일당 3 mg, 6 mg, 12 mg, 15 mg, 또는 36 mg 듀크라바시티닙의 용량이 대상체에게 투여된다. 이러한 1일 용량은 1일 1회 투여될 수 있거나, 또는 2회 이상의 분할 용량으로 투여될 수 있다 (예를 들어, 12 mg의 총 1일 용량의 경우, 12 mg은 1일 1회 투여될 수 있거나, 또는 2개의 6 mg 용량으로 투여될 수 있

거나, 또는 3개의 4 mg 용량으로 투여될 수 있음).

[0053] 일부 실시양태에서, 본 발명은 TYK2 억제제에 의한 치료를 위해 PsA를 가진 대상체를 식별하는 키트를 제공한다. 이러한 키트는 TYK2 억제제에 대한 대상체의 PsA의 반응성을 예측하는데 유용할 수 있다. 특정 실시양태에서, 키트는 샘플에서 하나 이상의 단백질 (예를 들어, BD2, IL-19, 및/또는 IL-17A)의 수준을 측정하기 위한 구성요소 및/또는 샘플에서 하나 이상의 단백질의 수준을 하나 이상의 표준과 비교하기 위한 구성요소를 포함하며, 여기서 표준은 질환을 갖고 있고, 이전에 TYK2 억제제로 치료받은 적이 없는 환자의 집단에서 측정된 단백질 수준을 기반으로 한다. 대안적으로, 표준은 질환을 갖고 있고, 이전에 TYK2 억제제로 치료받은 적이 있으며, TYK2 억제제에 대해 반응성인 것으로 나타난 환자의 집단에서 그리고 질환을 갖고 있고, 이전에 TYK2 억제제로 치료받은 적이 있으며, TYK2 억제제에 대해 비반응성인 것으로 나타난 환자의 집단에서 측정된 단백질 수준을 기반으로 할 수 있다.

[0054] 본원에 기재된 임의의 실시양태에서, 대상체에게 TYK2 억제제, 예컨대 듀크라바시티닙을 하나 이상의 다른 작용제와의 조합으로 투여할 수 있다.

[0055] 본 발명의 맥락에서, 대상체, 특히 인간 대상체는 환자로도 지칭될 수 있다.

[0056] 본원에 제시된 임의의 정의는 본원에 참조로 포함된 임의의 특허, 특허 출원 및/또는 특허 출원 공보에 제시된 정의보다 우선한다. 참조로 포함된 임의의 특허, 특허 출원, 특허 출원 공보 또는 다른 자료의 텍스트는 이러한 텍스트와 본 명세서가 상충되지 않는 정도로만 참조로 포함되고; 상충되는 경우, 임의의 상충되는 텍스트는 구체적으로 참조로 포함되지 않는다.

[0057] 모든 측정에는 본 발명의 취지와 일관되게 실험적 오차가 있을 수 있다.

[0058] **실시예**

[0059] 본 발명은 하기 실시예에 의해 추가로 기재될 것이다. 실시예는 단지 본 발명 및 그의 실시를 설명하기 위한 역할을 한다. 실시예는 본 발명의 범위 또는 취지에 대한 제한으로 해석되어서는 안된다.

[0060] 이중 맹검 2상 실험에서, 건선성 관절염을 가진 203명의 환자를 3가지 그룹으로 무작위화하였다: 듀크라바시티닙 6 mg 1일 1회 (N = 70), 듀크라바시티닙 12 mg 1일 1회 (N = 67), 또는 위약 (N = 66). 모든 대상체는 건선성 관절염에 대한 분류 기준 (CASPAR)에 따라 활성 건선성 관절염을 갖고 있으며; 활성 질환의 경우, 이들 기준은 ≥ 3의 압통 관절수, ≥ 3의 종창 관절수, 및 3 mg/L 초과의 C-반응성 단백질 수준을 필요로 하였다. 다른 포함 기준에는 하기가 포함되었다: 적어도 하나의 플라크 건선 병변의 존재, 및 비생물학적 질환 변형 항류마티스성 약물, 비스테로이드성 항염증성 약물, 또는 스테로이드에 의한 이전의 치료 실패. 치료 이력과 관련하여, 대상체의 대략 70%는 생물학적 제제에 의한 이전의 치료를 받은 적이 없고 생물학적 제제에 대한 경험이 없는 반면에, 대상체의 최대 30%는 하나의 TNF-억제제 (TNF = 종양 괴사 인자, TNFα로도 공지됨)에 대해 실패하였거나 또는 내약성이었다. 무작위화는 이전의 TNF-억제제 사용 (경험 있음/경험 없음) 및 체중 (< 90 kg 및 ≥ 90 kg)에 따라 계층화되었다.

[0061] 혈청에서 단백질의 수준은 기준선에서 및 듀크라바시티닙에 의한 16주 치료 동안 다양한 시점에서 측정되었다. 수많은 단백질을 조사하였으며, 조사한 단백질 중에서 β-디펜신 2 (BD2), IL-19, 및 IL-17A는 듀크라바시티닙에 대한 임상 반응을 예측하는 수준을 나타내는 것으로 제시되었다. 혈청 샘플에서 BD2의 수준은 ELISA에 의해 측정되었고; 혈청에서 IL-19 및 IL-17A의 수준은 초민감성 시모아 기술에 의해 측정되었다.

[0062] 또한, 기준선에서 (치료 전에) 건강한 대조군 (정상의 건강한 지원자)과 PsA 환자 사이의 단백질 수준의 비교를 수행하였다. 이러한 비교를 위해 연령, 성별 및 체중별로 PsA 환자와 매칭된 60명의 정상의 건강한 지원자로부터의 데이터가 사용되었다.

[0063] 임상 척도에는 피부 건선에 대한 건선 부위 활성 지수 (PASI) 점수, 미국 류마티스학 학회 20 (American College of Rheumatology 20, ACR20) 반응, 건선성 관절염 질환 활성 점수 (PASDAS), 건강 평가 설문지-기능장애 지수 (Health Assessment Questionnaire-Disability Index, HAQ-DI), 및 질환 활성 점수 28 CRP (DAS28)이 포함되었다. 듀크라바시티닙에 대한 임상 반응에 대해 상이한 단백질 측정치의 예측 값을 평가하기 위해, 16주차에서의 ACR20 또는 PASI75에 의해 정의되는 반응자 및 비반응자에 대한 기준선 단백질 농도가 각각의 아암 (위약, 6 mg 듀크라바시티닙 1일 1회, 및 12 mg 듀크라바시티닙 1일 1회)에 대해 조합되었다.

[0064] **결과**

[0065] *기준선에서 PsA 환자의 단백질 수준*:

[0066] 평가된 단백질 중에서, BD2, IL-19, 및 IL-17A는 PsA 환자에서 임상 결과를 예측하는 것으로 밝혀졌다. 또한, BD2, IL-19, 및 IL-17A의 기준선 혈청 농도는 (정상의 건강한 지원자에서의 수준과 비교하여) 건선성 관절염을 가진 환자에서 상승하였고, PASI 점수에 의해 측정되는 바와 같이 피부 침범의 중증도와 높은 상관관계가 있었다.

[0067] 기준선 혈청 β-디펜신 2 수준은 정상의 건강한 지원자에 비해 PsA 환자에서 유의하게 더 높았다 ($p < 0.0001$). 도 1a는 정상의 건강한 지원자 (NHV, 좌측 박스 플롯) 및 건선성 관절염 환자 (PsA, 우측 박스 블롯)에서 혈청 β-디펜신 2 농도 (log2 값, y-축)에 대한 박스 플롯을 제공한다. 기준선 혈청 IL-19 및 IL-17A 수준은 또한 IL-19의 경우 도 2a 및 IL-17A의 경우 도 3a에 제시된 바와 같이 정상의 건강한 지원자에 비해 PsA 환자에서 유의하게 더 높았다 (각각에 대해 $p < 0.0001$).

[0068] 기준선에서 (듀크라바시티닙에 의한 또는 위약에 의한 치료 전에) PsA 환자의 경우, 특정 단백질 혈청 수준은 PASI 점수와 상관관계가 있었다. 도 1b는 기준선 β-디펜신 2 농도 (ng/L, log2 값)를 x-축 상에 및 기준선 PASI 점수를 y-축 상에 제시하는 그래프이며; 기준선 β-디펜신 2 수준은 기준선 PASI 점수와 상관관계가 있었다 (스피어만(Spearman) 순위 상관 계수, 또는 $\rho = 0.56$; $p < 0.0001$). 또한, 기준선 IL-19 수준은 도 2b에 제시된 바와 같이 기준선 PASI 점수와 상관관계가 있었고 ($\rho = 0.5$; $p < 0.0001$), 기준선 IL-17A 농도는 도 3b에 제시된 바와 같이 기준선 PASI 점수와 상관관계가 있었다 ($\rho = 0.4$; $p < 0.0001$). 기준선 CRP 수준은 기준선 PASI 점수와 강한 상관관계를 나타내지 않았다 ($\rho = 0.14$; $p = 0.04$).

[0069] PsA 환자에서 BD2, IL-19 또는 IL-17A의 기준선 수준과 기준선 CRP 수준 사이의 임의의 연관성에 대해 테스트하기 위해 피어슨(Pearson) 상관관계 분석을 수행하였다. 또한, 기준선에서 단백질 혈청 수준과 질환 활성 사이의 임의의 연관성에 대해 테스트하기 위해 하기 질환 활성 측정을 이용하여 피어슨 상관관계 분석을 수행하였다: PASI, DAS28, HAQ-DI, 및 PASDAS. 기준선 BD2 발현 수준 (log2 값)은 0.2의 상관 계수로 기준선 CRP 수준 (log2 값)과 약한 상관관계가 있었고 (p-값 = 0.00526); 기준선 BD2 발현 수준 (log2 값)은 0.57의 상관 계수로 기준선 PASI 점수와 상관관계가 있었다 (p-값 <0.0001). 기준선 BD2 발현은 기준선에서 다른 질환 활성 척도와 강한 또는 통계적으로 유의한 상관관계를 나타내지 않았다 (기준선 DAS28, 기준선 HAQ-DI, 또는 기준선 PASDAS, 각각 0.04 (p-값 = 0.60015), 0.06 (p-값 = 0.38953), 및 0.12 (p-값 = 0.08699)의 상관 계수를 가짐). IL-19 및 IL-17A 기준선 수준에 대해 유사한 결과가 관찰되었다. 기준선 IL-19 발현 (log2 값)은 기준선 CRP 수준 (log2 값)과 약한 상관관계가 있고 (상관 계수 = 0.27; p-값 = 0.000012), 기준선 PASI 점수와 상관관계가 있는 반면에 (상관 계수 = 0.58; p-값 < 0.0001), 기준선 IL-19 발현 (log2 값)은 기준선에서 다른 활성 척도와 강한 상관관계를 나타내지 않았다 (기준선 DAS28, 기준선 PASDAS, 및 기준선 HAQ-DI에 대해 각각 0.12 (p-값 = 0.08929), 0.15 (p-값 = 0.03972), 및 0.16 (p-값 = 0.02192)의 상관 계수를 가짐). IL-17A의 경우, 기준선 IL-17A 발현 (log2 값)은 기준선 CRP 수준 (log2 값) (상관 계수 = 0.3; p-값 = 1e-05) 및 기준선 PASI 점수 (상관 계수 = 0.46; p-값 <0.0001)와 상관관계가 있었지만, 기준선에서 다른 질환 활성 척도와 강한 또는 통계적으로 유의한 상관관계를 나타내지 않았다 (기준선 DAS28, 기준선 PASDAS, 및 기준선 HAQ-DI에 대해 각각 0.06 (p-값 = 0.40389), 0.14 (p-값 = 0.04863), 및 0.13 (p-값 = 0.06776)의 상관 계수를 가짐).

[0070] *기준선 임상 점수와 반응 상태 사이의 상관관계*:

[0071] 16주차에서의 기준선 PASI 점수와 PASI75 또는 ACR20 반응 상태 사이의 관계, 및 16주차에서의 기준선 DAS28과 ACR20 반응의 관계를 평가하였다. 기준선 PASI 점수 및 기준선 DAS28에 대한 중앙값은 각각 6.6 및 5.1이었다. 기준선 PASI 점수의 중앙값은 PASI75 반응 데이터를 가진 165명의 대상체로부터 계산되었다 (하기 표 1 참조). 각각의 치료 아암에 대해, 평균 기준선 점수가 반응자 대 비반응자에서 상이한지 여부를 테스트하기 위해 2-샘플 t-테스트를 수행하였다. 반응자와 비반응자 사이에서 기준선 중앙값 점수의 차이를 테스트하기 위해 각각의 치료 아암에 대해 윌콕슨(Wilcoxon) 순위 합계 테스트 (만-위트니 U 테스트(Mann-Whitney U test))를 또한 수행하였다.

[0072] **표 1**: 단백질 수준 및 반응 데이터를 가진 대상체의 수

단백질	대상체의 총수	**PASI75** 반응 데이터	**ACR20** 반응 데이터
BD2	200	162	146
IL-19	201	163	147
IL-17A	202	164	148
CRP	203	165	149

[0073]

[0074] 또한, 기준선 질환 점수 (중앙값 기준선 점수에 의해 기준선 점수 높은 및 기준선 점수 낮은 그룹으로 이분화됨)가 반응 상태와 연관이 있는지 여부를 결정하기 위해 로지스틱 회귀 모델을 핏팅하였다. 모델은 기준선 점수 높은 및 기준선 점수 낮은 그룹에서 각각의 투여 아암 대 위약에 대한 승산비를 생성하였다. 상호작용항의 p-값을 이용하여, 승산비 (OR)가 기준선 점수 높은 및 기준선 점수 낮은 그룹 사이에서 유의하게 상이한지 여부를 식별하였다.

[0075] - 기준선 PASI 점수와 PASI75 반응 사이의 관계를 평가하기 위해, 모델은 하기와 같았다: PASI75 (Y/N) = 치료 아암 + PASI 기준선 그룹 + 치료 아암*PASI 기준선 그룹 + TNF-억제제 사용 + 기준선 체중 (본원에서 사용된 바와 같이, "기준선 체중"은 대상체의 체중 (kg) (연속적)을 지칭함).

[0076] - 기준선 PASI 점수와 ACR20 반응 사이의 관계를 평가하기 위해, 모델은 하기와 같았다: ACR20 (Y/N) = 치료 아암 + PASI 기준선 그룹 + 치료 아암*PASI 기준선 그룹 + TNF-억제제 사용 + 기준선 체중 (연속적).

[0077] - 기준선 DAS28과 ACR20 반응 사이의 사이의 관계를 평가하기 위해, 모델은 하기와 같았다: ACR20 (Y/N) = 치료 아암 + DAS28 기준선 그룹 + 치료 아암*DAS28 기준선 그룹 + TNF-억제제 사용 + 기준선 체중 (연속적).

[0078] 이들 통계적 비교 및 로지스틱 회귀 모델을 적용하면, 기준선 PASI는 통계적으로 유의한 수준으로 PASI75 반응 상태와 상관관계가 있는 반면에, 테스트한 다른 관계는 통계적으로 유의한 연관성을 얻지 못했다. 도 4 및 하기 표는 기준선 PASI를 PASI75 반응 상태와 상호 관련시키기 위한 데이터를 제공한다.

[0079] 도 4는 각각의 치료 아암에서 PASI75 반응 상태에 따라 기준선 PASI 점수에 대한 박스 플롯을 제공하며, 이때 각각의 박스에서 수평 실선은 해당 박스 플롯에 대한 중앙값을 나타내고, 수평 점선은 모든 박스 플롯에 걸쳐 165명의 모든 대상체 (PASI75 데이터를 가진 165명의 대상체)에 대한 6.6의 기준선 PASI 중앙값을 나타낸다. 표 2는 상기 기재된 t-테스트 및 윌콕슨 순위 합계 테스트에 대한 p-값을 제공한다. 표 3은 반응 상태 (PASI75 반응자 또는 비반응자) 및 기준선 점수 상태 (PASI75 데이터를 가진 165명의 모든 대상체에 대해 6.6의 기준선 PASI 점수 중앙값 초과 또는 이하인 기준선 PASI 점수)에 따라 각각의 치료 아암에서 대상체의 수를 제공한다. 표 4는 기준선 PASI 점수로부터 PASI75 반응을 예측하기 위해 사용되는 로지스틱 회귀 모델에 대한 승산비 결과를 제공한다.

[0080] **표 2**: PASI75 반응자 대 비반응자에서 기준선 PASI 점수를 비교하는, 각각의 치료 아암에 대한 p-값

치료 아암	**PASI75** 반응자 대 비반응자에서 기준선 **PASI** 평균 점수를 비교하는 **t-**테스트	**PASI75** 반응자 대 비반응자에서 기준선 **PASI** 중앙값 점수를 비교하는 윌콕슨 순위 합계 테스트
위약	0.04537	0.08967
6 mg QD	0.04343	0.03424
12 mg QD	0.00713	0.00284

[0081]

[0082] **표 3**: PASI75 반응 상태 및 치료 아암에 따른 대상체의 수

치료 아암	16주차에서의 PASI75	6.6의 기준선 PASI 중앙값보다 낮음/높음	대상체의 수
위약	비반응자	낮음	20
		높음	23
	반응자	낮음	6
		높음	5
6 mg QD	비반응자	낮음	23
		높음	11
	반응자	낮음	9
		높음	16
12 mg QD	비반응자	낮음	15
		높음	6
	반응자	낮음	11
		높음	20

[0083]

[0084] **표 4**: PASI75 반응 상태를 기준선 PASI 점수와 상호 관련시키기 위한 로지스틱 회귀 승산비 결과

그룹	비교	승산비 또는 상호작용항	p-값	신뢰 구간	
				하한	상한
모든	6 mg QD vs 위약	2.879507	0.0139152	1.2396003	6.688898
모든	12 mg QD vs 위약	5.781188	0.0000692	2.4360034	13.720069
기준선 PASI 높은	6 mg QD vs 위약	6.937111	0.0022656	2.0005970	24.054574
기준선 PASI 높은	12 mg QD vs 위약	15.751704	0.0000533	4.1359885	59.989574
기준선 PASI 낮은	6 mg QD vs 위약	1.258076	0.7080266	0.3783530	4.183276
기준선 PASI 낮은	12 mg QD vs 위약	2.453607	0.1429598	0.7383291	8.153800
상호작용항: 치료 아암 * 기준선 PASI 그룹	6 mg QD vs 위약: 기준선 PASI 높은 대 PASI 낮은	5.514064	0.0535809	0.9740252	31.215726
상호작용항: 치료 아암 * 기준선 PASI 그룹	12 mg QD vs 위약: 기준선 PASI 높은 대 PASI 낮은	6.419815	0.0425310	1.0646363	38.711838

[0085]

[0086] 상기 표 4에 제시된 승산비 결과는 특정한 환자 그룹에 대해 치료와 PASI75 반응 상태 사이의 연관성 척도를 제공한다: 모든 환자, 중앙값 6.6 값 초과의 기준선 PASI 점수를 가진 환자 (기준선 PASI 높은), 및 중앙값 6.6 값 이하의 기준선 PASI 점수를 가진 환자 (기준선 PASI 낮은). 처음 6개 행의 경우, 각각의 승산비 (OR)는 (i) 특정한 치료 (6 mg QD 또는 12 mg QD)에서 PASI75 반응이 발생할 승산 및 (ii) 치료의 부재하에 (위약) PASI75 반응을 달성할 승산의 비를 나타낸다. 1보다 큰 승산비는 치료가 PASI75 반응을 달성할 더 높은 승산과 연관이 있음을 나타내는 반면에, 1보다 작은 승산비는 치료가 PASI75 반응을 달성할 더 낮은 승산과 연관이 있음을 나타내며; 1의 승산비는 치료가 PASI75 반응을 달성할 승산에 영향을 미치지 않음을 나타낸다. 처음 2개 행의 OR은 모든 환자에 대해 6 mg QD 또는 12 mg QD 대 위약을 비교하는 OR을 나타낸다: PASI75 (Y/N) = 치료 아암 + TNF-억제제 사용 + 기준선 체중 (연속적). 3번째 내지 6번째 행의 OR은 하기부터의 결과를 제공한다: PASI75 (Y/N) = 치료 아암 + 기준선 PASI 그룹 + 치료 아암*기준선 PASI 그룹 + TNF-억제제 사용 + 기준선 체중 (연속적). 예를 들어, 3번째 행에서, 6.94는 중앙값 6.6 초과의 기준선 PASI 점수를 가진 환자에 대해 6 mg QD 대

위약을 비교하는 승산비이다. 표 4의 마지막 2개 행은 상호작용항을 제공하며; 예를 들어 7번째 행에서, 5.51의 승산비는 두 승산비의 비를 취하여 계산되었다: a) 기준선 PASI 높은 그룹에서 6 mg QD 대 위약의 승산비 및 b) 기준선 PASI 낮은 그룹에서 6 mg QD 대 위약의 승산비 (즉, 승산비 6.94 대 1.26을 비교함). 표 4에 제시된 이들 결과는 각각의 치료 아암에서, 기준선 PASI-높은 그룹이 유의한 치료 이익을 나타내었음을 (위약에 비해 듀크라바시티닙 치료에 의해 PASI75를 달성할 승산이 유의하게 더 높음) 제시한다.

[0087] *기준선 단백질 수준과 반응 상태 사이의 상관관계*:

[0088] 특정 혈청 단백질 (BD2, IL-19, 및 IL-17A)의 기준선 수준은 ACR20 및 PASI75를 비롯한 중요한 임상 결과에 대한 예측 값을 제공하는 것으로 밝혀졌다. 반응에 따른 기준선 단백질 수준에 대한 박스 플롯을 생성하였고, 수평선은 기준선에서 중앙값 단백질 수준을 나타낸다. 각각의 치료 아암에 대해, 평균 기준선 혈청 단백질 수준이 반응자 대 비반응자에서 상이한지 여부를 테스트하기 위해 2-샘플 t-테스트를 수행하였다. 반응자와 비반응자 사이에서 중앙값 혈청 단백질 수준의 차이를 평가하기 위해 윌콕슨 순위 합계 테스트 (만-위트니 U 테스트)를 또한 수행하였다. 추가로, 각각의 치료 아암에 대해 16주차에서의 ACR20 및 PASI75 반응률의 막대 플롯을 모든 대상체 (중앙값 기준선 수준에 따라 이분화된 단백질 수준 높은 및 단백질 수준 낮은 대상체)에 대해 생성하였다. 각각의 치료 아암에 대해 시간에 걸친 ACR20 및 PASI75 반응률의 선 플롯을 단백질 수준 높은 및 단백질 수준 낮은 그룹에 대해 생성하였다. 기준선 단백질 수준과 임상 결과 사이의 연관성을 평가하기 위해 로지스틱 회귀 모델을 또한 핏팅하였다.

[0089] PsA 환자에서 특정 단백질의 중앙값 기준선 혈청 수준이 하기에 나열되었다:

[0090] - β-디펜신 2 (BD2)의 중앙값: 9,265 ng/L

[0091] - IL-19의 중앙값: 36 ng/L

[0092] - IL-17A의 중앙값: 0.575 ng/L

[0093] - C-반응성 단백질 (CRP)의 중앙값: 8.31 mg/L.

[0094] 이분화

[0095] 본원에 기재된 특정 분석을 위해, 환자를 (예를 들어, 상기 나열된 단백질 또는 다른 척도의) 중앙값에 의해 "높은" 및 "낮은" 그룹으로 이분화하였고, 높은 그룹은 중앙값 초과의 값을 갖고, 낮은 그룹은 중앙값 이하의 값을 가졌다.

[0096] **β-디펜신 2 (BD2)**

[0097] β-디펜신 2의 중앙값 기준선 수준 (기준선 BD2 데이터를 가진 200명의 모든 대상체에서)은 9,265 ng/L이었다. 도 5 및 도 6은 각각의 치료 아암에서 16주차에서의 (각각 PASI75 반응 상태 및 ACR20 반응 상태에 따라) 비반응자 및 반응자의 박스 플롯을 제공하며, 이때 수평 점선은 중앙값 기준선 BD2 수준에 상응하고, 각각의 박스에서 수평 실선은 해당 박스 플롯에 대한 중앙값 기준선 BD2 수준을 나타낸다. 표 5는 각각의 치료 아암에 대해 반응자 대 비반응자에서 기준선 평균 또는 기준선 중앙값 BD2 수준을 비교하기 위한 p-값을 제공하며; 평균 값을 비교하기 위한 t-테스트의 경우, BD2 수준은 반응자 및 비반응자에 대한 평균을 계산하기 전에 log2 변환되었다.

[0098] **표 5**: 반응자 대 비반응자에서 기준선 BD2 수준을 비교하는, 각각의 치료 아암에 대한 p-값

치료 아암	반응자 대 비반응자에서 평균 기준선 **BD2** 수준*을 비교하는 **t**-테스트	반응자 대 비반응자에서 중앙값 기준선 **BD2** 수준을 비교하는 윌콕슨 순위 합계 테스트
	***PASI75** 반응자 대 비반응자*	
위약	0.00063	0.00191
6 mg QD	0.23517	0.21124
12 mg QD	0.16128	0.23162
	***ACR20** 반응자 대 비반응자*	
위약	0.02295	0.05721
6 mg QD	0.42895	0.48024
12 mg QD	0.50135	0.47576

[0099]

[0100] * log2 변환됨

[0101] 도 7 및 도 8은 중앙값 초과의 ("BD2 높은") 또는 중앙값 이하의 ("BD2 낮은") 기준선 BD2 수준을 갖는 대상체에 대해 16주차에서의 PASI75 또는 ACR20 반응 상태를 달성하기 위한 각각의 치료 아암의 반응률을 제시하는 막대 그래프이다. BD2-높은 그룹의 경우, PASI75 반응률은 위약 아암과 비교하여 6 mg QD 및 12 mg QD 치료 아암 둘 다에서 더 높은 반면에, BD2-낮은 그룹의 경우, 치료 아암과 위약 아암 사이의 PASI75 반응률 차이가 덜 현저하였다. ACR20 반응률의 경우에 유사한 결과가 관찰되었다.

[0102] 하기 표 6은 치료 아암에 따라 BD2-낮은 및 BD2-높은 그룹에서 반응자 및 비반응자의 수를 제공한다.

[0103] **표 6**: 치료 아암에 따라 BD2-낮은 및 BD2-높은 그룹에서 비반응자 및 반응자의 수

치료 아암	16주차에서의 반응 상태	중앙값 기준선 BD2 수준보다 낮음/높음	대상체의 수
PASI75 반응 상태			
위약	비반응자	낮음	22
		높음	21
	반응자	낮음	15
		높음	6
6 mg QD	비반응자	낮음	16
		높음	17
	반응자	낮음	15
		높음	22
12 mg QD	비반응자	낮음	13
		높음	11
	반응자	낮음	19
		높음	23
ACR20 반응 상태			
위약	비반응자	낮음	17
		높음	24
	반응자	낮음	9
		높음	2
6 mg QD	비반응자	낮음	14
		높음	20
	반응자	낮음	7
		높음	18
12 mg QD	비반응자	낮음	11
		높음	10
	반응자	낮음	10
		높음	20

[0104]

[0105] 도 9 및 도 10은 BD2-높은 및 BD2-낮은 그룹에 대해 시간에 걸친 반응률 (각각 PASI75 및 ACR20)의 선 플롯을 제공한다. 시간에 걸친 용량-의존성 PASI75 반응률이 BD2-높은 그룹에서 관찰되었지만, BD2-낮은 그룹에서는 관찰되지 않았다. 또한, 위약 아암의 반응률과 비교하여 BD2-높은 그룹에서 시간에 걸쳐 듀크라바시티닙에 대한 더 높은 ACR20 반응률이 관찰되었지만, BD2-낮은 그룹에서는 관찰되지 않았다.

[0106] PsA 환자는 또한 그들의 기준선 BD2 수준 및 기준선 PASI 상태에 따라 4가지 그룹으로 이분화되었다: BD2-높은 및 PASI-높은; BD2-높은 및 PASI-낮은; BD2-낮은 및 PASI-높은; 및 BD2-낮은 및 PASI-낮은. 표 7은 상기 언급된 4가지 각각의 그룹 내의 PsA 환자의 수를 제공한다. 도 11은 상기 언급된 4가지 그룹으로 분류되는 모든 대상체에 대한 각각의 치료 아암에서 16주차에서의 PASI75 반응 상태의 막대 그래프이다. 막대 그래프는 기준선 BD2 수준 및 기준선 PASI가 PASI75 반응과 연관이 있음을 제시한다. 높은 기준선 BD2 수준은 PASI-높은 및 PASI-낮은 그룹 둘 다에서 듀크라바시티닙에 대한 더 양호한 PASI75 반응과 연관이 있었다. 이들 결과는 높은 기준선 BD2 수준이 ACR20 및 PASI75 둘 다에 의해 평가되는 바와 같이 TYK2 억제제 치료의 더 큰 임상 이익과 연관이 있음을 나타낸다.

[0107] **표 7**: 치료 아암에 따라 BD2-높은-PASI-높은, BD2-높은-PASI-낮은, BD2-낮은-PASI-높은, 및 BD2-낮은-PASI-낮은 그룹에서 PASI75 비반응자 및 반응자의 수

치료 아암	PASI75 반응 상태	그룹	대상체의 수
위약	반응자	BD2-높은-PASI-높은	1
		BD2-높은-PASI-낮은	1
		BD2-낮은-PASI-높은	4
		BD2-낮은-PASI-낮은	5
	비반응자	BD2-높은-PASI-높은	16
		BD2-높은-PASI-낮은	8
		BD2-낮은-PASI-높은	5
		BD2-낮은-PASI-낮은	12
6 mg QD	반응자	BD2-높은-PASI-높은	14
		BD2-높은-PASI-낮은	4
		BD2-낮은-PASI-높은	2
		BD2-낮은-PASI-낮은	5
	비반응자	BD2-높은-PASI-높은	8
		BD2-높은-PASI-낮은	12
		BD2-낮은-PASI-높은	3
		BD2-낮은-PASI-낮은	11
12 mg QD	반응자	BD2-높은-PASI-높은	13
		BD2-높은-PASI-낮은	7
		BD2-낮은-PASI-높은	6
		BD2-낮은-PASI-낮은	4
	비반응자	BD2-높은-PASI-높은	5
		BD2-높은-PASI-낮은	5
		BD2-낮은-PASI-높은	1
		BD2-낮은-PASI-낮은	10

[0108]

[0109] 또한, BD2-높은 및 BD2-낮은 그룹에서 각각의 듀크라바시티닙 치료 아암 대 위약의 승산비를 생성하기 위해, 반응 척도 ACR20 및 PASI75에 대해 로지스틱 회귀 모델을 핏팅하였다. 하기 로지스틱 회귀 모델을 사용하였다:

[0110] - ACR20 반응 상태의 경우: ACR20 (Y/N) = 치료 아암 + BD2 그룹 + 치료 아암*BD2 그룹 + TNF-억제제 사용 + 기준선 체중 (연속적).

[0111] - PASI75 반응 상태의 경우: PASI75 (Y/N) = 치료 아암 + BD2 그룹 + 치료 아암*BD2 그룹 + TNF-억제제 사용 + 기준선 체중 (연속적).

[0112] 반응을 달성할 OR이 BD2-높은 및 BD2-낮은 그룹 사이에서 유의하게 상이한지 여부를 식별하기 위해 상호작용항의 p-값을 사용하였다. 도 26-31은 (BD2 및 본원에 기재된 다른 바이오마커에 대해) 이들 모델의 로지스틱 회귀 결과를 요약하는 포레스트 플롯이며; "위약" 및 "듀크라바"에 대한 각각의 "N"은 해당 그룹에서 반응자의 수를 나타낸다. 기준선 BD2 수준의 효과를 분석하기 위해 사용되는 통계 모델은 별도의 예측인자로서 각각의 치료 아암 (6 mg QD, 12 mg QD, 및 위약) (ACR20 결과의 경우 도 26, 도 27, 및 표 8A 참조; PASI75 결과의 경우 도 29, 도 30, 및 표 9A 참조) 및 또한 조합된 듀크라바시티닙 치료 아암 (ACR20 결과의 경우 도 28 및 표 8B 참조; PASI75 결과의 경우 도 31 및 표 9B)을 사용하여 실행되었다.

[0113] **표 8A**: ACR20 반응 상태를 기준선 BD2 수준과 상호 관련시키기 위한 로지스틱 회귀 승산비 결과

그룹	비교	승산비 또는 상호작용항	p-값	신뢰 구간	
				하한	상한
모든	6 mg QD vs 위약	2.46	0.012	1.214	4.96
모든	12 mg QD vs 위약	3.61	<0.0001	1.759	7.41
BD2 높은	6 mg QD vs 위약	4.54	0.008	1.497	13.77
BD2 높은	12 mg QD vs 위약	7.33	0.001	2.301	23.36
BD2 낮은	6 mg QD vs 위약	1.44	0.467	0.543	3.79
BD2 낮은	12 mg QD vs 위약	2.15	0.120	0.819	5.66
상호작용항: 치료 아암*BD2 그룹	6 mg QD vs 위약: BD2 높은 대 BD2 낮은	3.16	0.125	0.725	13.80
상호작용항: 치료 아암*BD2 그룹	12 mg QD vs 위약: BD2 높은 대 BD2 낮은	3.40	0.111	0.753	15.39

[0114]

[0115] 표 8A에서 처음 2개 행은 하기를 이용하여 모든 환자 (BD2-높은 및 BD2-낮은 그룹)에서 위약과 대비하여 6 mg 또는 12 mg 듀크라바시티닙에 대해 반응할 승산을 비교하는 승산비를 제시한다: ACR20 (Y/N) = 치료 아암 + TNF-억제제 사용 + 기준선 체중 (연속적). 3번째 내지 8번째 행의 승산비는 하기로부터의 결과를 나타낸다: ACR20 (Y/N) = 치료 아암 + BD2 그룹 + 치료 아암*BD2 그룹 + TNF-억제제 사용 + 기준선 체중 (연속적). 마지막 2개 행은 상호작용항을 나타낸다. 예를 들어, 7번째 행은 (a) BD2-높은 그룹에서 6 mg QD 대 위약의 승산비 및 (b) BD2-낮은 그룹에서 6 mg QD 대 위약의 승산비, 즉, 4.54 대 1.44의 OR을 비교하는 비를 제공한다. 상기 비는 귀무 가설 (즉, 1)보다 높았지만, 통계적으로 유의하지 않았다.

[0116] 표 8A, 도 26, 및 도 27에 제시된 결과는 BD2-높은 그룹이 2가지 듀크라바시티닙 용량 모두에서 유의한 치료 이익을 나타낸 반면에 (위약 아암에서 ACR20을 달성하는 승산과 비교하여 듀크라바시티닙 치료에 의해 ACR20을 달성할 유의하게 더 큰 승산에 의해 나타남), BD2-낮은 그룹은 유의한 치료 이익을 나타내지 않았음을 나타낸다. 유사하게, 도 28 및 표 8B에 제시된 ACR20 결과는 듀크라바시티닙이 BD2-높은 그룹에서만 유의한 치료 이익을 제공하였음을 제시한다 (표 8B의 2번째 행 참조).

[0117] **표 8B**: ACR20 반응 상태를 기준선 BD2 수준과 상호 관련시키기 위한 로지스틱 회귀 승산비 결과 (조합된 듀크라바시티닙 치료 아암)

그룹	비교	승산비 또는 상호작용항	p-값	신뢰 구간	
				하한	상한
모든	듀크라바시티닙 vs 위약	2.961	0.0006	1.588	5.519
BD2 높은	듀크라바시티닙 vs 위약	5.645	0.0009	2.025	15.735
BD2 낮은	듀크라바시티닙 vs 위약	1.767	0.178	0.772	4.041
상호작용항: 치료 아암 * BD2 그룹	듀크라바시티닙 vs 위약: BD2 높은 대 BD2 낮은	3.195	0.083	0.858	11.901

[0118]

[0119] **표 9A**: PASI75 반응 상태를 기준선 BD2 수준과 상호 관련시키기 위한 로지스틱 회귀 승산비 결과

그룹	비교	승산비 또는 상호작용항	p-값	신뢰 구간	
				하한	상한
모든	6 mg QD vs 위약	2.880	0.014	1.240	6.69
모든	12 mg QD vs 위약	5.781	<0.0001	2.436	13.72
BD2 높은	6 mg QD vs 위약	10.905	0.003	2.245	52.98
BD2 높은	12 mg QD vs 위약	24.118	<0.0001	4.720	123.23
BD2 낮은	6 mg QD vs 위약	0.938	0.918	0.277	3.18
BD2 낮은	12 mg QD vs 위약	1.695	0.383	0.518	5.54
상호작용항: 치료 아암*BD2 그룹	6 mg QD vs 위약: BD2 높은 대 BD2 낮은	11.628	0.016	1.580	85.58
상호작용항: 치료 아암*BD2 그룹	12 mg QD vs 위약: BD2 높은 대 BD2 낮은	14.233	0.010	1.890	107.17

[0120]

[0121] 도 29-31, 표 9A, 및 표 9B는 PASI75 반응에 대해 유사한 분석 결과를 제공한다. 도 29, 도 30, 및 표 9A에 제시된 결과는 2가지 듀크라바시티닙 용량 모두에서 BD2-높은 그룹이 유의한 치료 이익을 나타낸 반면에 (위약 아암에서 PASI75를 달성할 승산과 비교하여 듀크라바시티닙 치료에 의해 PASI75를 달성할 유의하게 더 큰 승산에 의하 나타남) (3번째 및 4번째 행 참조), BD2-낮은 그룹은 유의한 치료 이익을 나타내지 않았음을 (5번째 및 6번째 행 참조) 제시한다. 추가로, 각각의 용량에서 치료 이익 (듀크라바시티닙에 대한 치료 반응을 나타낼 승산비 대 위약에 대한 반응을 나타낼 승산비)은 BD2-낮은 그룹에 비해 BD2-높은 그룹에서 유의하게 더 높았다 (7번째 및 8번째 행 참조).

[0122] 도 31 및 표 9B에 제시된 PASI75 반응 결과는 듀크라바시티닙이 BD2-높은 그룹에서만 유의한 치료 이익을 제공하였고 (표 9B의 2번째 행 참조), 치료 이익이 BD2-낮은 그룹에 비해 BD2-높은 그룹에서 유의하게 더 높았음을 (표 9B의 마지막 행 참조) 나타낸다.

[0123] **표 9B**: PASI75 반응 상태를 기준선 BD2 수준과 상호 관련시키기 위한 로지스틱 회귀 승산비 결과 (조합된 듀크라바시티닙 치료 아암)

그룹	비교	승산비 또는 상호작용항	p-값	신뢰 구간	
				하한	상한
모든	듀크라바시티닙 vs 위약	3.998	0.0004	1.866	8.563
BD2 높은	듀크라바시티닙 vs 위약	15.415	0.0004	3.360	70.715
BD2 낮은	듀크라바시티닙 vs 위약	1.274	0.6427	0.458	3.543
상호작용항: 치료 아암 * BD2 그룹	듀크라바시티닙 vs 위약: BD2 높은 대 BD2 낮은	12.100	0.0078	1.929	75.898

[0124]

[0125] 상기 로지스틱 회귀 모델은 기준선 질환 활성에 대해 조정되지 않았다. 기준선 질환 활성의 임의의 잠재적인 교란 효과를 설명하기 위해, 기준선 질환 활성에 대해 조정된 2번째 모델을 사용하였다. 도 32-35는 2번째 모델의 결과를 요약하는 포레스트 플롯을 제공하며; 표 10 및 11은 이 모델에서 BD2에 대한 승산비 결과를 제공한다.

[0126] **표 10**: 기준선 DAS28에 대해 조정된, ACR20 반응 상태를 기준선 BD2 수준과 상호 관련시키기 위한 로지스틱 회귀 승산비 결과

그룹	비교	승산비 또는 상호작용항	p-값	신뢰 구간	
				하한	상한
모든	6 mg QD vs 위약	2.44	0.013	1.207	4.94
모든	12 mg QD vs 위약	3.62	<0.0001	1.763	7.48
BD2-높은	6 mg QD vs 위약	4.42	0.009	1.450	13.46
BD2-높은	12 mg QD vs 위약	7.33	0.001	2.299	23.39
BD2-낮은	6 mg QD vs 위약	1.44	0.461	0.545	3.81
BD2-낮은	12 mg QD vs 위약	2.14	0.122	0.815	5.64
상호작용항: 치료 아암*BD2 그룹	6 mg QD vs 위약: BD2-높은 대 BD2-낮은	3.06	0.138	0.699	13.43
상호작용항: 치료 아암*BD2 그룹	12 mg QD vs 위약: BD2-높은 대 BD2-낮은	3.42	0.110	0.756	15.48

[0127]

[0128] 도 34, 도 35, 및 표 10은 ACR20 반응 상태에 대한 2번째 모델의 결과를 제시하며; 상기 표는 기준선 DAS28에 대해 조정된, 16주차에서의 ACR20 반응 상태에 대한 승산비 결과를 제공한다. 표 10에서 처음 2개 행은 하기를 이용하여 모든 환자 (BD2-높은 및 BD2-낮은)에 대해, 기준선 DAS28에 대해 조정되었을 때, ACR20 반응을 달성하기 위한 승산비 및 p-값을 제공한다: ACR20 (Y/N) = 치료 아암 + TNF-억제제 사용 + 기준선 체중 (연속적) + 기준선 DAS28 (연속적). 승산비는 6 mg 또는 12 mg 대 위약을 비교하는 승산비를 나타낸다. 이들 결과는 심지어 기준선 DAS28에 대해 조정된 후에도, ACR20 반응을 달성할 승산이 위약 아암에 비해 듀크라바시티닙 치료 아암에서 유의하게 더 높았음을 제시한다.

[0129] 표 10에서 3번째 내지 6번째 행에 제공된 결과는 하기를 이용하여 수득되었다: ACR20 (Y/N) = 치료 아암*BD2 그룹 + TNF-억제제 사용 + 기준선 체중 (연속적) + 기준선 DAS28 (연속적). 3번째 및 4번째 행은 BD2-높은 그룹에 대한 승산비 결과를 제공한다. 이들 결과는 기준선 DAS28에 대해 조정된 후에 BD2-높은 환자의 경우, 각각의 듀크라바시티닙 치료 아암에서 ACR20 반응을 달성할 승산이 위약 아암에서 ACR20 반응을 달성할 승산에 비해 유의하게 더 컸음을 나타낸다. 대조적으로, 이러한 유의한 승산비 결과가 BD2-낮은 그룹의 경우에는 관찰되지 않았다 (표 10에서 5번째 및 6번째 행 참조). 이들 결과는 기준선 DAS28과는 독립적으로, 높은 기준선 BD2 수준이 TYK2 억제제 요법의 유의한 임상 이익 (위약에 의해 ACR20을 달성할 승산과 비교하여 TYK2 억제제 치료에 의해 ACR20을 달성할 유의하게 더 큰 승산에 의해 나타남)과 연관이 있었음을 나타낸다.

[0130] 표 10에서 7번째 및 8번째 행에 제공된 결과는 3번째 내지 6번째 행에 대해 사용된 동일한 모델을 사용하여 수득되었다. 상호작용항으로부터의 이들 결과는 통계적으로 유의하지 않지만, 다른 결과와 일치하며, (a) BD2-높은 그룹에서 위약과 대비하여 듀크라바시티닙 치료에 의해 ACR20 반응을 달성할 승산비 대 (b) BD2-낮은 그룹에서 위약과 대비하여 듀크라바시티닙 치료에 의해 ACR20 반응을 달성할 승산비의 비가 귀무 가설 (즉, 1)보다 수치적으로 높았음을 제시한다. 달리 말하면, 듀크라바시티닙 치료에 대해 반응할 승산비 (ACR20에 의해 측정됨)

대 위약에 대해 반응할 승산비가 BD2-낮은 그룹에 비해 BD2-높은 그룹에서 더 높았다.

[0131] **표 11**: 기준선 PASI 점수에 대해 조정된, PASI75 반응 상태를 기준선 BD2 수준과 상호 관련시키기 위한 로지스틱 회귀 승산비 결과

그룹	비교	승산비 또는 상호작용항	p-값	신뢰 구간	
				하한	상한
모든	6 mg QD vs 위약	3.052	0.011	1.293	7.20
모든	12 mg QD vs 위약	6.494	<0.0001	2.665	15.82
BD2-높은	6 mg QD vs 위약	13.559	0.002	2.610	70.44
BD2-높은	12 mg QD vs 위약	34.074	<0.0001	6.073	191.19
BD2-낮은	6 mg QD vs 위약	0.987	0.983	0.287	3.39
BD2-낮은	12 mg QD vs 위약	1.751	0.359	0.529	5.80
상호작용항: 치료 아암*BD2 그룹	6 mg QD vs 위약: BD2-높은 대 BD2-낮은	13.742	0.012	1.768	106.81
상호작용항: 치료 아암*BD2 그룹	12 mg QD vs 위약: BD2-높은 대 BD2-낮은	19.455	0.006	2.392	158.21

[0132]

[0133] 도 32, 도 33, 및 표 11은 PASI75 반응 상태에 대해 유사한 모델의 결과를 제시하며; 상기 표는 기준선 PASI 점수에 대해 조정된, 16주차에서의 PASI75 상태에 대한 승산비 결과를 제공한다. 표 11에서 처음 2개 행은 하기를 이용하여 모든 환자 (BD2-높은 및 BD2-낮은)에 대해, 기준선 PASI 점수에 대해 조정되었을 때, PASI75 반응을 달성하기 위한 승산비 및 p-값을 제공한다: PASI75 (Y/N) = 치료 아암 + TNF-억제제 사용 + 기준선 체중 (연속적) + 기준선 PASI 점수 (연속적). 승산비는 6 mg 또는 12 mg 대 위약을 비교하는 승산비를 나타낸다. 이들 결과는 심지어 기준선 PASI 점수에 대해 조정된 후에도, PASI75 반응을 달성할 승산이 위약 아암에 비해 듀크라바시티닙 치료 아암에서 유의하게 더 높았음을 제시한다.

[0134] 표 11의 3번째 내지 6번째 행에 제공된 결과는 하기를 이용하여 수득되었다: PASI75 (Y/N) = 치료 아암*BD2 그룹 + TNF-억제제 사용 + 기준선 체중 (연속적) + 기준선 PASI 점수 (연속적). 3번째 및 4번째 행은 BD2-높은 그룹에 대한 승산비 결과를 제공한다. BD2-높은 환자에 대해, 기준선 PASI 점수에 대해 조정된 후에, 각각의 듀크라바시티닙 치료 아암에서 PASI75 반응을 달성할 승산은 위약 아암에서 PASI75를 달성할 승산에 비해 유의하게 더 컸다. 대조적으로, 이러한 유의한 승산비 결과가 BD2-낮은 그룹에서는 관찰되지 않았다 (표 11에서 5번째 및 6번째 행 참조). 이들 결과는 기준선 PASI 점수와는 독립적으로, 높은 기준선 BD2 수준이 TYK2 억제제 치료의 유의한 임상 이익 (위약 아암에서 PASI75를 달성할 승산과 비교하여 TYK2 억제제 치료에 의해 PASI75를 달성할 유의하게 더 큰 승산에 의해 나타남)과 연관이 있었음을 제시한다.

[0135] 표 11에서 7번째 및 8번째 행에 제공된 결과는 3번째 내지 6번째 행에 대해 사용된 동일한 모델을 사용하여 수득되었다. (a) BD2-높은 그룹에서 위약과 대비하여 듀크라바시티닙에 의한 치료 후에 PASI75를 달성할 승산비 대 (b) BD2-낮은 그룹에서 위약과 대비하여 듀크라바시티닙에 의한 치료 후에 PASI75를 달성할 승산비의 비는 귀무 가설 (즉, 1)보다 통계적으로 유의하게 더 높았다. 이들 결과는 심지어 기준선 PASI에 대해 조정된 후에도, 낮은 BD2 수준과 비교하여, 높은 BD2 수준이 위약과 비교하여 TYK2 억제제 치료의 유의하게 더 큰 임상 이익 (PASI75를 달성할 유의하게 더 큰 승산비에 의해 나타남)과 연관이 있었음을 제시한다.

[0136] PASI75의 경우, 각각 중앙값에 따라 이분화된 기준선 BD2 수준 및 기준선 PASI 점수의 예측 값을 평가하기 위해, 추가적인 로지스틱 회귀 모델을 핏팅하였다. 이 모델은 각각의 4가지 기준선 BD2-PASI 그룹 (즉, BD2-높

은-PASI-높은; BD2-높은-PASI-낮은; BD2-낮은-PASI-높은; BD2-낮은-PASI-낮은; 도 11 참조)에 대해 각각의 투여 아암 대 위약의 승산비를 생성하였다. 이 모델은 하기와 같았다: PASI75 (Y/N) = 치료 아암 + 기준선 BD2-PASI 그룹 + 치료 아암*기준선 BD2-PASI 그룹 + TNF-억제제 사용 + 기준선 체중 (연속적). 표 12는 이 모델의 결과를 제시한다.

[0137] **표 12**: PASI75 반응 상태를 기준선 BD2 수준 및 기준선 PASI와 상호 관련시키기 위한 로지스틱 회귀 승산비 결과

그룹	비교	승산비	p-값	신뢰 구간	
				하한	상한
모든	6 mg QD vs 위약	2.880	0.014	1.240	6.689
모든	12 mg QD vs 위약	5.781	<0.0001	2.436	13.720
BD2-높은-PASI-높은	6 mg QD vs 위약	29.670	0.003	3.247	271.150
BD2-높은-PASI-높은	12 mg QD vs 위약	43.084	0.001	4.416	420.380
BD2-높은-PASI-낮은	6 mg QD vs 위약	2.331	0.489	0.212	25.599
BD2-높은-PASI-낮은	12 mg QD vs 위약	10.995	0.048	1.019	118.576
BD2-낮은-PASI-높은	6 mg QD vs 위약	0.825	0.867	0.087	7.851
BD2-낮은-PASI-높은	12 mg QD vs 위약	7.787	0.112	0.621	97.599
BD2-낮은-PASI-낮은	6 mg QD vs 위약	1.093	0.907	0.247	4.838
BD2-낮은-PASI-낮은	12 mg QD vs 위약	0.967	0.966	0.203	4.610

[0138]

[0139] 표 12에서 처음 2개 행은 표 9에서 처음 2개 행과 동일하고, 하기를 이용하여 모든 환자에서 6 mg QD 또는 12 mg QD 대 위약을 비교하는 승산비를 제공한다: PASI75 (Y/N) = 치료 아암 + TNF-억제제 사용 + 기준선 체중 (연속적). 3번째 내지 10번째 행의 승산비는 하기로부터의 결과를 제공한다: PASI75 (Y/N) = 치료 아암 + 기준선 BD2-PASI 그룹 + 치료 아암*기준선 BD2-PASI 그룹 + TNF-억제제 사용 + 기준선 체중 (연속적). 예를 들어, 3번째 행에서, 29.67은 중앙값 초과의 BD2 수준 및 중앙값 초과의 기준선 PASI 점수를 갖는 환자에 대해 위약 아암과 대비하여 6 mg QD 치료 아암에서 반응을 달성할 승산비이다.

[0140] 표 12의 결과는 2가지 듀크라바시티닙 치료 아암 모두에서, BD2-높은-PASI-높은 그룹이 위약에 대해 반응할 승산과 비교하여 듀크라바시티닙에 대해 반응할 유의하게 더 큰 승산 (PASI75에 의해 나타남)을 나타낸 반면에 (3번째 및 4번째 행 참조), BD2-낮은-PASI-높은 그룹은 그렇지 않았음을 (7번째 및 8번째 행 참조) 나타낸다. BD2-높은-PASI-낮은 그룹에서 위약과 비교하여 12 mg QD 치료 아암에 대해 유사한 유의한 치료 이익이 관찰되었다.

[0141] <u>IL-19</u>

[0142] PsA 환자에서 측정된 기준선 IL-19 수준에 대해 동일한 분석을 수행하였다. 중앙값 기준선 IL-19의 수준 (IL-19 기준선 데이터를 가진 201명의 모든 대상체에 대해)은 36 ng/L이었다. 도 12 및 도 13은 각각의 치료 아암에서 16주차에서의 (각각 PASI75 반응 상태 및 ACR20 반응 상태에 따라) 비반응자 및 반응자의 박스 플롯을 제공하며, 이때 수평 점선은 중앙값 기준선 IL-19 수준에 상응하고, 각각의 박스에서 수평 실선은 해당 박스 플롯에 대한 중앙값 기준선 IL-19 수준을 나타낸다. 표 13은 각각의 치료 아암에 대해 반응자 대 비반응자에서 기준선 평균 또는 기준선 중앙값 IL-19 수준을 비교하기 위한 p-값을 제공하며; 평균 값을 비교하기 위한 t-테스트의 경우, IL-19 수준은 반응자 및 비반응자에 대한 평균을 계산하기 전에 log2 변환되었다.

[0143] **표 13**: 반응자 대 비반응자에서 기준선 IL-19 수준을 비교하는, 각각의 치료 아암에 대한 p-값

치료 아암	반응자 대 비반응자에서 평균 기준선 **IL-19** 수준*을 비교하는 **t-** 테스트	반응자 대 비반응자에서 중앙값 기준선 **IL-19** 수준을 비교하는 윌콕슨 순위 합계 테스트
	***PASI75** 반응자 대 비반응자*	
위약	<0.0001	0.00022
6 mg QD	0.29995	0.19753
12 mg QD	0.08646	0.04762
	***ACR20** 반응자 대 비반응자*	
위약	0.00525	0.01627
6 mg QD	0.44843	0.39362
12 mg QD	0.47532	0.1761

[0144]

[0145] * log2 변환됨

[0146] 도 12에 제시된 바와 같이, 위약 그룹의 경우, PASI75 반응자와 비교하여 PASI75 비반응자에서 더 높은 기준선 IL-19 수준이 관찰되었다. 대조적으로, 듀크라바시티닙 치료 그룹의 경우, 기준선 IL-19 수준은 PASI75 비반응자와 비교하여 PASI75 반응자에서 더 높았다. 이들 결과는 높은 기준선 IL-19 수준을 갖는 PsA 환자가 낮은 기준선 IL-19 수준을 갖는 환자와 비교하여 듀크라바시티닙에 대해 더 양호한 피부 반응을 가졌음을 나타낸다.

[0147] 또한, 도 13에 제시된 바와 같이, 위약 그룹에서, ACR20 반응자와 비교하여 ACR20 비반응자에서 더 높은 기준선 IL-19 수준이 관찰되었다. 대조적으로, 듀크라바시티닙 치료 그룹에서 반응자는 비반응자와 비교하여 더 높은 기준선 IL-19 수준을 가졌다. 이들 결과는 높은 기준선 IL-19 수준을 갖는 PsA 환자가 낮은 기준선 IL-19 수준을 갖는 환자와 비교하여 듀크라바시티닙에 대해 더 양호한 관절 반응을 가졌음을 나타낸다.

[0148] 도 14 및 도 15는 IL-19-높은 및 IL-19-낮은 그룹 (중앙값 IL-19 기준선 수준에 따라 이분화됨)의 대상체에 대해 16주차에서의 PASI75 또는 ACR20 반응 상태를 달성하기 위한 각각의 치료 아암의 반응률을 제시하는 막대 그래프이다. IL-19-높은 그룹의 경우, PASI75 반응률은 위약 아암에서의 반응률과 비교하여 6 mg QD 및 12 mg QD 치료 아암 둘 다에서 더 높았으며; 이 결과는 IL-19-낮은-그룹에 대해서는 관찰되지 않았다 (도 14 참조). ACR20 반응률의 경우, IL-19-낮은 그룹에 비해 IL-19-높은 그룹에서 훨씬 더 현저한 치료 효과 (듀크라바시티닙의 용량 반응 효과를 나타냄)가 관찰되었다 (도 15 참조).

[0149] 하기 표 14는 치료 아암에 따라 (PsA 환자에서 IL-19 중앙값 수준에 따라 분류된) IL-19-낮은 및 IL-19-높은 그룹에서 반응자 및 비반응자의 수를 제공한다.

[0150] **표 14**: 치료 아암에 따라 IL-19-낮은 및 IL-19-높은 그룹에서 비반응자 및 반응자의 수

치료 아암	16주차에서의 반응 상태	중앙값 기준선 IL-19 수준보다 낮음/높음	대상체의 수
PASI75 반응 상태			
위약	비반응자	낮음	13
		높음	30
	반응자	낮음	11
		높음	0
6 mg QD	비반응자	낮음	16
		높음	18
	반응자	낮음	6
		높음	19
12 mg QD	비반응자	낮음	14
		높음	6
	반응자	낮음	10
		높음	20
ACR20 반응 상태			
위약	비반응자	낮음	19
		높음	26
	반응자	낮음	14
		높음	7
6 mg QD	비반응자	낮음	16
		높음	17
	반응자	낮음	16
		높음	21
12 mg QD	비반응자	낮음	17
		높음	7
	반응자	낮음	20
		높음	21

[0151]

[0152] 도 16 및 도 17은 IL-19 기준선 높은 및 IL-19 기준선 낮은 그룹에 대해 시간에 걸친 반응률 (각각 PASI75 및 ACR20)의 선 플롯을 제공한다. 시간에 걸친 용량-의존성 PASI75 반응이 IL-19-높은 PsA 환자에서 관찰되었지만, IL-19-낮은 PsA 환자에서는 관찰되지 않았다. 또한, 위약과 비교하여 시간에 걸쳐 듀크라바시티닙에 대해 더 높은 ACR20 반응률이 IL-19-높은 그룹에서 관찰되었지만, IL-19-낮은 그룹에서는 관찰되지 않았다.

[0153] PsA 환자는 또한 그들의 기준선 IL-19 수준 (중앙값보다 높음 또는 낮음) 및 기준선 PASI 상태 (중앙값보다 높음 또는 낮음)에 따라 4가지 그룹으로 또한 분류되었다: IL-19-높은 및 PASI-높은; IL-19-높은 및 PASI-낮은; IL-19-낮은 및 PASI-높은; 및 IL-19-낮은 및 PASI-낮은. 하기 표 15는 상기 언급된 각각의 그룹에서 환자의 수를 제공한다. 도 18은 상기 언급된 4가지 그룹으로 분류되는 모든 대상체에 대한 각각의 치료 아암에서 16주차에서의 PASI75 반응 상태의 막대 플롯이다. 막대 플롯은 심지어 낮은-PASI 그룹의 환자에서도 기준선 IL-19 수준이 PASI75 반응과 연관이 있음을 제시한다 (도 18에서 "IL-19-높은 PASI-낮은" 그룹 참조).

[0154] **표 15**: 치료 아암에 따라 IL-19-높은-PASI-높은, IL-19-높은-PASI-낮은, IL-19-낮은-PASI-높은, 및 IL-19-낮은-PASI-낮은 그룹에서 PASI75 비반응자 및 반응자의 수

치료 아암	PASI75 반응 상태	그룹	대상체의 수
위약	반응자	IL-19-높은-PASI-높은	0
		IL-19-높은-PASI-낮은	0
		IL-19-낮은-PASI-높은	5
		IL-19-낮은-PASI-낮은	6
	비반응자	IL-19-높은-PASI-높은	19
		IL-19-높은-PASI-낮은	11
		IL-19-낮은-PASI-높은	4
		IL-19-낮은-PASI-낮은	9
6 mg QD	반응자	IL-19-높은-PASI-높은	13
		IL-19-높은-PASI-낮은	6
		IL-19-낮은-PASI-높은	3
		IL-19-낮은-PASI-낮은	3
	비반응자	IL-19-높은-PASI-높은	9
		IL-19-높은-PASI-낮은	9
		IL-19-낮은-PASI-높은	2
		IL-19-낮은-PASI-낮은	14
12 mg QD	반응자	IL-19-높은-PASI-높은	12
		IL-19-높은-PASI-낮은	8
		IL-19-낮은-PASI-높은	7
		IL-19-낮은-PASI-낮은	3
	비반응자	IL-19-높은-PASI-높은	3
		IL-19-높은-PASI-낮은	3
		IL-19-낮은-PASI-높은	2
		IL-19-낮은-PASI-낮은	12

[0155]

[0156] BD2에 대해 상기 기재된 바와 같이 로지스틱 회귀 모델을 핏팅하였다. 반응 척도 ACR20의 경우, IL-19-높은 및 IL-19-낮은 그룹에서 각각의 투여 아암 대 위약에 대한 승산비를 생성하였다. ACR20에 대한 모델은 하기와 같았다: ACR20 (Y/N) = 치료 아암 + IL-19 그룹 + 치료 아암*IL-19 그룹 + TNF-억제제 사용 + 기준선 체중 (연속적). (치료 아암 대 위약에서) ACR20 반응을 달성할 OR이 IL-19-높은 및 IL-19-낮은 그룹 사이에서 유의하게 상이한지 여부를 식별하기 위해 상호작용항의 p-값을 사용하였다. PASI75 반응 상태에 대해 동일한 회귀 모델을 핏팅하였다: PASI75 (Y/N) = 치료 아암 + IL-19 그룹 + 치료 아암*IL-19 그룹 + TNF-억제제 사용 + 기준선 체중 (연속적). PASI75에 대한 로지스틱 회귀 모델 결과의 경우 (표 17 참조), IL-19-높은 위약 그룹에서 PASI75 반응자가 없었기 때문에, IL-19-높은 그룹에 대한 승산비는 계산될 수 없었다 (표 15 참조). PASI75 반응에 대해서는 IL-19-높은 그룹 및 IL-19-낮은 그룹의 승산비 사이의 차이를 평가하기 위한 상호작용항도 또한 계산될 수 없었다. 도 26-31은 (IL-19 및 본원에 기재된 다른 바이오마커에 대해) 이들 모델의 로지스틱 회귀 결과를 요약하는 포레스트 플롯이다. 기준선 IL-19 수준의 효과를 분석하기 위해 사용되는 통계 모델은 별도의 예측인자로서 각각의 치료 아암 (6 mg QD, 12 mg QD, 및 위약) (ACR20 결과의 경우 도 26, 도 27, 및 표 16A 참조; PASI75 결과의 경우 도 29, 도 30, 및 표 17A 참조) 및 또한 조합된 듀크라바시티닙 치료 아암 (ACR20 결과의 경우 도 28 및 표 16B 참조; PASI75 결과의 경우 도 31 및 표 17B 참조)을 사용하여 실행되었다.

[0157] **표 16A**: ACR20 반응 상태를 기준선 IL-19 수준과 상호 관련시키기 위한 로지스틱 회귀 승산비 결과

그룹	비교	승산비 또는 상호작용항	p-값	신뢰 구간	
				하한	상한
모든	6 mg QD vs 위약	2.46	0.012	1.214	4.96
모든	12 mg QD vs 위약	3.61	<0.0001	1.759	7.41
IL-19 높은	6 mg QD vs 위약	4.68	0.004	1.621	13.53
IL-19 높은	12 mg QD vs 위약	11.44	<0.0001	3.441	38.02
IL-19 낮은	6 mg QD vs 위약	1.41	0.496	0.526	3.77
IL-19 낮은	12 mg QD vs 위약	1.56	0.361	0.602	4.02
상호작용항: 치료 아암*IL-19 그룹	6 mg QD vs 위약: IL-19 높은 대 IL-19 낮은	3.33	0.103	0.785	14.11
상호작용항: 치료 아암*IL-19 그룹	12 mg QD vs 위약: IL-19 높은 대 IL-19 낮은	7.35	0.011	1.587	34.02

[0158]

[0159] 도 26, 도 27, 및 표 16A에 제시된 결과는 IL-19-높은 그룹의 경우 각각의 치료 아암에서 듀크라바시티닙에 대해 반응할 승산 (ACR20 반응을 달성함)이 위약 아암에서 ACR20 반응을 달성할 승산에 비해 통계적으로 유의하게 더 높은 반면에, IL-19-낮은 그룹의 경우에는 이러한 결과가 관찰되지 않았음을 제시한다. 또한, IL-19-낮은 그룹에 비해 IL-19-높은 그룹에서 치료 이익 (위약과 대비하여 듀크라바시티닙에 대한 반응에서 ACR20을 달성할 승산비에 의해 나타남)이 더 컸다 (6 mg QD 아암에서 수치적으로 더 크고, 12 mg QD 아암에서 통계적으로 유의하게 더 큼).

[0160] **표 16B**: ACR20 반응 상태를 기준선 IL-19 수준과 상호 관련시키기 위한 로지스틱 회귀 승산비 결과 (조합된 듀크라바시티닙 치료 아암)

그룹	비교	승산비 또는 상호작용항	p-값	신뢰 구간	
				하한	상한
모든	듀크라바시티닙 vs 위약	2.961	0.0006	1.588	5.519
IL-19 높은	듀크라바시티닙 vs 위약	6.679	0.0001	2.502	17.825
IL-19 낮은	듀크라바시티닙 vs 위약	1.487	0.354	0.642	3.441
상호작용항: 치료 아암 * IL-19 그룹	듀크라바시티닙 vs 위약: IL-19 높은 대 IL-19 낮은	4.491	0.022	1.236	16.316

[0161]

[0162] 도 28 및 표 16B에 제시된 결과는 듀크라바시티닙이 IL-19 높은 그룹에서 유의한 치료 이익을 제공하였고 (표 16B의 2번째 행 참조), IL-19 낮은 그룹과 비교하여 IL-19 높은 그룹에서 치료 이익이 유의하게 더 컸음을 (표 16B의 마지막 행 참조) 제시한다.

[0163] **표 17A**: PASI75 반응 상태를 기준선 IL-19 수준과 상호 관련시키기 위한 로지스틱 회귀 승산비 결과

그룹	비교	승산비 (OR)	p-값	신뢰 구간	
				하한	상한
모든	6 mg QD vs 위약	2.880	0.014	1.240	6.69
모든	12 mg QD vs 위약	5.781	<0.0001	2.436	13.72
IL-19 낮은	6 mg QD vs 위약	0.443	0.197	0.129	1.52
IL-19 낮은	12 mg QD vs 위약	0.842	0.769	0.268	2.65

[0164]

[0165] **표 17B**: PASI75 반응 상태를 기준선 IL-19 수준과 상호 관련시키기 위한 로지스틱 회귀 승산비 결과 (조합된 듀크라바시티닙 치료 아암)

그룹[1]	비교	승산비 또는 상호작용항	p-값	신뢰 구간	
				하한	상한
모든	듀크라바시티닙 vs 위약	3.998	0.0004	1.866	8.563
IL-19 낮은	듀크라바시티닙 vs 위약	6.284	0.367	0.229	1.725

[0166]

[0167] [1] 위약 아암의 모든 대상체가 IL-19 낮은 그룹이기 때문에, IL-19 높은 그룹에서의 PASI75 치료 이익, 또는 이것이 IL-19 낮은 그룹과 IL-19 높은 그룹 사이에서 유의하게 상이한지 여부를 결정할 수 없었다.

[0168] 도 29-31, 표 17A, 및 표 17B에 제시된 결과는 PASI75를 달성하는데 있어서 듀크라바시티닙의 유의한 전체 이익이 있었음을 제시한다. IL-19 낮은 그룹에서, 치료 이익은 통계적 유의성에 도달하지 못하였다 (표 17A의 3번째 및 4번째 행 및 표 17B의 2번째 행 참조).

[0169] BD2에 대해 상기 기재된 바와 같이 기준선 IL-19 발현 및 반응 상태에 대해 추가적인 로지스틱 회귀 모델을 핏팅하였다. 표 18 및 표 19는 하기에 추가로 기재되는 바와 같이 기준선 질환 활성을 설명하는 2번째 모델의 결과를 제공한다.

[0170] **표 18**: 기준선 DAS28에 대해 조정된, ACR20 반응 상태를 기준선 IL-19 수준과 상호 관련시키기 위한 로지스틱 회귀 승산비 결과

그룹	비교	승산비 또는 상호작용항	p-값	신뢰 구간	
				하한	상한
모든	6 mg QD vs 위약	2.44	0.013	1.207	4.94
모든	12 mg QD vs 위약	3.62	<0.0001	1.763	7.43
IL-19-높은	6 mg QD vs 위약	4.66	0.004	1.613	13.48
IL-19-높은	12 mg QD vs 위약	11.47	<0.0001	3.450	38.17
IL-19-낮은	6 mg QD vs 위약	1.40	0.500	0.524	3.75
IL-19-낮은	12 mg QD vs 위약	1.56	0.361	0.602	4.02
상호작용항: 치료 아암*IL-19 그룹	6 mg QD vs 위약: IL-19-높은 대 IL-19-낮은	3.32	0.103	0.784	14.09
상호작용항: 치료 아암*IL-19 그룹	12 mg QD vs 위약: IL-19-높은 대 IL-19-낮은	7.37	0.011	1.591	34.16

[0171]

[0172] 도 34, 도 35, 및 표 18은 ACR20 반응 상태에 대한 2번째 모델의 결과를 제시하며; 상기 표는 기준선 DAS28에 대해 조정된, 16주차에서의 ACR20 반응 상태에 대한 승산비 결과를 제공한다. 표 18의 처음 2개 행은 표 10의 처음 2개 행과 동일하다. 상기 논의된 바와 같이, 이들 행은 모든 환자 (IL-19-높은 및 IL-19-낮은)에 대한 결과를 제공하며; 표 18에서 처음 2개 행은 기준선 DAS28에 대해 조정되었을 때, 모든 환자 (IL-19-높은 및 IL-19-낮은)에 대해 6 mg 또는 12 mg 대 위약을 비교하는 ACR20 반응을 달성하기 위한 승산비 및 p-값을 제공한다. 결과는 심지어 기준선 DAS28에 대해 조정된 후에도, ACR20을 달성할 승산이 위약 아암에 비해 듀크라바시티닙 치료 아암에서 유의하게 더 높았음을 제시한다.

[0173] 표 18의 3번째 내지 6번째 행에 제공된 결과는 하기를 이용하여 수득되었다: ACR20 (Y/N) = 치료 아암*IL-19 그룹 + TNF-억제제 사용 + 기준선 체중 (연속적) + 기준선 DAS28 (연속적). 3번째 및 4번째 행은 IL-19-높은 그룹에 대한 승산비 결과를 제공하며; IL-19-높은 환자의 경우, 기준선 DAS28에 대해 조정된 후에, ACR20을 달성할 승산은 위약 아암에서 ACR20을 달성할 승산에 비해 유의하게 더 컸다. 대조적으로, 이러한 유의한 승산비 결과가 IL-19-낮은 그룹에서는 관찰되지 않았다 (표 18에서 5번째 및 6번째 행 참조). 이들 결과는 기준선 DAS28과는 독립적으로, 높은 기준선 IL-19 수준이 TYK2 억제제 치료의 유의한 임상 이익 (위약에 의해 ACR20을 달성할 승산과 비교하여 듀크라바시티닙 치료에 의해 ACR20을 달성할 유의하게 더 큰 승산에 의해 나타남)과 연관이 있었음을 나타낸다.

[0174] 표 18의 7번째 및 8번째 행에 제공된 결과는 3번째 내지 6번째 행에 대해 사용된 동일한 모델을 사용하여 수득되었다. 상호작용항으로부터의 이들 결과는 12 mg 용량의 경우에 유의하였고, 2가지 용량 모두에 대해 결과는 (a) IL-19-높은 그룹에서 위약과 대비하여 듀크라바시티닙에 대해 반응할 승산비 대 (b) IL-19-낮은 그룹에서 위약과 대비하여 듀크라바시티닙에 대해 반응할 승산비의 비가 귀무 가설 (즉, 1)보다 수치적으로 높았음을 제시한다. 이들 결과는 심지어 기준선 DAS28을 고려한 후에도, 낮은 IL-19 수준과 비교하여 높은 IL-19 수준이 위약과 비교하여 TYK2 억제제 치료에 반응할 더 큰 승산비 (ACR20을 달성함으로써 나타남)와 연관이 있었음을 제시한다.

[0175] 도 32, 도 33, 및 표 19는 기준선 PASI 점수에 대해 조정된, PASI75 상태에 대한 승산비 결과를 제시한다. IL-19-높은 위약 그룹에서 PASI75 반응자가 없었기 때문에, 각각의 치료 아암에서 IL-19-높은 그룹에 대한 승산비가 계산될 수 없었고, IL-19-높은 및 IL-19-낮은 그룹 사이의 승산비 차이를 평가하기 위한 상호작용항도 또한 계산될 수 없었다.

[0176] **표 19**: 기준선 PASI 점수에 대해 조정된, PASI75 반응 상태를 기준선 IL-19 수준과 상호 관련시키기 위한 로지스틱 회귀 승산비 결과

그룹	비교	승산비 (OR)	p-값	신뢰 구간	
				하한	상한
모든	6 mg QD vs 위약	3.052	0.011	1.293	7.20
모든	12 mg QD vs 위약	6.494	<0.0001	2.665	15.82
IL-19 낮은	6 mg QD vs 위약	0.476	0.246	0.136	1.67
IL-19 낮은	12 mg QD vs 위약	0.896	0.852	0.280	2.86

[0177]

[0178] 표 19에 제시된 결과는 하기를 이용하여 수득되었다: PASI75 (Y/N) = 치료 아암 + IL-19 그룹 + 치료 아암*IL-19 그룹 + TNF-억제제 사용 + 기준선 체중 (연속적) + 기준선 PASI 점수. 1번째 및 2번째 행의 결과는 심지어 기준선 PASI 점수에 대해 조정된 후에도, 2가지 치료 아암 모두의 환자가 위약 치료에 의해 PASI75를 달성할 승산과 비교하여 듀크라바시티닙 치료에 의해 PASI75를 달성할 유의하게 더 높은 승산에 의해 나타나는 바와 같이 유의한 치료 이익을 가졌음을 제시한다. 3번째 및 4번째 행의 결과는 IL-19-낮은 그룹이 유의한 치료 이익을 나타내지 않았음을 제시한다. 이들 결과는 높은 기준선 IL-19 수준이 더 큰 치료 이익과 연관이 있었다는 결론과 일치한다.

[0179] 표 20은 환자가 (BD2에 대해 상기 기재된 바와 같이) 각각 중앙값에 따라 이분화된 기준선 IL-19 혈청 수준 및 기준선 PASI 점수를 기반으로 하여 4가지 그룹으로 분류되었을 때의 로지스틱 회귀 모델 결과를 제공한다: IL-19-높은-PASI-높은; IL-19-높은-PASI-낮은; IL-19-낮은-PASI-높은; 및 IL-19-낮은-PASI-낮은. IL-19-높은 위약 그룹에서 PASI75 반응자가 없었기 때문에, IL-19-높은-PASI-높은 그룹 및 IL-19-높은-PASI-낮은 그룹에 대한 결과는 계산될 수 없었다. 표 20의 결과는 기준선 PASI 상태와 무관하게, IL-19-낮은 환자가 위약과 비교하여 듀크라바시티닙 치료로부터 이익을 얻지 않았음을 제시한다.

[0180] **표 20**: PASI75 반응 상태를 기준선 IL-19 수준 및 기준선 PASI 상태와 상호 관련시키기 위한 로지스틱 회귀 승산비 결과

그룹	비교	승산비 (OR)	p-값	신뢰 구간	
				하한	상한
모든	6 mg QD vs 위약	2.880	0.014	1.240	6.69
모든	12 mg QD vs 위약	5.781	<0.0001	2.436	13.72
IL-19-낮은-PASI 높은	6 mg QD vs 위약	1.244	0.848	0.133	11.63
IL-19-낮은-PASI 높은	12 mg QD vs 위약	2.845	0.319	0.364	22.25
IL-19-낮은-PASI 낮은	6 mg QD vs 위약	0.321	0.169	0.063	1.62
IL-19-낮은-PASI 낮은	12 mg QD vs 위약	0.380	0.246	0.074	1.95

[0181]

[0182] IL-17A

[0183] 기준선 IL-17A 수준에 대해 동일한 분석을 수행하였다. 중앙값 기준선 IL-17A 수준 (기준선 IL-17A 데이터를 가진 202명의 모든 대상체에 대해)은 0.575 ng/L이었다. 도 19 및 도 20은 각각의 치료 아암에서 16주차에서의 (각각 PASI75 반응 상태 및 ACR20 반응 상태에 따라) 비반응자 및 반응자의 박스 플롯을 제공하며, 이때 수평 점선은 중앙값 기준선 IL-17A 수준에 상응하고, 각각의 박스에서 수평 실선은 해당 박스 플롯에 대한 중앙값 기준선 IL-17A 수준을 나타낸다. 표 21은 각각의 치료 아암에 대해 반응자 대 비반응자에서 기준선 평균 또는 기

준선 중앙값 IL-17A 수준을 비교하기 위한 p-값을 제공하고; 평균 값을 비교하기 위한 t-테스트의 경우, IL-17A 수준은 반응자 및 비반응자에 대한 평균을 계산하기 전에 log2 변환되었다.

[0184] **표 21**: 반응자 대 비반응자에서 기준선 IL-17A 수준을 비교하는, 각각의 치료 아암에 대한 p-값

치료 아암	반응자 대 비반응자에서 평균 기준선 **IL-17A** 수준*을 비교하는 **t-**테스트	반응자 대 비반응자에서 중앙값 기준선 **IL-17A** 수준을 비교하는 윌콕슨 순위 합계 테스트
	***PASI75** 반응자 대 비반응자*	
위약	0.00392	0.01025
6 mg QD	0.13572	0.04445
12 mg QD	0.00424	0.01246
	***ACR20** 반응자 대 비반응자*	
위약	0.27467	0.22038
6 mg QD	0.10836	0.09355
12 mg QD	0.32899	0.26379

[0185]

[0186] * log2 변환됨

[0187] 위약의 경우 반응자와 대비하여 PASI75 비반응자에서 더 높은 기준선 IL-17A 수준이 관찰된 반면에, 듀크라바시티닙 치료 그룹의 경우 비반응자와 비교하여 반응자에서 더 높은 기준선 IL-17A 수준이 관찰되었다. 도 19를 참조한다. 비교적 더 낮은 IL-17A 수준을 갖는 환자에서의 반응에 비해 듀크라바시티닙에 대해 더 양호한 피부 반응을 갖는 환자를 식별하기 위해, 비교적 더 높은 IL-17A 수준 (BD2 및 IL-19와 마찬가지로)이 사용될 수 있다. ACR20에 대해 유사한 결과가 관찰되었다 (도 20 참조).

[0188] 도 21 및 도 22는 (중앙값 IL-17A 기준선 수준에 따라 이분화된) IL-17A-높은 및 IL-17A-낮은 그룹의 환자에 대해 16주차에서의 PASI75 또는 ACR20 반응 상태를 달성하기 위한 각각의 치료 아암의 반응률을 제시하는 막대 플롯이다. 중앙값 초과의 IL-17A 수준을 갖는 PsA 환자 ("IL-17A 높은" 그룹)의 경우 PASI75 반응률은 위약과 비교하여 6 mg QD 및 12 mg QD 치료 아암 둘 다에서 더 높은 반면에, 중앙값 이하의 기준선 IL-17A 수준을 갖는 PsA 환자 ("IL-17A 낮은" 그룹)에서는 유의한 PASI75 반응 차이가 없었다. 유사하게, IL-17-높은 그룹에서는 ACR20 반응률이 위약과 비교하여 6 mg QD 및 12 mg QD 치료 아암 둘 다에서 더 높은 반면에, IL-17-낮은 그룹에서는 ACR20 반응률이 환자에 대한 치료 아암 사이에서 차이가 없는 것으로 보였다. 하기 표 22는 치료 아암에 따라 (PsA 환자에서 기준선에서 측정된 중앙값 IL-17A 혈청 수준에 따라 분류된) IL-17A-낮은 및 IL-17A-높은 환자 그룹에서 반응자 및 비반응자의 수를 제공한다.

[0189] **표 22**: 치료 아암에 따라 IL-17A-낮은 및 IL-17A-높은 그룹에서 비반응자 및 반응자의 수

치료 아암	16주차에서의 반응 상태	중앙값 기준선 IL-17A 수준보다 낮음/높음	대상체의 수
PASI75 반응 상태			
위약	비반응자	낮음	15
		높음	28
	반응자	낮음	8
		높음	3
6 mg QD	비반응자	낮음	20
		높음	14
	반응자	낮음	6
		높음	19
12 mg QD	비반응자	낮음	13
		높음	8
	반응자	낮음	12
		높음	18
ACR20 반응 상태			
위약	비반응자	낮음	19
		높음	26
	반응자	낮음	12
		높음	9
6 mg QD	비반응자	낮음	19
		높음	14
	반응자	낮음	16
		높음	21
12 mg QD	비반응자	낮음	15
		높음	10
	반응자	낮음	20
		높음	21

[0190]

[0191] 도 23 및 도 24는 IL-17A 기준선 높은 및 IL-17A 기준선 낮은 그룹에 대해 시간에 걸친 반응률 (각각 PASI75 및 ACR20)의 선 플롯을 제공한다. 시간에 걸친 용량-의존성 PASI75 반응이 IL-17A-높은 PsA 환자에서 관찰되었지만, IL-17A-낮은 PsA 환자에서는 관찰되지 않았다. 또한, 시간에 걸친 더 높은 ACR20 반응률이 IL-17A-높은 그룹에서 위약과 비교하여 듀크라바시티닙 치료 아암에서 관찰되었지만, IL-17A-낮은 그룹에서는 관찰되지 않았다.

[0192] PsA 환자는 또한 그들의 기준선 IL-17A 발현 수준 (중앙값보다 높음 또는 낮음) 및 기준선 PASI 상태 (중앙값보다 높음 또는 낮음)에 따라 4가지 그룹으로 분류되었다: IL-17A-높은 및 PASI-높은; IL-17A-높은 및 PASI-낮은; IL-17A-낮은 및 PASI-높은; 및 IL-17A-낮은 및 PASI-낮은. 표 23은 상기 언급된 각각의 그룹 내의 환자의 수를 제공한다. 도 25는 상기 언급된 4가지 그룹으로 분류되는 모든 대상체에 대해 각각의 치료 아암에서 16주차에서의 PASI75 반응 상태의 막대 플롯이다. 막대 플롯은 기준선 IL-17A 수준 및 기준선 PASI가 듀크라바시티닙에 대한 PASI75 반응과 연관이 있고, 심지어 낮은-PASI 그룹의 환자에서도 기준선 IL-17A 수준이 듀크라바시티닙에 대한 PASI75 반응과 연관이 있음을 제시한다 (도 25에서 "IL-17A-높은 PASI-낮은" 그룹 참조).

[0193] **표 23**: 치료 아암에 따라 IL-17A-높은-PASI-높은, IL-17A-높은-PASI-낮은, IL-17A-낮은-PASI-높은, 및 IL-17A-낮은-PASI-낮은 그룹에서 PASI75 비반응자 및 반응자의 수

치료 아암	PASI75 반응 상태	그룹	대상체의 수
위약	반응자	IL-17A-높은-PASI-높은	2
		IL-17A-높은-PASI-낮은	1
		IL-17A-낮은-PASI-높은	3
		IL-17A-낮은-PASI-낮은	5
	비반응자	IL-17A-높은-PASI-높은	16
		IL-17A-높은-PASI-낮은	12
		IL-17A-낮은-PASI-높은	7
		IL-17A-낮은-PASI-낮은	8
6 mg QD	반응자	IL-17A-높은-PASI-높은	12
		IL-17A-높은-PASI-낮은	7
		IL-17A-낮은-PASI-높은	4
		IL-17A-낮은-PASI-낮은	2
	비반응자	IL-17A-높은-PASI-높은	8
		IL-17A-높은-PASI-낮은	6
		IL-17A-낮은-PASI-높은	3
		IL-17A-낮은-PASI-낮은	17
12 mg QD	반응자	IL-17A-높은-PASI-높은	10
		IL-17A-높은-PASI-낮은	8
		IL-17A-낮은-PASI-높은	9
		IL-17A-낮은-PASI-낮은	3
	비반응자	IL-17A-높은-PASI-높은	5
		IL-17A-높은-PASI-낮은	3
		IL-17A-낮은-PASI-높은	1
		IL-17A-낮은-PASI-낮은	12

[0194]

[0195] BD2 및 IL-19에 대해 상기 기재된 바와 같이 로지스틱 회귀 모델을 핏팅하였다. 반응 척도 ACR20 및 PASI75의 경우, IL-17A-높은 및 IL-17A-낮은 그룹에서 각각의 투여 아암 대 위약에 대한 승산비를 생성하였다. ACR20에 대한 모델은 하기와 같았다: ACR20 (Y/N) = 치료 아암 + IL-17A 그룹 + 치료 아암*IL-17A 그룹 + TNF-억제제 사용 + 기준선 체중 (연속적). PASI75 반응 상태에 대해 동일한 모델을 핏팅하였다: PASI75 (Y/N) = 치료 아암 + IL-17A 그룹 + 치료 아암*IL-17A 그룹 + TNF-억제제 사용 + 기준선 체중 (연속적). 반응을 달성할 OR이 IL-17A-높은 및 IL-17A-낮은 그룹 사이에서 유의하게 상이한지 여부를 식별하기 위해, 상호작용항의 p-값이 사용되었다. 도 26-31은 (IL-17A 및 본원에 기재된 다른 바이오마커에 대해) 이들 모델의 로지스틱 회귀 결과를 요약하는 포레스트 플롯이다. 기준선 IL-17A 수준의 효과를 분석하기 위해 사용되는 통계 모델은 별도의 예측인자로서 각각의 치료 아암 (6 mg QD, 12 mg QD, 및 위약) (ACR20 결과의 경우 도 26, 도 27, 및 표 24A 참조; PASI75 결과의 경우 도 29, 도 30 및 표 25A 참조) 및 조합된 듀크라바시티닙 치료 아암 (ACR20 결과의 경우 도 28 및 표 24B 참조; PASI75 결과의 경우 도 31 및 표 25B 참조)을 사용하여 실행되었다.

[0196] **표 24A**: ACR20 반응 상태를 기준선 IL-17A 수준과 상호 관련시키기 위한 로지스틱 회귀 승산비 결과

그룹	비교	승산비 또는 상호작용항	p-값	신뢰 구간	
				하한	상한
모든	6 mg QD vs 위약	2.46	0.012	1.214	4.96
모든	12 mg QD vs 위약	3.61	<0.0001	1.759	7.41
IL-17A 높은	6 mg QD vs 위약	4.30	0.005	1.555	11.90
IL-17A 높은	12 mg QD vs 위약	5.95	0.001	2.031	17.43
IL-17A 낮은	6 mg QD vs 위약	1.39	0.518	0.514	3.74
IL-17A 낮은	12 mg QD vs 위약	2.14	0.131	0.797	5.74
상호작용항: 치료 아암*IL-17A 그룹	6 mg QD vs 위약: IL-17A 높은 대 IL-17A 낮은	3.10	0.118	0.749	12.84
상호작용항: 치료 아암*IL-17A 그룹	12 mg QD vs 위약: IL-17A 높은 대 IL-17A 낮은	2.78	0.170	0.645	11.99

[0197]

[0198] **표 24B**: ACR20 반응 상태를 기준선 IL-17A 수준과 상호 관련시키기 위한 로지스틱 회귀 승산비 결과 (조합된 듀크라바시티닙 치료 아암)

그룹	비교	승산비 또는 상호작용항	p-값	신뢰 구간	
				하한	상한
모든	듀크라바시티닙 vs 위약	2.961	0.0006	1.588	5.519
IL-17A 높은	듀크라바시티닙 vs 위약	4.990	0.0006	2.003	12.432
IL-17A 낮은	듀크라바시티닙 vs 위약	1.723	0.2157	0.727	4.115
상호작용항: 치료 아암 * IL-17A 그룹	듀크라바시티닙 vs 위약: IL-17A 높은 대 IL-17A 낮은	2.886	0.0990	0.819	10.165

[0199]

[0200] **표 25A**: PASI75 반응 상태를 기준선 IL-17A 수준과 상호 관련시키기 위한 로지스틱 회귀 승산비 결과

그룹	비교	승산비 또는 상호작용항	p-값	신뢰 구간	
				하한	상한
모든	6 mg QD vs 위약	2.880	0.014	1.240	6.69
모든	12 mg QD vs 위약	5.781	<0.0001	2.436	13.72
IL-17A 높은	6 mg QD vs 위약	12.643	<0.0001	3.191	50.10
IL-17A 높은	12 mg QD vs 위약	20.916	<0.0001	4.868	89.87
IL-17A 낮은	6 mg QD vs 위약	0.553	0.358	0.157	1.95
IL-17A 낮은	12 mg QD vs 위약	1.730	0.361	0.534	5.60
상호작용항: 치료 아암*IL-17A 그룹	6 mg QD vs 위약: IL-17A 높은 대 IL-17A 낮은	22.851	0.001	3.529	147.95
상호작용항: 치료 아암*IL-17A 그룹	12 mg QD vs 위약: IL-17A 높은 대 IL-17A 낮은	12.089	0.009	1.839	79.45

[0201]

[0202] **표 25B**: PASI75 반응 상태를 기준선 IL-17A 수준과 상호 관련시키기 위한 로지스틱 회귀 승산비 결과 (조합된 듀크라바시티닙 치료 아암)

그룹	비교	승산비 또는 상호작용항	p-값	신뢰 구간	
				하한	상한
모든	듀크라바시티닙 vs 위약	3.998	0.0004	1.867	8.563
IL-17A 높은	듀크라바시티닙 vs 위약	15.763	<0.0001	4.273	58.148
IL-17A 낮은	듀크라바시티닙 vs 위약	1.014	0.9787	0.358	2.872
상호작용항: 치료 아암 * IL-17A 그룹	듀크라바시티닙 vs 위약: IL-17A 높은 대 IL-17A 낮은	15.541	0.0013	2.914	82.867

[0203]

[0204] 높은 기준선 IL-17A 수준은 위약과 비교하여 듀크라바시티닙에 대한 반응에서 각각 ACR20 및 PASI75를 달성할 유의하게 더 높은 승산에 의해 나타나는 바와 같이 유의한 치료 이익과 연관이 있었다 (ACR20 결과의 경우 도 28 및 표 24B의 2번째 행 참조; PASI75 결과의 경우 도 31 및 표 25B 참조). 이 결과는 각각의 치료 용량에서 관찰되었다 (ACR20의 경우 도 26, 도 27, 및 표 24A의 3번째 및 4번째 행 참조; PASI75의 경우 도 29, 도 30, 및 표 25A의 3번째 및 4번째 행 참조). IL-17A-낮은 그룹에서는 이러한 결과가 관찰되지 않았다 (표 24B 및 표 25B의 3번째 행, 뿐만 아니라 표 24A 및 표 25A의 5번째 및 6번째 행 참조). 추가로, IL-17A-낮은 그룹과 비교하여, IL-17A 높은 그룹은 수치적으로 더 큰 ACR20 치료 이익 (표 24A의 7번째 및 8번째 행 및 표 24B의 마지막 행 참조) 및 통계적으로 유의하게 더 큰 PASI75 치료 이익 (표 25A의 7번째 및 8번째 행 및 표 25B의 마지막 행 참조)을 가졌다.

[0205] BD2 및 IL-19에 대해 상기 기재된 바와 같이 기준선 IL-17A 혈청 수준 및 반응 상태에 대해 추가적인 로지스틱 회귀 모델을 핏팅하였다. 표 26 및 표 27은 하기에 추가로 기재되는 바와 같이 기준선 질환 활성을 설명하는 2

번째 모델의 결과를 제공한다.

[0206] **표 26**: 기준선 DAS28에 대해 조정된, ACR20 반응 상태를 기준선 IL-17A 수준과 상호 관련시키기 위한 로지스틱 회귀 승산비 결과

그룹	비교	승산비 또는 상호작용항	p-값	신뢰 구간	
				하한	상한
모든	6 mg QD vs 위약	2.44	0.013	1.207	4.94
모든	12 mg QD vs 위약	3.62	<0.0001	1.763	7.43
IL-17A-높은	6 mg QD vs 위약	4.27	0.005	1.542	11.83
IL-17A-높은	12 mg QD vs 위약	5.92	0.001	2.022	17.36
IL-17A-낮은	6 mg QD vs 위약	1.39	0.519	0.514	3.74
IL-17A-낮은	12 mg QD vs 위약	2.16	0.128	0.802	5.80
상호작용항: 치료 아암*IL-17A 그룹	6 mg QD vs 위약: IL-17A-높은 대 IL-17A-낮은	3.08	0.121	0.743	12.77
상호작용항: 치료 아암*IL-17A 그룹	12 mg QD vs 위약: IL-17A-높은 대 IL-17A-낮은	2.75	0.176	0.635	11.87

[0207]

[0208] 표 26은 ACR20 반응 상태에 대한 2번째 모델의 결과를 제시하며; 상기 표는 기준선 DAS28에 대해 조정된, 16주차에서의 ACR20 반응 상태에 대한 승산비 결과를 제공한다. 도 34 및 도 35을 또한 참조한다. 표 26에서 처음 2개 행은 심지어 기준선 DAS28에 대해 조정된 후에도, 모든 환자 (IL-17A-높은 및 IL-17A-낮은)에 대해 ACR20 반응을 달성할 승산이 위약 아암에 비해 듀크라바시티닙 치료 아암에서 유의하게 더 높았음을 제시한다.

[0209] 표 26의 3번째 내지 6번째 행에 제공된 결과는 하기를 이용하여 수득되었다: ACR20 (Y/N) = 치료 아암*IL-17A 그룹 + TNF-억제제 사용 + 기준선 체중 (연속적) + 기준선 DAS28 (연속적). 3번째 및 4번째 행은 IL-17A-높은 그룹에 대한 승산비 결과를 제공하며; 이들 결과는 기준선 DAS28에 대해 조정된 후에 IL-17A-높은 환자의 경우, 각각의 듀크라바시티닙 치료 아암에서 ACR20을 달성할 승산이 위약 아암에서 ACR20 반응을 달성할 승산보다 유의하게 더 컸음을 나타낸다. 대조적으로, 이러한 유의한 승산비 결과는 IL-17A-낮은 그룹에서는 관찰되지 않았다 (표 26에서 5번째 및 6번째 행 참조). 이들 결과는 기준선 DAS28과는 독립적으로, 높은 기준선 IL-17A 수준이 유의한 치료 이익 (위약 아암에서 ACR20을 달성하는 승산과 비교하여 듀크라바시티닙 치료에 의해 ACR20을 달성할 유의하게 더 높은 승산에 의해 나타남)과 연관이 있었음을 나타낸다.

[0210] 표 26의 7번째 및 8번째 행에 제공된 결과는 3번째 내지 6번째 행에 대해 사용된 동일한 모델을 사용하여 수득되었다. 상호작용항으로부터의 이들 결과는 통계적으로 유의하지 않지만, 다른 결과와 일치하며, (a) IL-17A-높은 그룹에서 위약과 대비하여 듀크라바시티닙에 대해 반응할 승산비 대 (b) IL-17A-낮은 그룹에서 위약과 대비하여 듀크라바시티닙에 대해 반응할 승산비의 비가 귀무 가설 (즉, 1)보다 수치적으로 높았음을 나타낸다.

[0211] **표 27**: 기준선 PASI 점수에 대해 조정된, PASI75 반응 상태를 기준선 IL-17A 수준과 상호 관련시키기 위한 로지스틱 회귀 승산비 결과

그룹	비교	승산비 또는 상호작용항	p-값	신뢰 구간	
				하한	상한
모든	6 mg QD vs 위약	3.052	0.011	1.293	7.20
모든	12 mg QD vs 위약	6.494	<0.0001	2.665	15.82
IL-17A 높은	6 mg QD vs 위약	13.452	<0.0001	3.317	54.55
IL-17A 높은	12 mg QD vs 위약	23.963	<0.0001	5.365	107.03
IL-17A 낮은	6 mg QD vs 위약	0.588	0.412	0.165	2.09
IL-17A 낮은	12 mg QD vs 위약	1.812	0.326	0.554	5.93
상호작용항: 치료 아암*IL-17A 그룹	6 mg QD vs 위약: IL-17A 높은 대 IL-17A 낮은	22.889	0.001	3.480	150.57
상호작용항: 치료 아암*IL-17A 그룹	12 mg QD vs 위약: IL-17A 높은 대 IL-17A 낮은	13.222	0.008	1.952	89.58

[0212]

[0213] 표 27은 기준선 PASI 점수에 대해 조정된, PASI75 상태에 대한 승산비 결과를 제시한다. 표 27에서 처음 2개 행은 모든 환자 (IL-17A-높은 및 IL-17A-낮은)에 대해 기준선 PASI 점수에 대해 조정되었을 때 16주차에서의 PASI75 상태에 대한 승산비 결과를 제공하며, 따라서 이들 결과는 표 11 및 표 19에서 처음 2개 행에 제공된 결과와 동일하다.

[0214] 표 27의 3번째 내지 6번째 행에 대한 결과는 하기를 기반으로 한다: PASI75 (Y/N) = 치료 아암*IL-17A 그룹 + TNF-억제제 사용 + 기준선 체중 (연속적) + 기준선 PASI 점수 (연속적). 도 32 및 도 33은 상기 모델의 결과를 요약하는 포레스트 플롯을 제공한다. 3번째 및 4번째 행은 IL-17A-높은 그룹에 대한 승산비 결과를 제공하며; 이들 결과는 기준선 PASI 점수에 대해 조정된 후에 IL-17A-높은 환자의 경우에, 각각의 듀크라바시티닙 치료 아암에서 PASI75 반응을 달성할 승산이 위약 아암에서 PASI75 반응을 달성할 승산보다 유의하게 더 컸음을 나타낸다. 대조적으로, 이러한 유의한 승산비 결과가 IL-17A-낮은 환자에 대해서는 관찰되지 않았다 (표 27에서 5번째 및 6번째 행 참조). 이들 결과는 기준선 PASI 점수와는 독립적으로, 높은 기준선 IL-17A 수준이 위약과 비교하여 TYK2 억제제 치료의 유의한 임상 이익 (PASI75를 달성함으로써 나타남)과 연관이 있음을 나타낸다.

[0215] 표 27에서 7번째 및 8번째 행에 제공된 결과는 3번째 내지 6번째 행에 대해 사용된 동일한 모델을 사용하여 수득되었다. (a) IL-17A-높은 그룹에서 위약과 대비하여 듀크라바시티닙에 의한 치료 후에 PASI75를 달성할 승산비 대 (b) IL-17A-낮은 그룹에서 위약과 대비하여 듀크라바시티닙에 의한 치료 후에 PASI75를 달성할 승산비의 비는 귀무 가설 (즉, 1)보다 통계적으로 유의하게 더 높았다. 이들 결과는 심지어 기준선 PASI에 대해 조정된 후에도, 낮은 IL-17A 수준과 비교하여 높은 IL-17A 수준이 위약과 비교하여 TYK2 억제제 치료에 대해 반응할 유의하게 더 큰 승산비 (PASI75를 달성함으로써 나타남)와 연관이 있었음을 제시한다.

[0216] 상기 기재된 바와 같이 각각 이분화된 기준선 IL-17A 수준 및 기준선 PASI 점수의 개별 예측 값을 평가하기 위해, PASI75 반응 상태에 대해 또 다른 로지스틱 회귀 모델을 핏팅하였다. 이 모델은 각각의 4가지 기준선 IL-17A-PASI 그룹에 대해 각각의 투여 아암 대 위약의 승산비를 생성하였다 (즉, IL-17A-높은-PASI-높은; IL-17A-높은-PASI-낮은; IL-17A-낮은-PASI-높은; IL-17A-낮은-PASI-낮은; 도 25 참조). 이 모델은 하기와 같았다: PASI75 (Y/N) = 치료 아암 + 기준선 IL-17A-PASI 그룹 + 치료 아암*기준선 IL-17A-PASI 그룹 + TNF-억제제 사용 + 기준선 체중 (연속적). 표 28은 이 모델의 결과를 제시한다.

[0217] **표 28**: PASI75 반응 상태를 기준선 IL-17A 및 기준선 PASI와 상호 관련시키기 위한 로지스틱 회귀 승산비 결과

그룹	비교	승산비	p-값	신뢰 구간	
				하한	상한
모든	6 mg QD vs 위약	2.880	0.014	1.240	6.689
모든	12 mg QD vs 위약	5.781	<0.0001	2.436	13.720
IL-17A 높은-PASI 높은	6 mg QD vs 위약	12.355	0.004	2.186	69.830
IL-17A 높은-PASI 높은	12 mg QD vs 위약	15.937	0.003	2.573	98.727
IL-17A 높은-PASI 낮은	6 mg QD vs 위약	13.247	0.030	1.290	136.080
IL-17A 높은-PASI 낮은	12 mg QD vs 위약	30.955	0.006	2.696	355.407
IL-17A 낮은-PASI 높은	6 mg QD vs 위약	3.005	0.294	0.384	23.481
IL-17A 낮은-PASI 높은	12 mg QD vs 위약	20.919	0.017	1.732	252.609
IL-17A 낮은-PASI 낮은	6 mg QD vs 위약	0.188	0.075	0.030	1.185
IL-17A 낮은-PASI 낮은	12 mg QD vs 위약	0.415	0.310	0.076	2.268

[0218]

[0219] 표 28에서, 처음 2개 행은 하기를 이용하여 위약과 대비하여 각각의 듀크라바시티닙 치료 아암에 대해 PASI75를 달성할 승산을 비교하는 승산비를 제공한다: PASI75 (Y/N) = 치료 아암 + TNF-억제제 사용 + 기준선 체중 (연속적). 3번째 내지 10번째 행의 승산비는 하기로부터의 결과를 제공한다: PASI75 (Y/N) = 치료 아암 + 기준선 IL-17A-PASI 그룹 + 치료 아암*기준선 IL-17A-PASI 그룹 + TNF-억제제 사용 + 기준선 체중 (연속적). 2가지 치료 아암 모두에서, 더 높은 기준선 IL-17A 수준을 갖는 환자는 기준선 PASI 점수 상태와는 무관하게 위약에 대해 반응할 승산과 비교하여 듀크라바시티닙에 대해 반응할 유의하게 더 큰 승산 (PASI75에 의해 나타남)을 가졌다 (3번째, 4번째, 5번째 및 6번째 행 참조). 대조적으로, 더 낮은 기준선 IL-17A 수준을 갖는 대부분의 환자 그룹은 그렇지 않았다 (7번째, 9번째 및 10번째 행 참조). IL-17A-낮은 환자 그룹 중에서, IL-17A-낮은-PASI 높은 그룹만이 위약에 대해 반응할 승산과 비교하여 듀크라바시티닙에 대해 반응할 통계적으로 유의하게 더 높은 승산을 나타내었다 (8번째 행 참조).

[0220] **C-반응성 단백질 (CRP)**

[0221] 다른 단백질에 대해 제시된 것과 같은 분석을 PsA 환자에서 측정된 기준선 CRP 수준에 대해 수행하였다. CRP의 중앙값 기준선 수준 (CRP 기준선 데이터를 가진 203명의 모든 대상체에 대해)은 8.31 mg/L이었다.

[0222] 도 36 및 도 37은 각각의 치료 아암에서 16주차에서의 (각각 PASI75 반응 상태 및 ACR20 반응 상태에 따라) 비반응자 및 반응자의 박스 플롯을 제공하며, 이때 수평 점선은 중앙값 기준선 CRP 수준에 상응하고, 각각의 박스에서 수평 실선은 해당 박스 플롯에 대한 중앙값 기준선 CRP 수준을 나타낸다.

[0223] 표 29는 각각의 치료 아암에 대해 반응자 대 비반응자에서 기준선 평균 또는 기준선 중앙값 CRP 수준을 비교하기 위한 p-값을 제공하며; 평균 값을 비교하기 위한 t-테스트의 경우, CRP 수준은 반응자 및 비반응자에 대한 평균을 계산하기 전에 log2 변환되었다. 각각의 PASI75 및 ACR20에 대해, 기준선 CRP 수준은 12 mg QD 치료 아암에 대한 반응자에서만 유의하게 더 높았고, 위약 및 6 mg QD 아암에서는 반응자와 비반응자 사이의 유의한 차

이가 없었다.

[0224] **표 29**: 반응자 대 비반응자에서 기준선 CRP 수준을 비교하는, 각각의 치료 아암에 대한 p-값

치료 아암	반응자 대 비반응자에서 평균 기준선 **CRP** 수준*을 비교하는 **t**-테스트	반응자 대 비반응자에서 중앙값 기준선 **CRP** 수준을 비교하는 윌콕슨 순위 합계 테스트
	***PASI75** 반응자 대 비반응자*	
위약	0.65697	0.73112
6 mg QD	0.22193	0.16506
12 mg QD	0.00196	0.00578
	***ACR20** 반응자 대 비반응자*	
위약	0.74752	0.61049
6 mg QD	0.66507	0.67188
12 mg QD	0.0073	0.00899

[0225]

[0226] * log2 변환됨

[0227] 환자를 CRP-낮은 그룹 (중앙값 이하의 기준선 CRP 수준을 갖는 환자) 및 CRP-높은 그룹 (중앙값 초과의 기준선 CRP 수준을 갖는 환자)으로 이분화하였다. 표 30은 치료 아암에 따라 CRP-낮은 및 CRP-높은 그룹에서 반응자 및 비반응자의 수를 제공한다.

[0228] **표 30**: 치료 아암에 따라 CRP-낮은 및 CRP-높은 그룹에서 비반응자 및 반응자의 수

치료 아암	**16**주차에서의 반응 상태	중앙값 기준선 **CRP** 수준보다 낮음/높음	대상체의 수
***PASI75** 반응 상태*			
위약	비반응자	낮음	24
		높음	19
	반응자	낮음	6
		높음	5
6 mg QD	비반응자	낮음	17
		높음	17
	반응자	낮음	9
		높음	16
12 mg QD	비반응자	낮음	14
		높음	7
	반응자	낮음	13
		높음	18
***ACR20** 반응 상태*			
위약	비반응자	낮음	24
		높음	21
	반응자	낮음	10
		높음	11
6 mg QD	비반응자	낮음	16
		높음	17
	반응자	낮음	18
		높음	19
12 mg QD	비반응자	낮음	16
		높음	9
	반응자	낮음	18
		높음	24

[0229]

[0230] 도 38 및 도 39는 CRP-높은 및 CRP-낮은 그룹에 대해 16주차에서의 PASI75 또는 ACR20 반응 상태를 달성하기 위한 각각의 치료 아암의 반응률을 제시하는 막대 그래프이다. CRP-높은 및 CRP-낮은 그룹 둘 다의 경우, PASI75 반응률은 용량 반응 효과를 나타내었고, 따라서 반응률은 위약 아암에 비해 6 mg 듀크라바시티닙 치료 아암에서 더 높았고, 반응률은 심지어 6 mg 치료 아암에 비해 12 mg 듀크라바시티닙 치료 아암에서 더 높았다. CRP-낮은 그룹에서 6 mg 및 12 mg 치료 아암 사이에 반응률의 차이가 없었던 것을 제외하고는, ACR20 반응률에 대해 유사한 결과가 관찰되었다.

[0231] 도 40 및 도 41은 CRP-높은 및 CRP-낮은 그룹에 대해 시간에 걸친 반응률 (각각 PASI75 및 ACR20)의 선 플롯이

다. 듀크라바시티닙 치료 아암은 위약 아암에 비해 더 높은 반응률을 나타내었지만; CRP-높은 및 CRP-낮은 그룹은 반응성에 차이가 없는 것으로 보였다.

[0232] PsA 환자는 또한 그들의 기준선 CRP 수준 및 기준선 PASI 상태에 따라 4가지 그룹으로 이분화되었다: CRP-높은 및 PASI-높은; CRP-높은 및 PASI-낮은; CRP-낮은 및 PASI-높은; 및 CRP-낮은 및 PASI-낮은. 표 30은 상기 언급된 4가지 각각의 그룹 내의 PsA 환자의 수를 제공한다.

[0233] **표 31**: 치료 아암에 따라 CRP-높은-PASI-높은, CRP-높은-PASI-낮은, CRP-낮은-PASI-높은, 및 CRP-낮은-PASI-낮은 그룹에서 PASI75 비반응자 및 반응자의 수

치료 아암	**PASI75** 반응 상태	그룹	대상체의 수
위약	반응자	CRP-높은-PASI-높은	2
		CRP-높은-PASI-낮은	3
		CRP-낮은-PASI-높은	3
		CRP-낮은-PASI-낮은	3
	비반응자	CRP-높은-PASI-높은	13
		CRP-높은-PASI-낮은	6
		CRP-낮은-PASI-높은	10
		CRP-낮은-PASI-낮은	14
6 mg QD	반응자	CRP-높은-PASI-높은	11
		CRP-높은-PASI-낮은	5
		CRP-낮은-PASI-높은	5
		CRP-낮은-PASI-낮은	4
	비반응자	CRP-높은-PASI-높은	4
		CRP-높은-PASI-낮은	13
		CRP-낮은-PASI-높은	7
		CRP-낮은-PASI-낮은	10
12 mg QD	반응자	CRP-높은-PASI-높은	10
		CRP-높은-PASI-낮은	8
		CRP-낮은-PASI-높은	10
		CRP-낮은-PASI-낮은	3
	비반응자	CRP-높은-PASI-높은	4
		CRP-높은-PASI-낮은	3
		CRP-낮은-PASI-높은	2
		CRP-낮은-PASI-낮은	12

[0234]

[0235] 도 42는 상기 언급된 4가지 그룹으로 분류되는 모든 대상체에 대한 각각의 치료 아암에서 16주차에서의 PASI75 반응 상태의 막대 그래프이다. 막대 그래프는 기준선 CRP 수준이 PASI75 반응과 일치하는 연관성을 나타내지 않았음을 제시한다.

[0236] 다른 단백질에 대해 상기 기재된 바와 같이 로지스틱 회귀 모델을 핏팅하였다. 반응 척도 ACR20 및 PASI75에 대해 모델을 핏팅하여, CRP-높은 및 CRP-낮은 그룹에서 각각의 투여 아암 대 위약의 승산비를 생성하였다. 1번째 로지스틱 회귀 모델의 경우, 하기를 이용하였다:

[0237] - ACR20 반응 상태의 경우: ACR20 (Y/N) = 치료 아암 + CRP 그룹 + 치료 아암*CRP 그룹 + TNF-억제제 사용 + 기준선 체중 (연속적).

[0238] - PASI75 반응 상태의 경우: PASI75 (Y/N) = 치료 아암 + CRP 그룹 + 치료 아암*CRP 그룹 + TNF-억제제 사용 + 기준선 체중 (연속적).

[0239] 반응을 달성할 승산비가 CRP-높은 및 CRP-낮은 그룹 사이에서 유의하게 상이한지 여부를 식별하기 위해, 상호작용항의 p-값을 사용하였다. 도 26-31은 (CRP 및 본원에 기재된 바이오마커에 대해) 이들 모델의 로지스틱 회귀 결과를 요약하는 포레스트 플롯이다. 표 32 및 표 33은 CRP에 대한 승산비 결과를 제공한다. 기준선 CRP 수준의 효과를 분석하기 위해 사용되는 통계 모델은 별도의 예측인자로서 각각의 치료 아암 (6 mg QD, 12 mg QD, 및 위약) (ACR20 결과의 경우 도 26, 도 27, 및 표 32A 참조; PASI75 결과의 경우 도 29, 도 30 및 표 33A 참조) 및 또한 조합된 듀크라바시티닙 치료 아암 (ACR20 결과의 경우 도 28 및 표 32B 참조; PASI75 결과의 경우 도 31 및 표 33B 참조)을 사용하여 실행되었다.

[0240] **표 32A**: ACR20 반응 상태를 기준선 CRP 수준과 상호 관련시키기 위한 로지스틱 회귀 승산비 결과

그룹	비교	승산비 또는 상호작용항	p-값	신뢰 구간	
				하한	상한
모든	6 mg QD vs 위약	2.456	0.012	1.214	4.96
모든	12 mg QD vs 위약	3.609	<0.0001	1.759	7.41
CRP 높은	6 mg QD vs 위약	2.167	0.126	0.805	5.83
CRP 높은	12 mg QD vs 위약	5.140	0.003	1.776	14.88
CRP 낮은	6 mg QD vs 위약	2.756	0.047	1.012	7.51
CRP 낮은	12 mg QD vs 위약	2.676	0.054	0.984	7.28
상호작용항: 치료 아암* CRP 그룹	6 mg QD vs 위약: CRP 높은 대 CRP 낮은	0.786	0.738	0.192	3.22
상호작용항: 치료 아암*CRP 그룹	12 mg QD vs 위약: CRP 높은 대 CRP 낮은	1.921	0.381	0.446	8.27

[0241]

[0242] 도 26, 도 27, 및 표 32A에 제시된 결과는 CRP-높은 및 CRP-낮은 그룹 사이에 치료 이익의 차이가 없음을 나타낸다. CRP-높은 및 CRP-낮은 그룹은 2가지 듀크라바시티닙 용량 모두에서 치료 이익 (위약과 비교하여 치료에 의해 ACR20을 달성할 더 큰 승산에 의해 나타남)을 나타내었다. 치료 이익 (위약에 대해 반응할 승산과 비교하여 치료에 대해 반응할 증가된 승산에 의해 나타남)은 CRP-높은 그룹에서 6 mg 치료 아암에서만 통계적 유의성에 도달하지 못하였지만 (3번째 행 참조), 12 mg 치료 아암에서는 유의하였고 (4번째 행 참조), 2가지 용량 모두에서 CRP-낮은 그룹에서 유의하였다 (5번째 및 6번째 행 참조). 치료 이익 (위약과 대비하여 듀크라바시티닙에 대해 반응할 승산비)은 어느 치료 용량에서든 CRP-높은 및 CRP-낮은 그룹 사이에서 유의하게 상이하지 않았다 (상호작용항은 통계적으로 유의하지 않았음; 표 32 A의 마지막 2개 행 참조).

[0243] **표 32B**: ACR20 반응 상태를 기준선 CRP 수준과 상호 관련시키기 위한 로지스틱 회귀 승산비 결과 (조합된 듀크라바시티닙 치료 아암)

그룹	비교	승산비 또는 상호작용항	p-값	신뢰 구간	
				하한	상한
모든	듀크라바시티닙 vs 위약	2.961	0.0006	1.588	5.519
CRP 높은	듀크라바시티닙 vs 위약	3.215	0.0097	1.326	7.793
CRP 낮은	듀크라바시티닙 vs 위약	2.715	0.0261	1.126	6.544
상호작용항: 치료 아암 * CRP 그룹	듀크라바시티닙 vs 위약: CRP 높은 대 CRP 낮은	1.184	0.7908	0.340	4.125

[0244]

[0245] 도 28 및 표 32B에 제시된 ACR20 결과는 치료 이익 (위약과 대비하여 듀크라바시티닙에 대해 반응할 승산비)이 CRP 높은 및 CRP 낮은 그룹에서 유의하였고 (표 32B의 2번째 및 3번째 행 참조), 치료 이익이 CRP 높은 및 CRP 낮은 그룹 사이에서 유의하게 상이하지 않았음을 나타낸다 (표 32B의 마지막 행 참조).

[0246] **표 33A**: PASI75 반응 상태를 기준선 CRP 수준과 상호 관련시키기 위한 로지스틱 회귀 승산비 결과

그룹	비교	승산비 또는 상호작용항	p-값	신뢰 구간	
				하한	상한
모든	6 mg QD vs 위약	2.88	0.014	1.240	6.69
모든	12 mg QD vs 위약	5.78	<0.0001	2.436	13.72
CRP 높은	6 mg QD vs 위약	3.54	0.040	1.060	11.85
CRP 높은	12 mg QD vs 위약	9.78	0.001	2.616	36.59
CRP 낮은	6 mg QD vs 위약	2.12	0.221	0.636	7.11
CRP 낮은	12 mg QD vs 위약	3.72	0.028	1.153	11.99
상호작용항: 치료 아암*CRP 그룹	6 mg QD vs 위약: CRP 높은 대 CRP 낮은	1.67	0.557	0.302	9.19
상호작용항: 치료 아암*CRP 그룹	12 mg QD vs 위약: CRP 높은 대 CRP 낮은	2.63	0.282	0.451	15.35

[0247]

[0248] 도 29, 도 30, 및 표 33A는 PASI75 반응에 대해 유사한 분석 결과를 제공한다. 결과는 CRP-높은 및 CRP-낮은 그룹이 듀크라바시티닙의 어느 용량에서든 TYK2 억제제 요법에 대한 반응에서 일관된 차이를 나타내지 않았음을 나타낸다. CRP-높은 그룹의 환자는 2가지 용량 모두에서 유의한 치료 반응 (위약에 대해 반응할 승산과 비교하여 듀크라바시티닙에 대해 반응할 유의하게 더 큰 승산에 의해 나타남)을 달성하였다 (3번째 및 4번째 행 참조). CRP-낮은 그룹의 환자는 또한 2가지 용량 모두에서 위약에 대해 반응할 승산과 비교하여 듀크라바시티닙에 대해 반응할 증가된 승산을 나타내었으며 (5번째 및 6번째 행 참조), 이러한 증가된 승산은 12 mg QD 아암에서 통계적 유의성에 도달하였다 (6번째 행 참조). 상호작용항은 통계적으로 유의하지 않았고, 2가지 치료 용량 모두에서 치료 이익 (위약과 대비하여 듀크라바시티닙에 대해 반응할 승산비에 의해 측정됨)이 어느 용량에서든 CRP-높은 및 CRP-낮은 그룹 사이에서 유의하게 상이하지 않았음을 나타낸다.

[0249] **표 33B**: PASI75 반응 상태를 기준선 CRP 수준과 상호 관련시키기 위한 로지스틱 회귀 승산비 결과 (조합된 듀크라바시티닙 치료 아암)

그룹	비교	승산비 또는 상호작용항	p-값	신뢰 구간	
				하한	상한
모든	듀크라바시티닙 vs 위약	3.998	0.0004	1.866	8.563
CRP 높은	듀크라바시티닙 vs 위약	5.405	0.0032	1.762	16.581
CRP 낮은	듀크라바시티닙 vs 위약	2.840	0.0511	0.995	8.107
상호작용항: 치료 아암 * CRP 그룹	듀크라바시티닙 vs 위약: CRP 높은 대 CRP 낮은	1.903	0.4113	0.410	8.832

[0250]

[0251] 도 31 및 표 33B에 제시된 PASI75 결과는 CRP 높은 및 CRP 낮은 그룹 둘 다에서 치료 이익 (위약과 대비하여 듀

크라바시티닙에 대해 반응할 더 큰 승산)이 있었음을 나타낸다 (표 33B의 2번째 및 3번째 행 참조). 치료 이익 (위약과 대비하여 듀크라바시티닙에 대해 반응할 승산비)는 CRP 높은 및 CRP 낮은 그룹 사이에서 유의하게 상이하지 않았다 (표 33B의 마지막 행 참조).

[0252] 상기 로지스틱 회귀 모델은 기준선 질환 활성에 대해 조정되지 않았다. 기준선 질환 활성의 임의의 잠재적인 교란 효과를 설명하기 위해, 기준선 질환 활성에 대해 조정된 2번째 모델을 사용하였다. 도 32-35는 2번째 모델의 결과를 요약하는 포레스트 플롯을 제공하며; 표 34 및 35은 이 모델에서 CRP에 대한 승산비 결과를 제공한다.

[0253] **표 34**: 기준선 DAS28에 대해 조정된, ACR20 반응 상태를 기준선 CRP 수준과 상호 관련시키기 위한 로지스틱 회귀 승산비 결과

그룹	비교	승산비 또는 상호작용항	p-값	신뢰 구간	
				하한	상한
모든	6 mg QD vs 위약	2.443	0.013	1.207	4.94
모든	12 mg QD vs 위약	3.618	<0.0001	1.763	7.48
CRP-높은	6 mg QD vs 위약	2.168	0.126	0.805	5.84
CRP-높은	12 mg QD vs 위약	5.154	0.003	1.770	15.01
CRP-낮은	6 mg QD vs 위약	2.752	0.048	1.008	7.51
CRP-낮은	12 mg QD vs 위약	2.670	0.055	0.978	7.29
상호작용항: 치료 아암*CRP 그룹	6 mg QD vs 위약: CRP-높은 대 CRP-낮은	0.788	0.740	0.192	3.23
상호작용항: 치료 아암*CRP 그룹	12 mg QD vs 위약: CRP-높은 대 CRP-낮은	1.930	0.382	0.442	8.43

[0254]

[0255] 표 34는 ACR20 반응 상태에 대한 2번째 모델의 결과를 제시하며; 상기 표는 기준선 DAS28에 대해 조정된, 16주차에서의 ACR20 반응 상태에 대한 승산비 결과를 제공한다. 표 34에서 처음 2개 행은 기준선 DAS28에 대해 조정되었을 때, 하기를 이용하여 모든 환자 (CRP-높은 및 CRP-낮은)에 대해 ACR20 반응을 달성하기 위한 승산비 및 p-값을 제공한다: ACR20 (Y/N) = 치료 아암 + TNF-억제제 사용 + 기준선 체중 (연속적) + 기준선 DAS28 (연속적). 승산비는 6 mg 또는 12 mg 대 위약을 비교하는 승산비를 나타낸다. 이들 결과는 심지어 기준선 DAS28에 대해 조정된 후에도, ACR20 반응을 달성할 승산이 위약 아암에 비해 듀크라바시티닙 치료 아암에서 유의하게 더 높았음을 제시한다.

[0256] 표 34에서 3번째 내지 6번째 행에 제공된 결과는 하기를 이용하여 수득되었다: ACR20 (Y/N) = 치료 아암*CRP 그룹 + TNF-억제제 사용 + 기준선 체중 (연속적) + 기준선 DAS28 (연속적). 이들 결과는 CRP-높은 환자의 경우, 기준선 DAS28에 대해 조정된 후에, 각각의 듀크라바시티닙 치료 아암에서 ACR20 반응을 달성할 승산이 위약 아암에서 ACR20 반응을 달성할 승산보다 더 컸고 (3번째 및 4번째 행 참조), 승산비가 더 높은 용량 치료 아암에서 통계적 유의성에 도달하였음을 (4번째 행 참조) 나타낸다. CRP-낮은 환자의 경우, 기준선 DAS28에 대해 조정된 후에, 각각의 듀크라바시티닙 치료 아암에서 ACR20 반응을 달성할 승산이 위약 아암에서 ACR20 반응을 달성할 승산에 비해 유의하게 더 컸다 (5번째 및 6번째 행 참조).

[0257] 표 34에서 7번째 및 8번째 행에 제공된 결과는 3번째 내지 6번째 행에 대해 사용된 동일한 모델을 사용하여 수득되었다. 상호작용항으로부터의 이들 결과는 통계적으로 유의하지 않았고, 2가지 치료 아암 모두에서, 심지어

기준선 DAS28에 대해 조정된 후에도, CRP-높은 그룹에서 위약과 대비하여 TYK2 억제제 치료 후에 ACR20을 달성할 승산비가 CRP-낮은 그룹에서 위약과 대비하여 TYK2 억제제 치료 후에 ACR20을 달성할 승산비와 통계적으로 상이하지 않았음을 나타낸다.

[0258] **표 35**: 기준선 PASI 점수에 대해 조정된, PASI75 반응 상태를 기준선 CRP 수준과 상호 관련시키기 위한 로지스틱 회귀 승산비 결과

그룹	비교	승산비 또는 상호작용항	p-값	신뢰 구간	
				하한	상한
모든	6 mg QD vs 위약	3.05	0.011	1.293	7.20
모든	12 mg QD vs 위약	6.49	<0.0001	2.665	15.82
CRP-높은	6 mg QD vs 위약	3.82	0.033	1.115	13.09
CRP-높은	12 mg QD vs 위약	12.05	<0.0001	3.095	46.93
CRP-낮은	6 mg QD vs 위약	2.29	0.183	0.676	7.74
CRP-낮은	12 mg QD vs 위약	3.79	0.028	1.156	12.41
상호작용항: 치료 아암*CRP 그룹	6 mg QD vs 위약: CRP-높은 대 CRP-낮은	1.67	0.560	0.298	9.37
상호작용항: 치료 아암*CRP 그룹	12 mg QD vs 위약: CRP-높은 대 CRP-낮은	3.18	0.206	0.528	19.16

[0259]

[0260] 표 35는 PASI75 반응 상태에 대해 유사한 모델의 결과를 제시하며; 상기 표는 기준선 PASI 점수에 대해 조정된, 16주차에서의 PASI75 상태에 대한 승산비 결과를 제공한다. 표 11에서 처음 2개 행은 하기를 이용하여 모든 환자 (CRP-높은 및 CRP-낮은)에 대해, 기준선 PASI 점수에 대해 조정되었을 때, PASI75 반응을 달성하기 위한 승산비 및 p-값을 제공한다: PASI75 (Y/N) = 치료 아암 + TNF-억제제 사용 + 기준선 체중 (연속적) + 기준선 PASI 점수 (연속적). 승산비는 6 mg 또는 12 mg 대 위약을 비교하는 승산비를 나타낸다. 이들 결과는 심지어 기준선 PASI 점수에 대해 조정된 후에도, PASI75 반응을 달성할 승산이 위약 아암에 비해 듀크라바시티닙 치료 아암에서 유의하게 더 높았음을 제시한다.

[0261] 표 35의 3번째 내지 6번째 행에 제공된 결과는 하기를 이용하여 수득되었다: PASI75 (Y/N) = 치료 아암*CRP 그룹 + TNF-억제제 사용 + 기준선 체중 (연속적) + 기준선 PASI 점수 (연속적). 3번째 및 4번째 행은 CRP-높은 그룹에 대한 승산비 결과를 제공한다. CRP-높은 환자의 경우, 기준선 PASI 점수에 대해 조정된 후에, 각각의 듀크라바시티닙 치료 아암에서 PASI75 반응을 달성할 승산은 위약 아암에서 PASI75를 달성할 승산에 비해 유의하게 더 컸다.

[0262] 이들 결과는 CRP-높은 환자의 경우, 기준선 PASI 점수에 대해 조정된 후에, 각각의 듀크라바시티닙 치료 아암에서 PASI75를 달성할 승산이 위약 아암에서 PASI75를 달성할 승산에 비해 유의하게 더 컸음을 나타낸다 (3번째 및 4번째 행 참조). CRP-낮은 환자의 경우, 기준선 PASI 점수에 대해 조정된 후에, 각각의 듀크라바시티닙 치료 아암에서 PASI 반응을 달성할 승산은 위약 아암에서 PASI75 반응을 달성할 승산보다 더 컸고 (5번째 및 6번째 행 참조), 승산비는 12 mg QD 아암에서 통계적 유의성에 도달하였다 (6번째 행 참조).

[0263] 표 35에서 7번째 및 8번째 행에 제공된 결과는 3번째 내지 6번째 행에 대해 사용된 동일한 모델을 사용하여 수득되었다. 상호작용항으로부터의 결과는 심지어 기준선 PASI에 대해 조정된 후에도, 2가지 치료 아암 모두에서, 위약과 대비하여 TYK2 억제제 치료 후에 PASI75를 달성할 승산비가 CRP-낮은 및 CRP-높은 그룹 사이

에서 유의하게 상이하지 않았음을 제시한다.

[0264] PASI75의 경우, 각각 상기 기재된 바와 같이 이분화된 기준선 CRP 수준 및 기준선 PASI 점수의 예측 값을 평가하기 위해, 추가적인 로지스틱 회귀 모델을 핏팅하였다. 이 모델은 각각의 4가지 기준선 CRP-PASI 그룹에 대해 각각의 투여 아암 대 위약의 승산비를 생성하였다 (즉, CRP-높은-PASI-높은; CRP-높은-PASI-낮은; CRP-낮은-PASI-높은; CRP-낮은-PASI-낮은; 도 42 참조). 이 모델은 하기와 같았다: PASI75 (Y/N) = 치료 아암 + 기준선 CRP-PASI 그룹 + 치료 아암*기준선 CRP-PASI 그룹 + TNF-억제제 사용 + 기준선 체중 (연속적). 표 36은 이 모델의 결과를 제시한다.

[0265] **표 36**: PASI75 반응 상태를 기준선 CRP 수준 및 기준선 PASI와 상호 관련시키기 위한 로지스틱 회귀 승산비 결과

그룹	비교	승산비	p-값	신뢰 구간	
				하한	상한
모든	6 mg QD vs 위약	2.880	0.014	1.240	6.689
모든	12 mg QD vs 위약	5.781	<0.0001	2.436	13.720
CRP-높은-PASI-높은	6 mg QD vs 위약	18.381	0.002	2.789	121.146
CRP-높은-PASI-높은	12 mg QD vs 위약	17.226	0.003	2.566	115.652
CRP-높은-PASI-낮은	6 mg QD vs 위약	0.710	0.701	0.123	4.087
CRP-높은-PASI-낮은	12 mg QD vs 위약	5.115	0.097	0.746	35.079
CRP-낮은-PASI-높은	6 mg QD vs 위약	2.470	0.307	0.436	13.989
CRP-낮은-PASI-높은	12 mg QD vs 위약	16.368	0.006	2.227	120.299
CRP-낮은-PASI-낮은	6 mg QD vs 위약	1.866	0.473	0.339	10.278
CRP-낮은-PASI-낮은	12 mg QD vs 위약	1.197	0.843	0.202	7.098

[0266]

[0267] 표 36에서, 처음 2개 행은 하기를 이용하여 모든 환자에 대해 6 mg QD 또는 12 mg QD 대 위약을 비교하는 승산비를 제공한다: PASI75 (Y/N) = 치료 아암 + TNF-억제제 사용 + 기준선 체중 (연속적). 3번째 내지 10번째 행의 승산비는 하기로부터의 결과를 제공한다: PASI75 (Y/N) = 치료 아암 + 기준선 CRP-PASI 그룹 + 치료 아암*기준선 CRP-PASI 그룹 + TNF-억제제 사용 + 기준선 체중 (연속적). 예를 들어, 3번째 행에서, 18.381은 중앙값 초과의 CRP 수준 및 중앙값 초과의 기준선 PASI 점수를 갖는 환자에 대해 6 mg QD 치료 아암에서 반응을 달성할 승산과 위약 아암에서 반응을 달성할 승산을 비교하는 승산비이다.

[0268] 표 36의 결과는 2가지 치료 아암 모두에서 CRP-높은-PASI-높은 그룹이 위약과 비교하여 듀크라바시티닙에 대해 반응할 유의하게 더 큰 승산 (PASI75에 의해 나타남)을 나타낸 반면에 (3번째 및 4번째 행 참조), CRP-높은-PASI-낮은 그룹은 그렇지 않았음을 나타낸다. CRP-낮은 환자의 경우, 더 높은 용량을 제공받은 CRP-낮은-PASI-높은 그룹만이 유의한 치료 이익을 나타내었다 (8번째 행 참조). 이들 결과는 높은 CRP 기준선 수준만이 치료에 대한 반응성과 일관된 연관이 있었음을 나타낸다.

[0269] **결론**

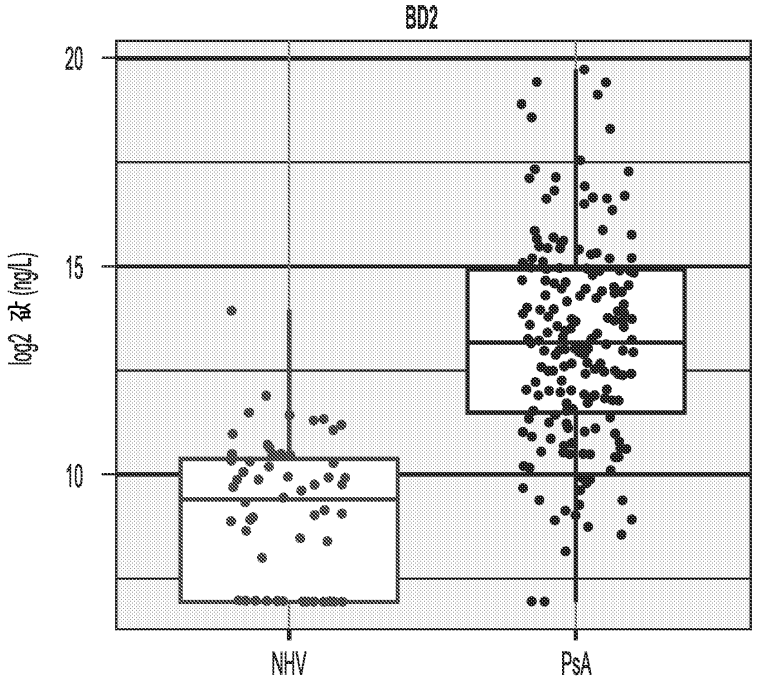
[0270] 본원에 제시된 결과는 각각의 BD2, IL-19 및 IL-17A의 기준선 수준이 TYK2 억제제 치료에 대한 반응성을 예측하고 치료를 위한 PsA 환자를 선택하기 위해 사용될 수 있음을 나타낸다. 이들 바이오마커의 높은 기준선 수준은 임상 반응성과 연관이 있었다. IL-23 경로 바이오마커 BD2, IL-19 및 IL-17A의 더 높은 기준선 발현을 갖는 환자는 건선성 관절염의 피부 및 관절 증상에서 위약과 비교하여 듀크라바시티닙으로부터 이익을 얻을 가능성이 더 높았다.

[0271] 추가로, 도 43a 및 도 43b, 도 44, 및 도 45에 제시된 바와 같이 각각의 BD2, IL-19, 및 IL-17A는 시간에 걸쳐 TYK2 억제제 치료에 의해 감소되었다. 다른 단백질, 예컨대 CRP도 또한 시간에 걸쳐 TYK2 억제제 치료에 의해 감소되었지만 (도 46 참조); 이들 단백질의 기준선 수준은 TYK2 억제제 치료에 대한 임상 반응성과 일관된 연관이 없었다.

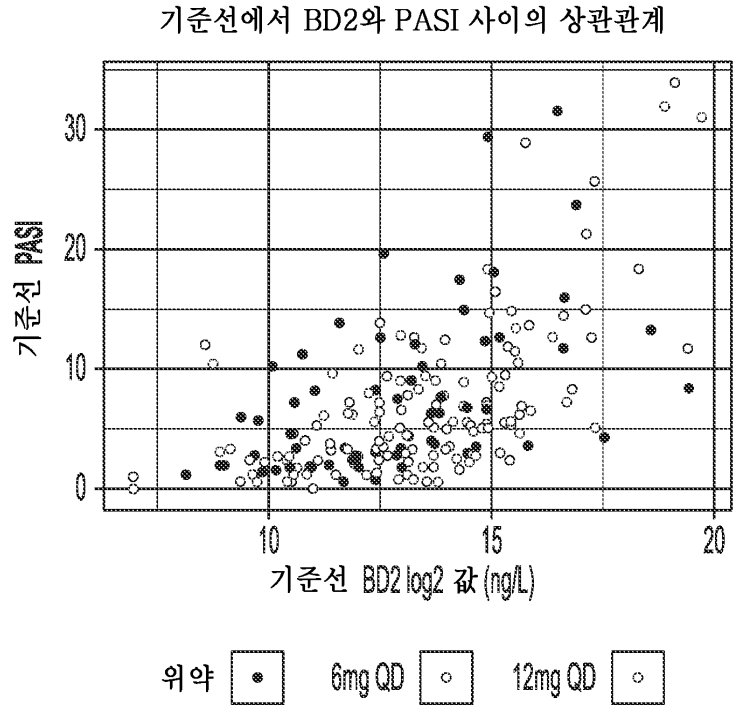
[0272] 본 발명이 그의 바람직한 실시양태를 참조하여 특별히 제시되고 기재되었지만, 본 개시내용에 비추어 첨부된 청구항에 포함된 본 발명의 범위를 벗어나지 않으면서 형태 및 세부사항에 있어서 다양한 변화가 이루어질 수 있음이 관련 기술분야의 기술자에 의해 이해될 것이다.

도면

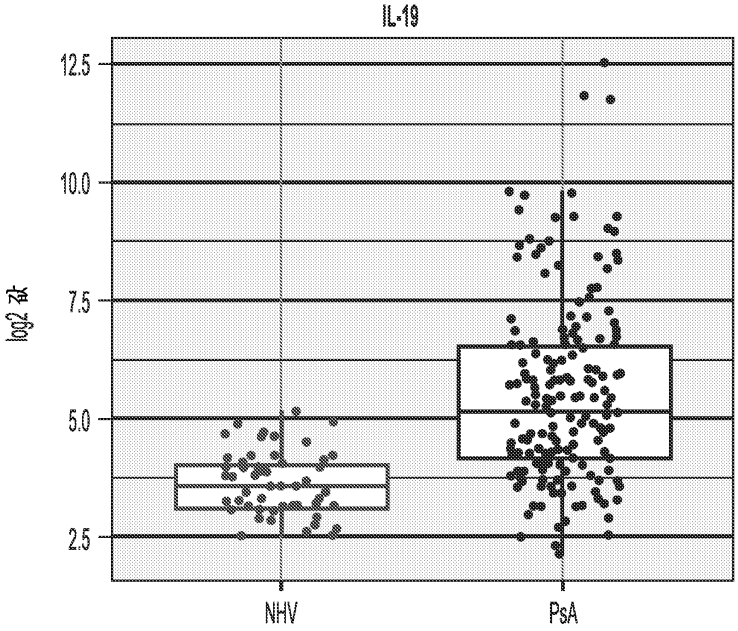
도면1a



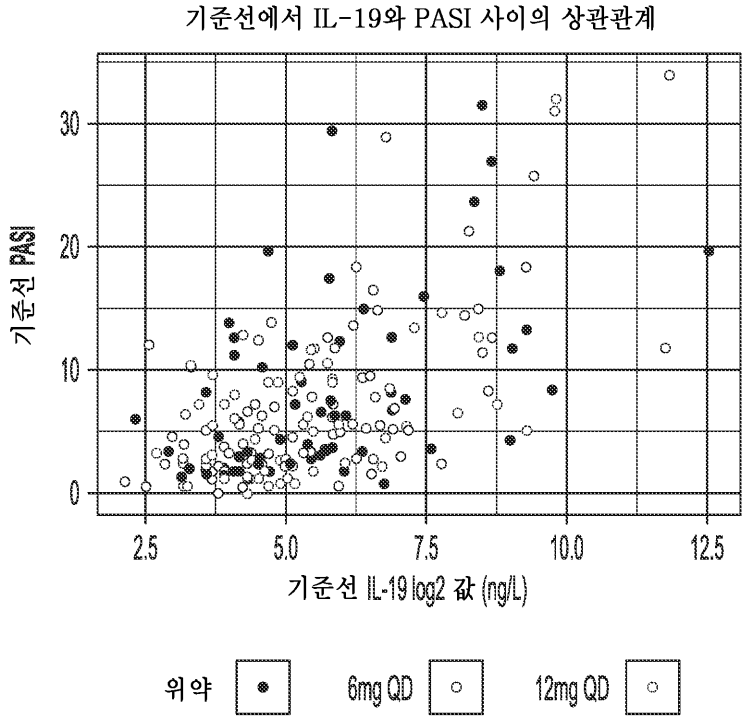
도면1b


기준선에서 BD2와 PASI 사이의 상관관계
기준선 PASI
30
20
10
0
10
15
20
기준선 BD2 log2 값 (ng/L)
위약
6mg QD
12mg QD

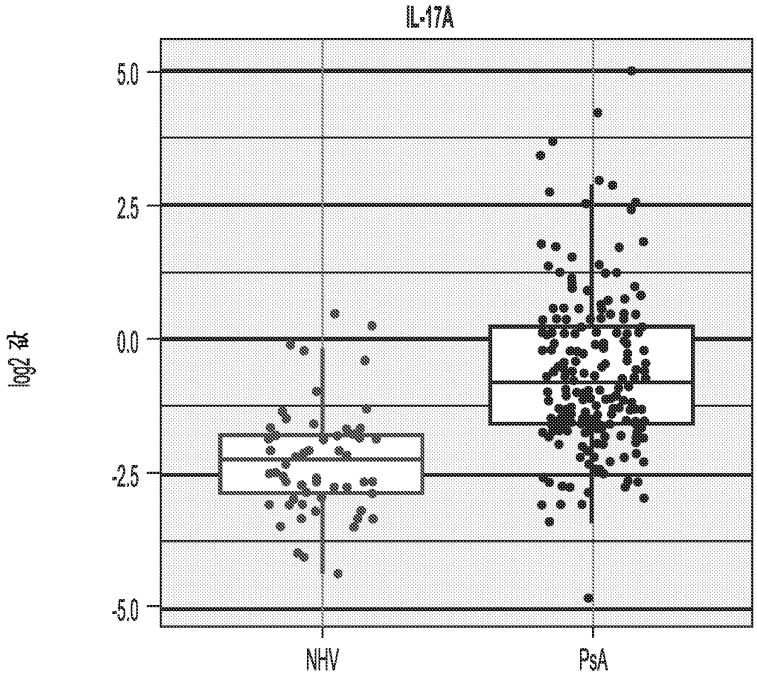
도면2a


IL-19
log2 값
12.5
10.0
7.5
5.0
2.5
NHV
PsA

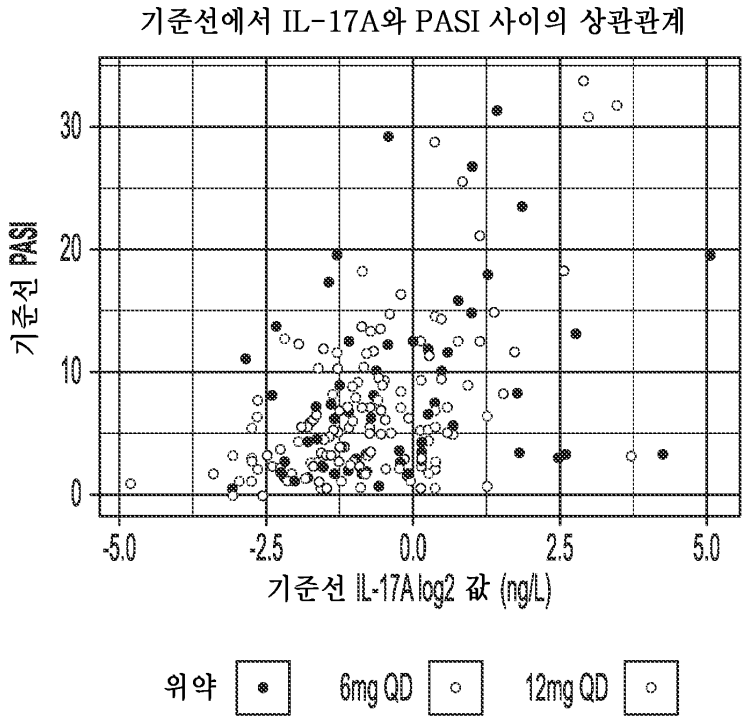
도면2b


기준선에서 IL-19와 PASI 사이의 상관관계
기준선 PASI
30
20
10
0
2.5
5.0
7.5
10.0
12.5
기준선 IL-19 log2 값 (ng/L)
위약
6mg QD
12mg QD

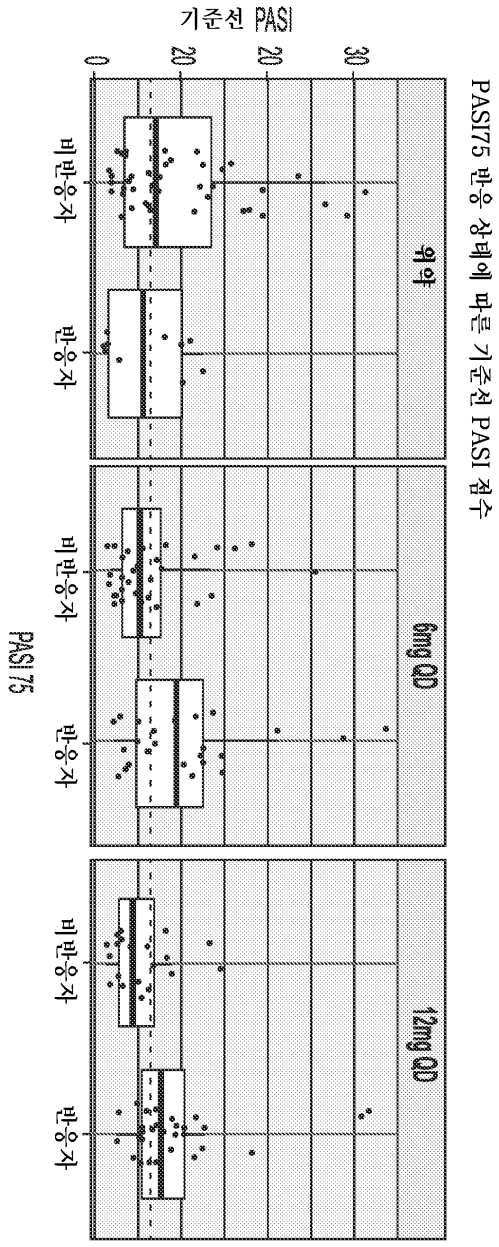
도면3a


IL-17A
log2 값
5.0
2.5
0.0
-2.5
-5.0
NHV
PsA

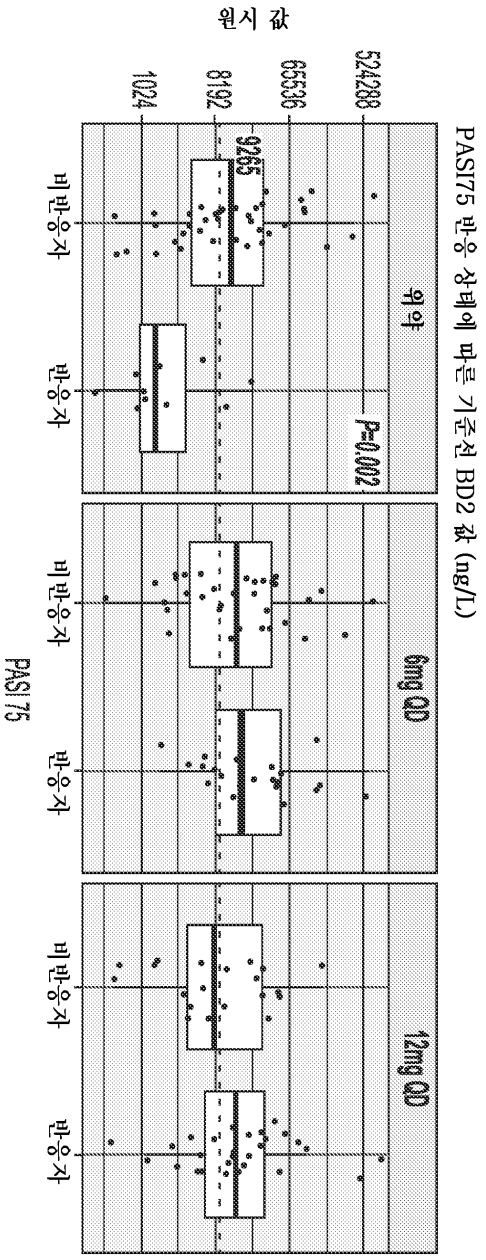
도면3b


기준선에서 IL-17A와 PASI 사이의 상관관계
기준선 PASI
30
20
10
0
-5.0
-2.5
0.0
2.5
5.0
기준선 IL-17A log2 값 (ng/L)
위약
6mg QD
12mg QD

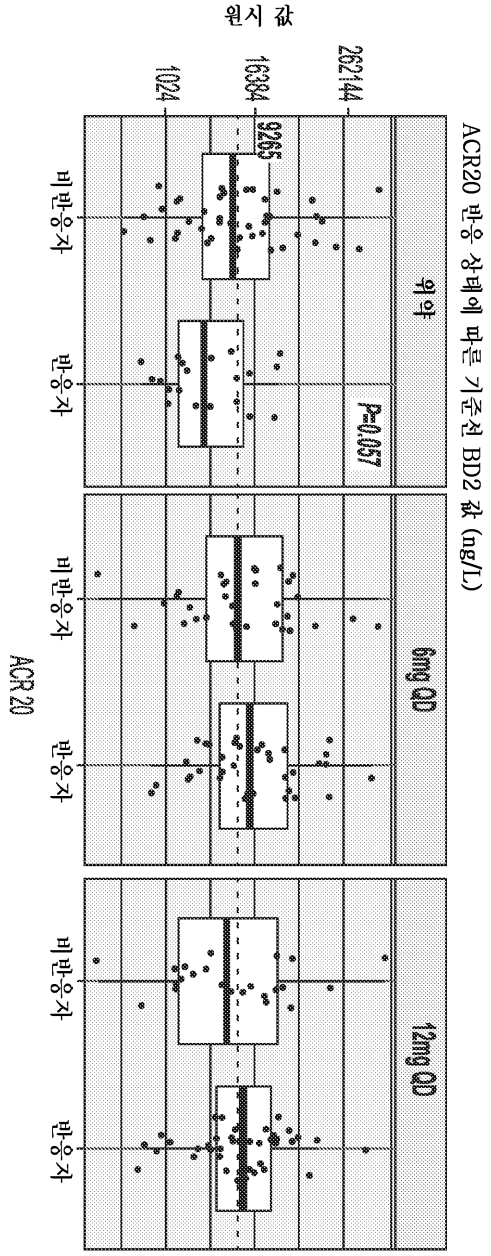
도면4


PASI75 반응 상태에 따른 기준선 PASI 점수
기준선 PASI
0
20
20
30
위약
6mg QD
12mg QD
비반응자
반응자
PASI 75

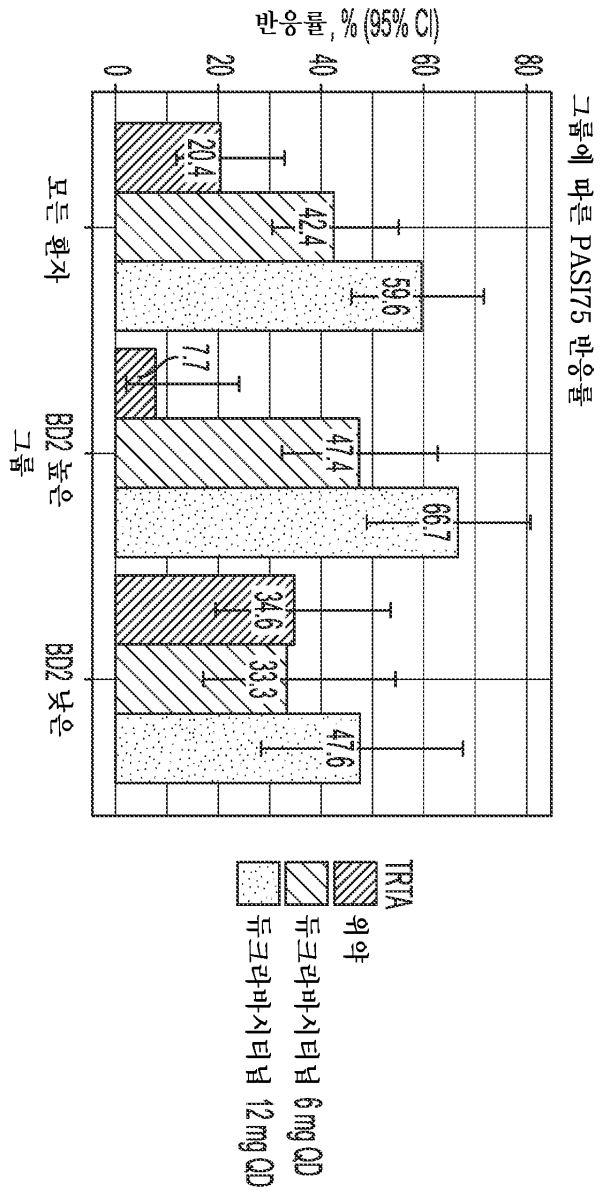
도면5


원시 값
524288
65536
8192
1024
9265
P=0.002
위약
6mg QD
12mg QD
비반응자
반응자
PASI75 반응 상태에 따른 기준선 BD2 값 (ng/L)
PASI75

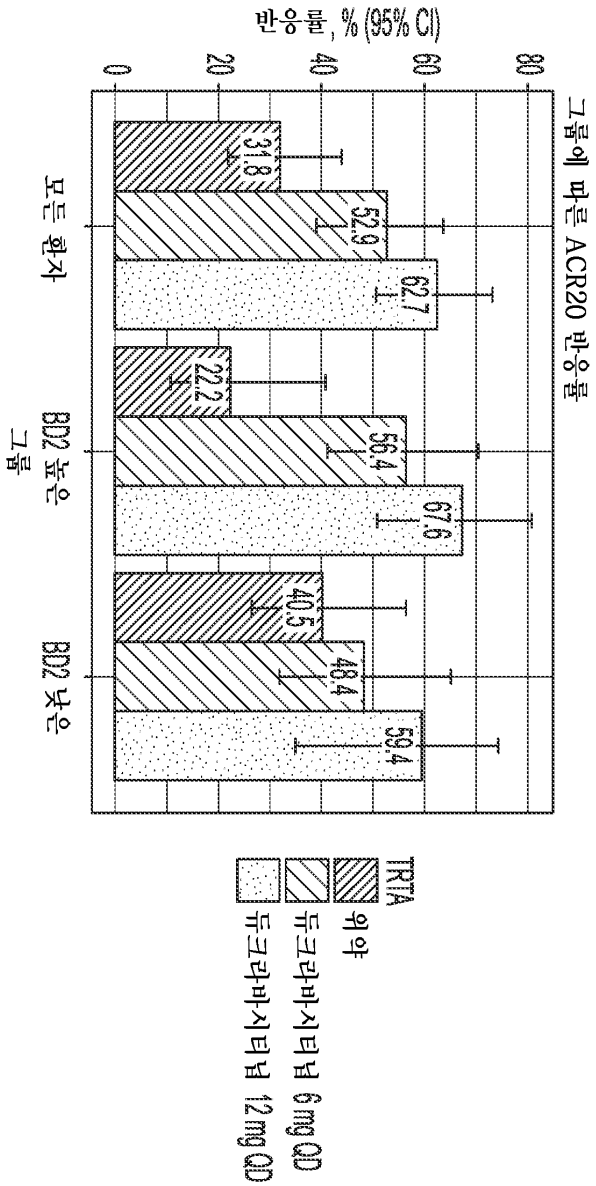
도면6


원시 값
262144
16384
9265
1024
ACR20 반응 상태에 따른 기준선 BD2 값 (ng/L)
위약
P=0.057
6mg QD
12mg QD
비반응자
반응자
ACR20

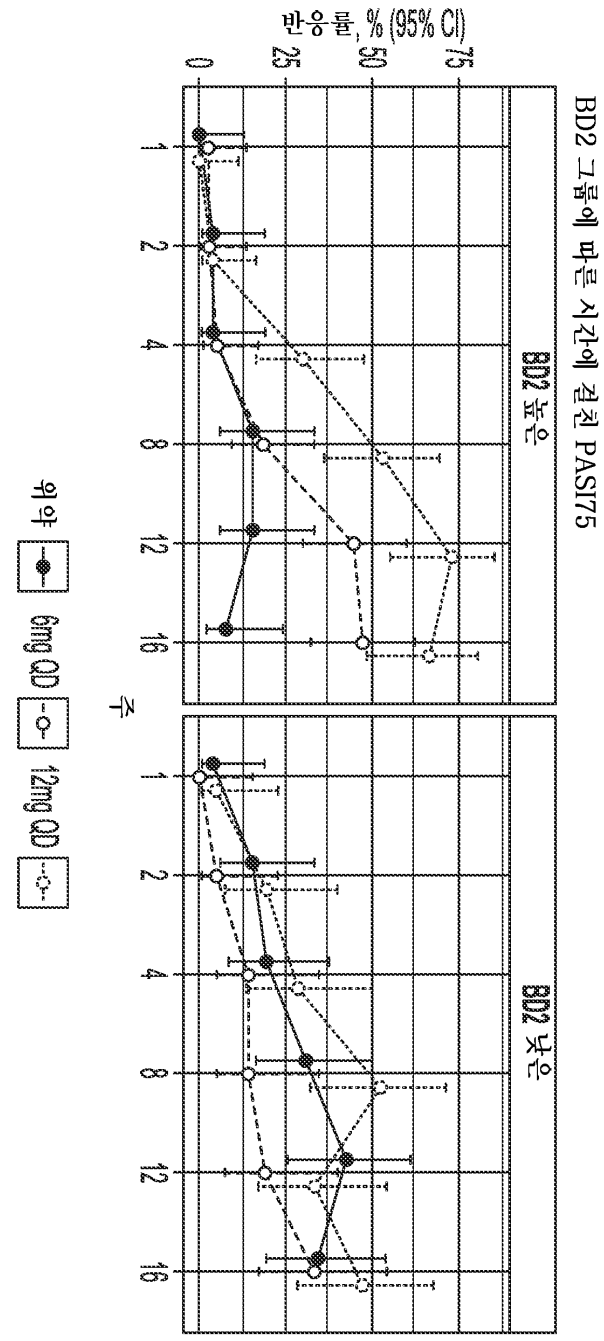
도면7


그룹에 따른 PASI75 반응률
반응률, % (95% CI)
0
20
40
60
80
모든 환자
BD2 높은 그룹
BD2 낮은
20.4
42.4
59.6
7.7
47.4
66.7
34.6
33.3
47.6
TRTA
위약
듀크라바시티닙 6 mg QD
듀크라바시티닙 12 mg QD

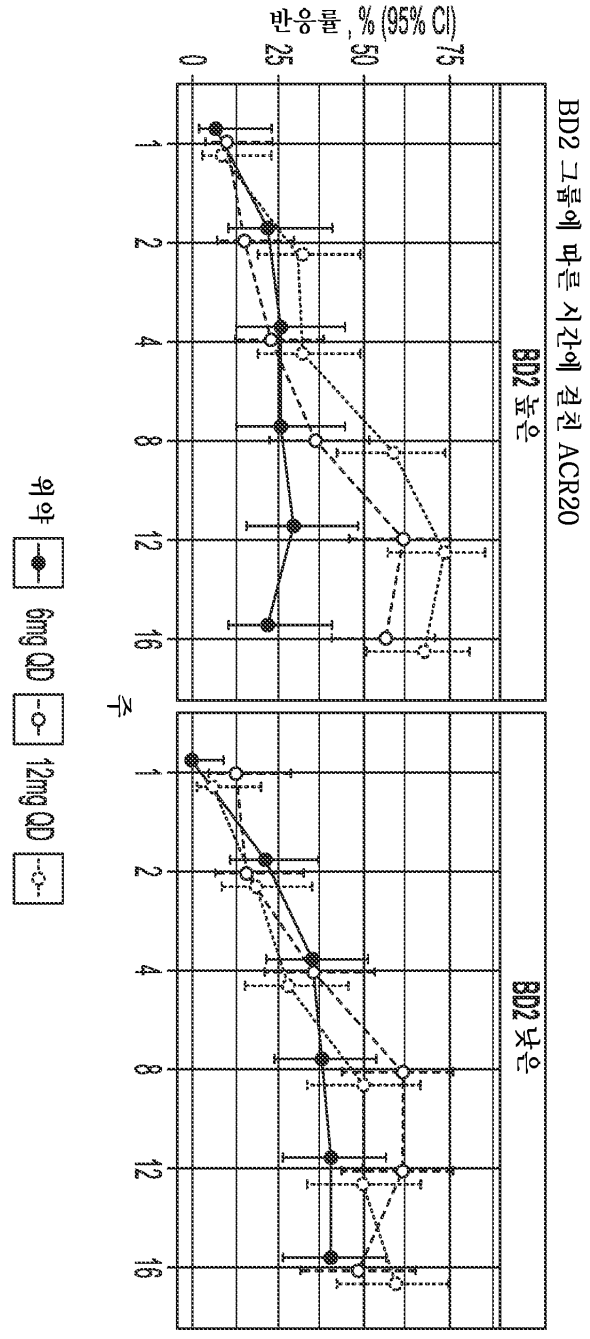
도면8


그룹에 따른 ACR20 반응률
반응률, % (95% CI)
0
20
40
60
80
모든 환자
BD2 높은 그룹
BD2 낮은 그룹
31.8
52.9
62.7
22.2
56.4
67.6
40.5
48.4
59.4
TRTA
위약
듀크라바시티닙 6 mg QD
듀크라바시티닙 12 mg QD

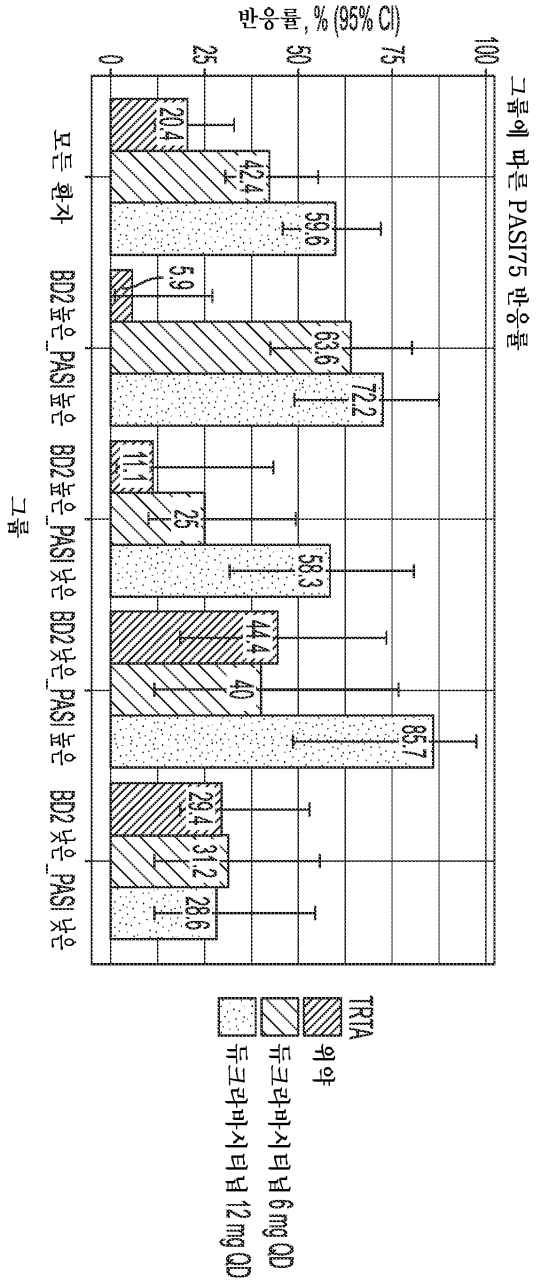
도면9


BD2 그룹에 따른 시간에 걸친 PASI75
BD2 높은
BD2 낮은
반응률, % (95% CI)
0
25
50
75
1
2
4
8
12
16
주
위약
6mg QD
12mg QD

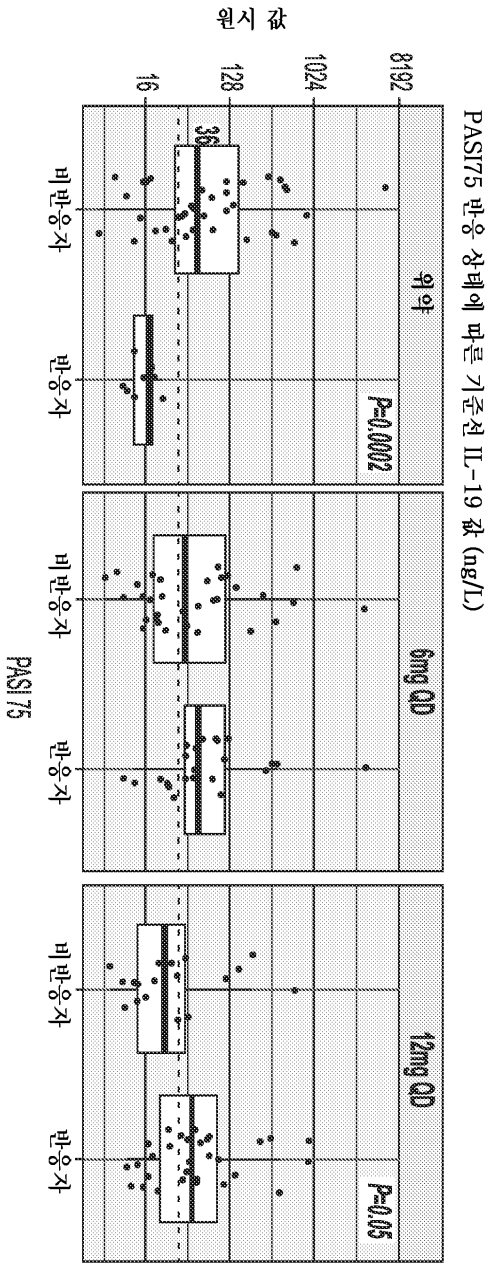
도면10


BD2 그룹에 따른 시간에 걸친 ACR20
BD2 높은
BD2 낮은
반응률 , % (95% CI)
0
25
50
75
1
2
4
8
12
16
주
위약
6mg QD
12mg QD

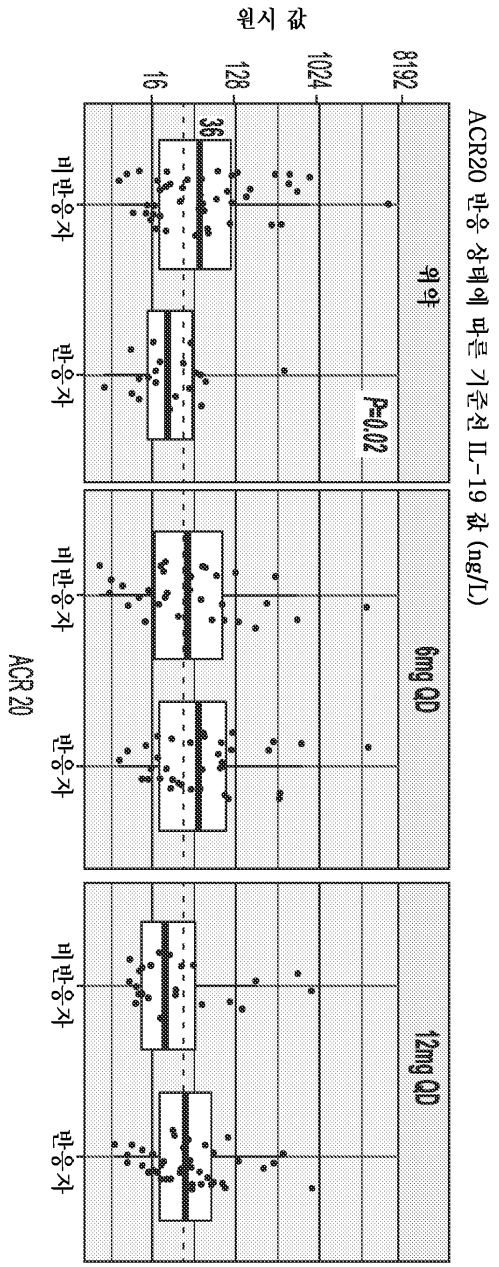
도면11


그룹에 따른 PASI75 반응률
반응률, % (95% CI)
0
25
50
75
100
그룹
모든 환자
BD2높은_PASI높은
BD2높은_PASI낮은
BD2낮은_PASI높은
BD2낮은_PASI낮은
20.4
42.4
59.6
5.9
63.6
72.2
11.1
25
58.3
44.4
40
85.7
29.4
31.2
28.6
TRTA
위약
듀크라바시티닙 6 mg QD
듀크라바시티닙 12 mg QD

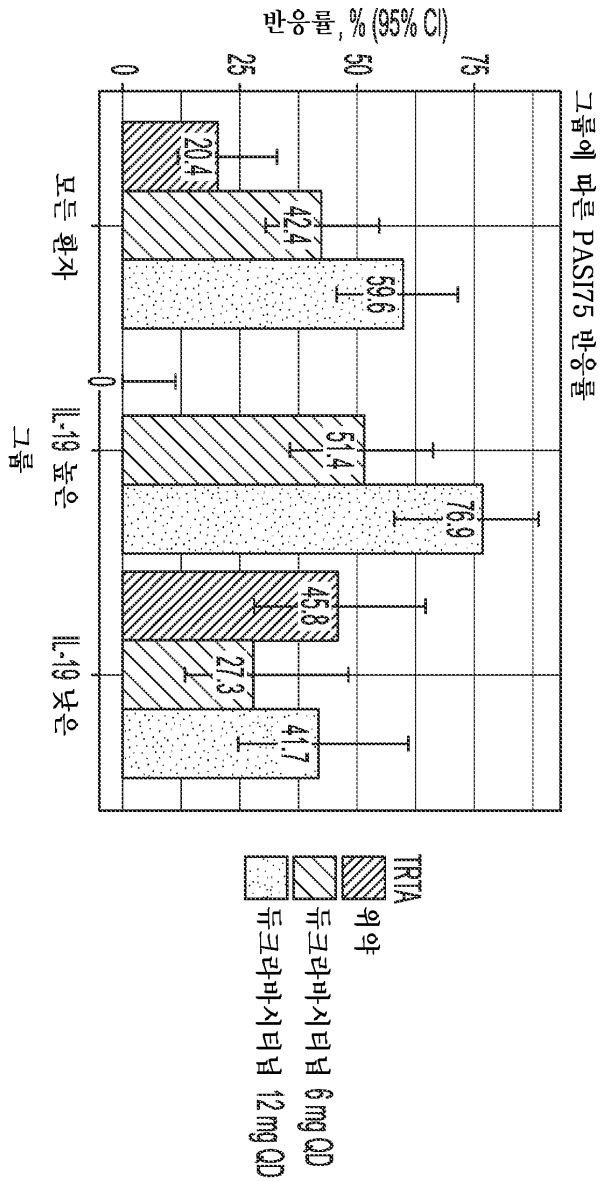
도면12


PASI75 반응 상태에 따른 기준선 IL-19 값 (ng/L)
원시 값
8192
1024
128
36
16
위약
P=0.0002
6mg QD
12mg QD
P=0.05
비반응자
반응자
PASI 75

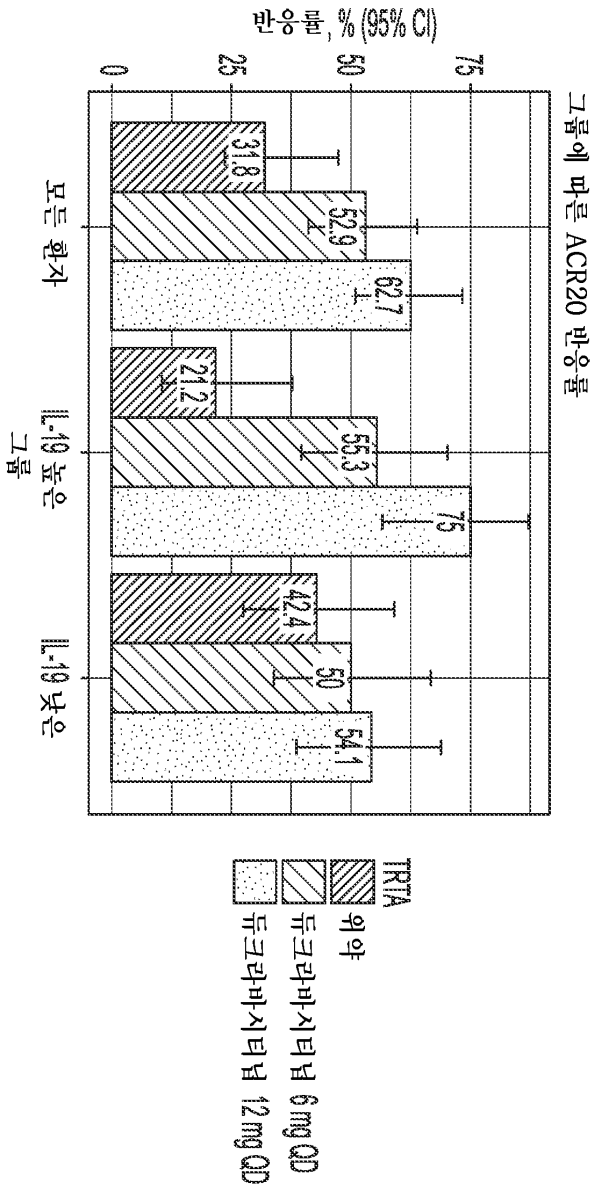
도면13


원시 값
8192
1024
128
16
ACR20 반응 상태에 따른 기준선 IL-19 값 (ng/L)
위약
6mg QD
12mg QD
P=0.02
36
비반응자
반응자
ACR 20

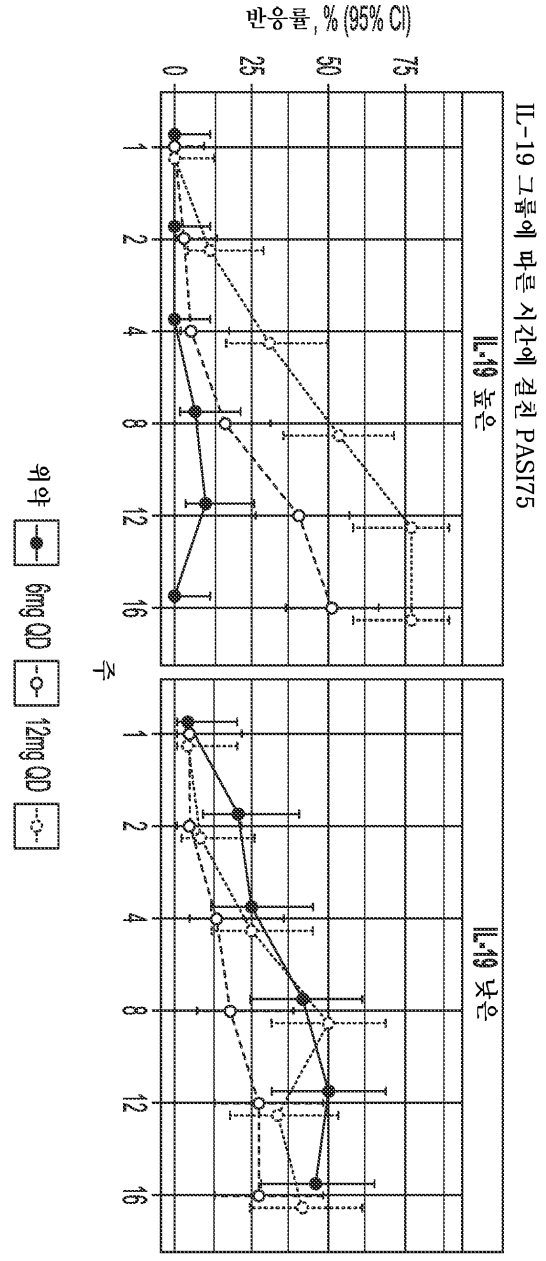
도면14


반응률, % (95% CI)
0
25
50
75
그룹에 따른 PASI75 반응률
모든 환자
IL-17 표현
IL-17 낮음
그룹
20.4
42.4
59.6
51.4
76.9
45.8
27.3
41.7
TRTA
위약
듀크라바시티닙 6 mg QD
듀크라바시티닙 12 mg QD

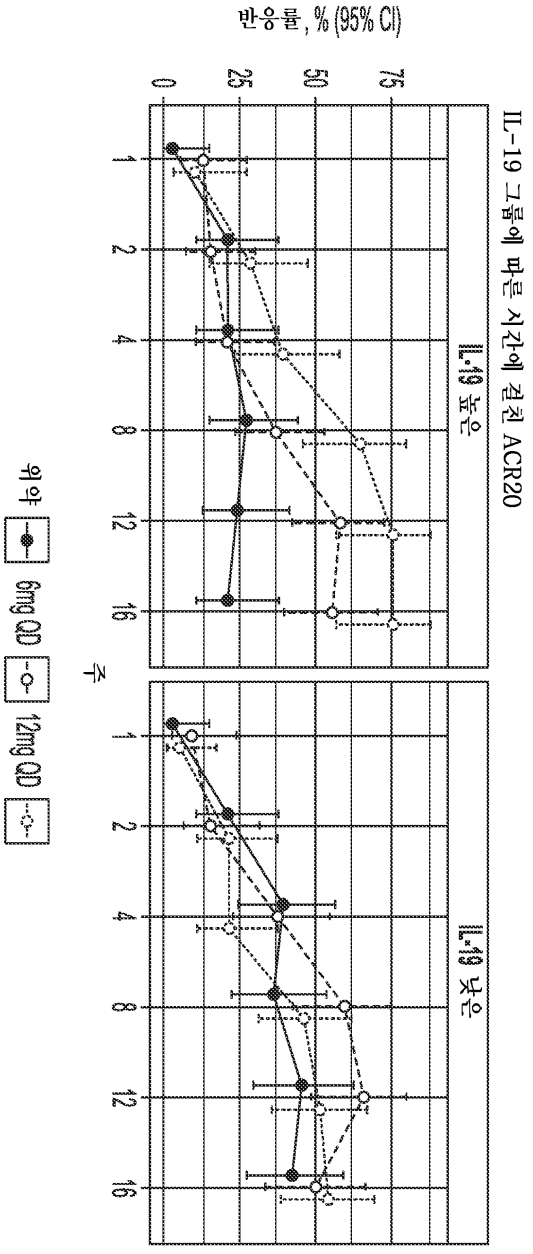
도면15


그룹에 따른 ACR20 반응률
반응률, % (95% CI)
0
25
50
75
모든 환자
IL-19 높은 그룹
IL-19 낮은
31.8
52.9
62.7
21.2
55.3
75
42.4
50
54.1
TRTA
위약
듀크라바시티닙 6 mg QD
듀크라바시티닙 12 mg QD

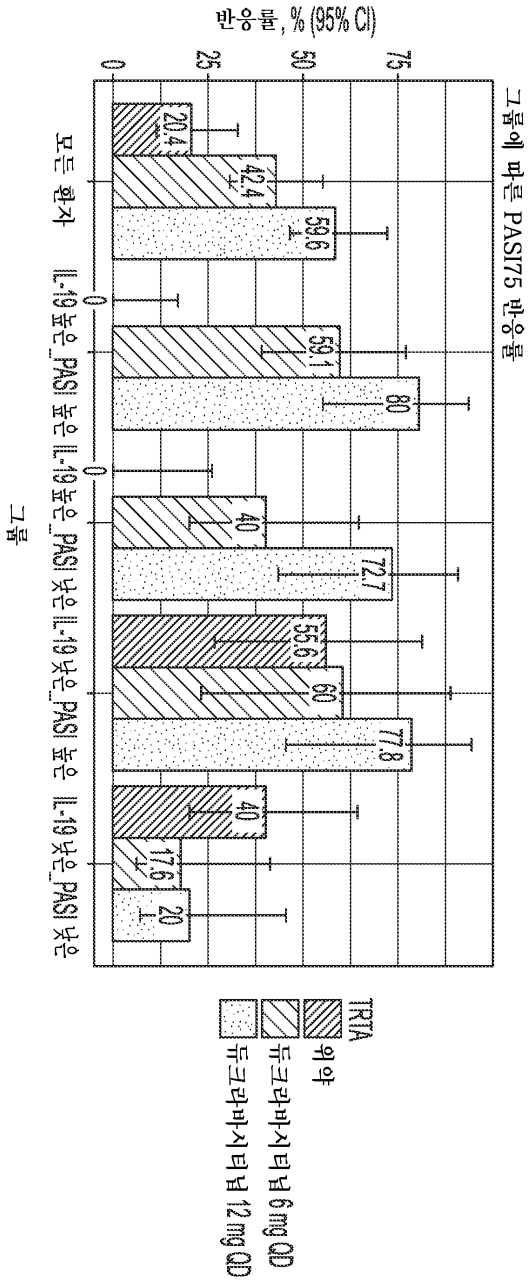
도면16


IL-19 그룹에 따른 시간에 걸친 PASI75
반응률, % (95% CI)
0
25
50
75
IL-19 높은
IL-19 낮은
1
2
4
8
12
16
주
위약
6mg QD
12mg QD

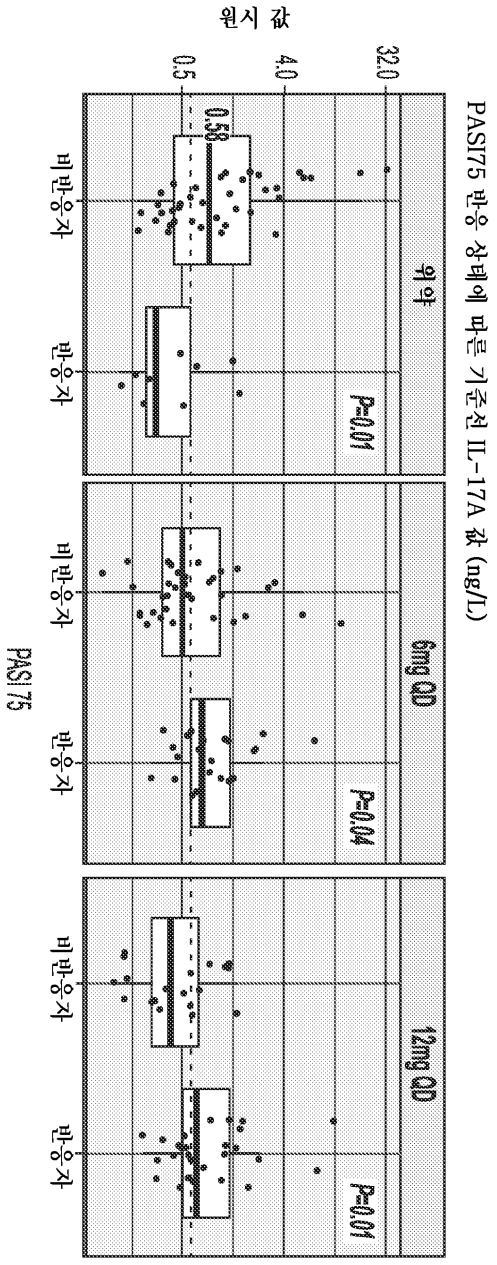
도면17


IL-19 그룹에 따른 시간에 걸친 ACR20
반응률, % (95% CI)
0
25
50
75
IL-19 높은
IL-19 낮은
1
2
4
8
12
16
주
위약
6mg QD
12mg QD

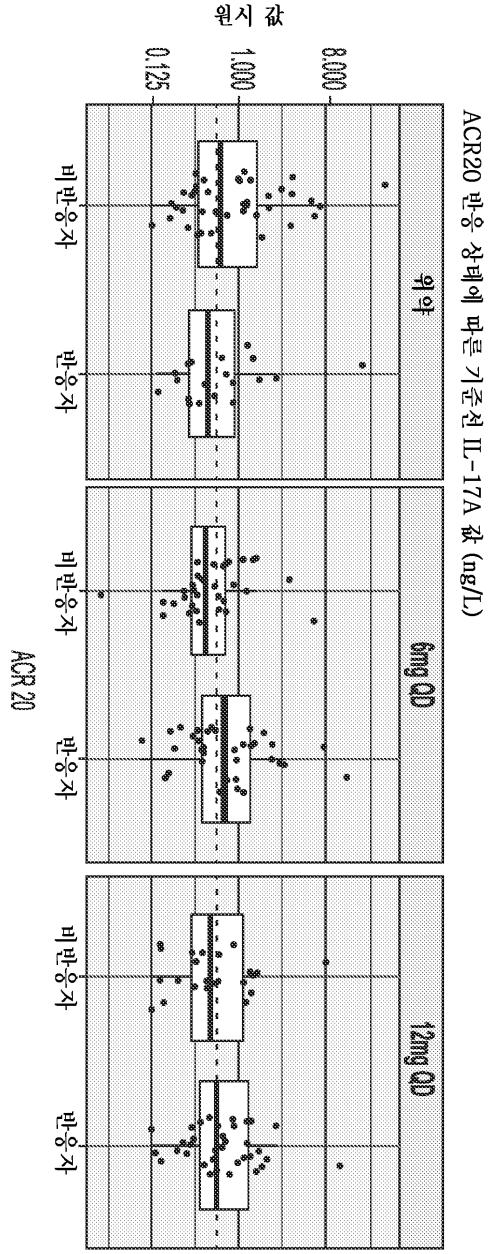
도면18


그룹에 따른 PASI75 반응률
반응률, % (95% CI)
0
25
50
75
20.4
42.4
59.6
59.1
80
40
72.7
55.6
60
77.8
40
17.6
20
그룹
포드 환자
IL-19높은_PASI 높은
IL-19높은_PASI 낮은
IL-19낮은_PASI 높은
IL-19낮은_PASI 낮은
TRTA
위약
듀크라바시티닙 6 mg QD
듀크라바시티닙 12 mg QD

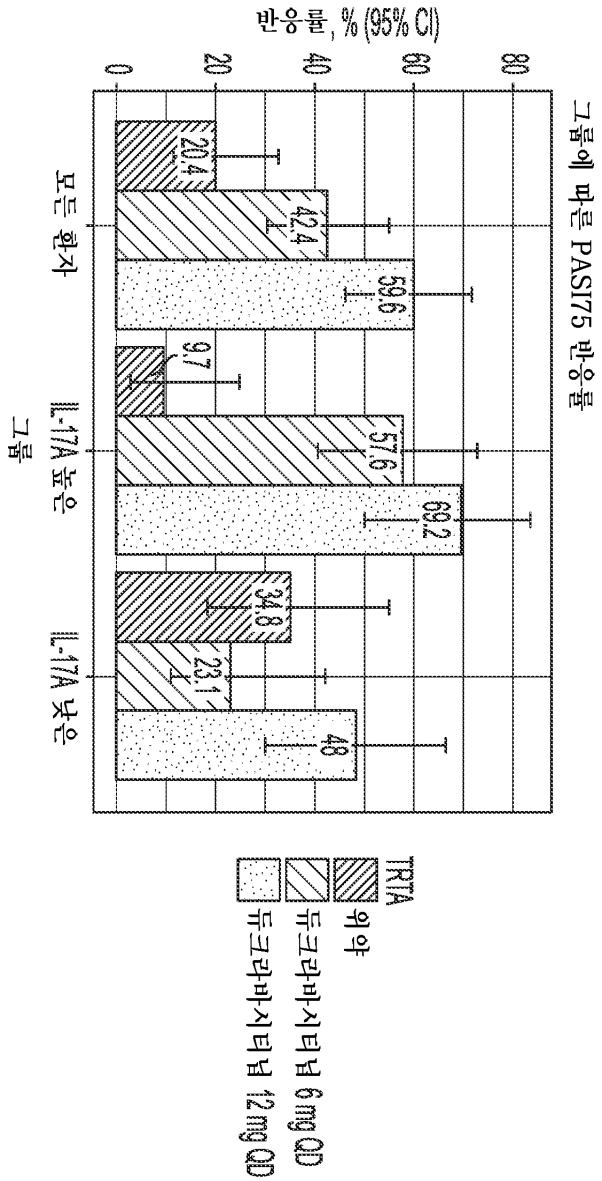
도면19


PASI75 반응 상태에 따른 기준선 IL-17A 값 (ng/L)
원시 값
32.0
4.0
0.5
0.58
위약
6mg QD
12mg QD
P=0.01
P=0.04
P=0.01
비반응자
반응자
PASI 75

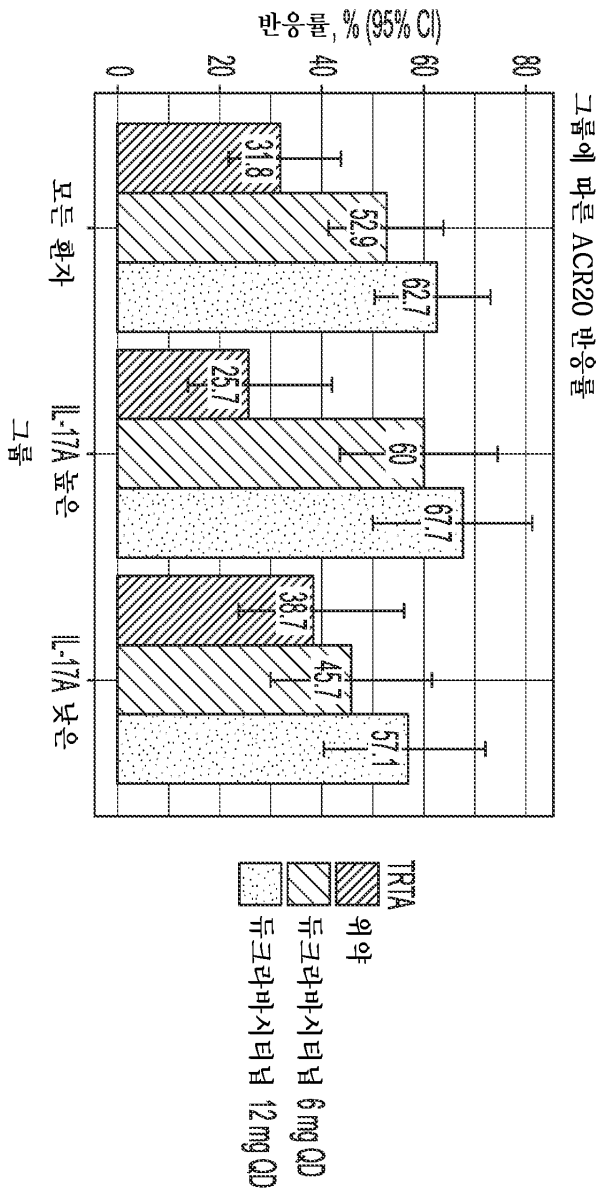
도면20


원시 값
8.000
1.000
0.125
위약
6mg QD
12mg QD
비반응자
반응자
ACR 20
ACR20 반응 상태에 따른 기준선 IL-17A 값 (ng/L)

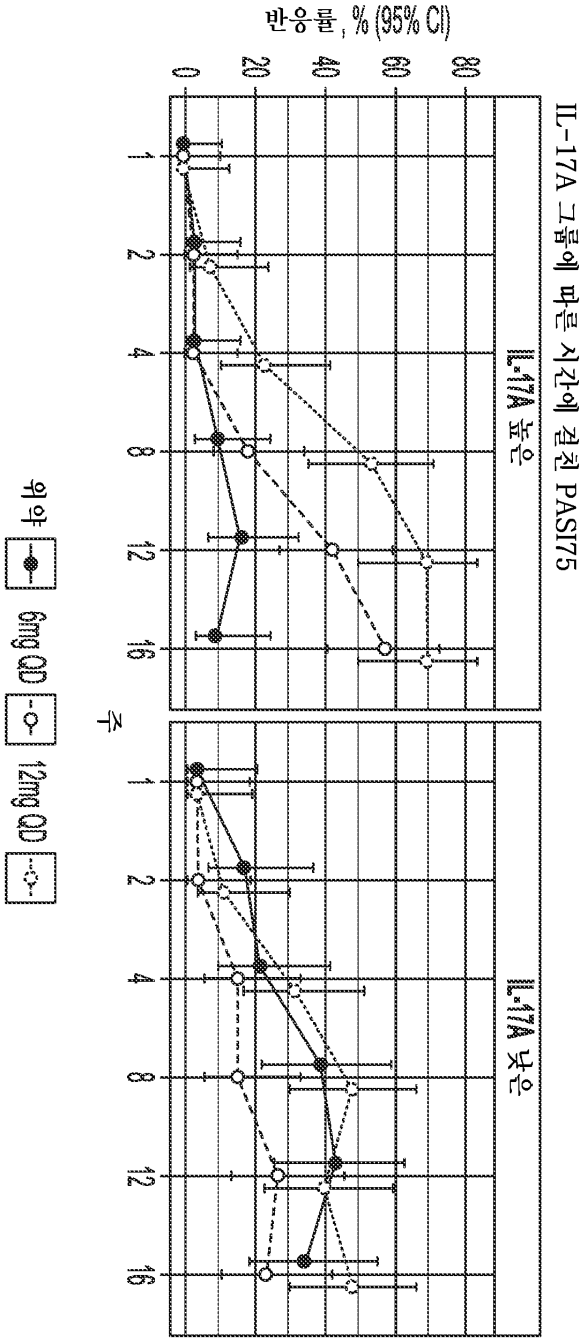
도면21


그룹에 따른 PASI75 반응률
반응률, % (95% CI)
0
20
40
60
80
모든 환자
IL-17A 높은
IL-17A 낮은
그룹
20.4
42.4
59.6
9.7
57.6
69.2
34.8
23.1
48
TRTA
위약
듀크라바시티닙 6 mg QD
듀크라바시티닙 12 mg QD

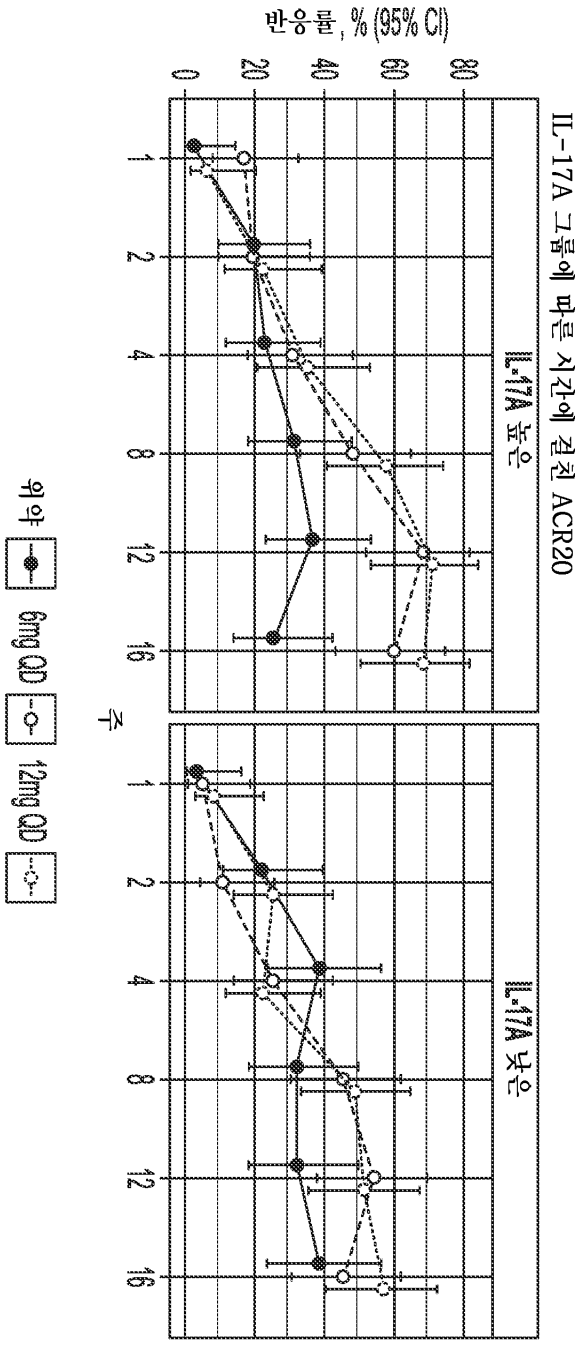
도면22


그룹에 따른 ACR20 반응률
반응률, % (95% CI)
0
20
40
60
80
모든 환자
IL-17A 높은 그룹
IL-17A 낮은
31.8
52.9
62.7
25.7
60
67.7
38.7
45.7
57.1
TRTA
위약
듀크라바시티닙 6 mg QD
듀크라바시티닙 12 mg QD

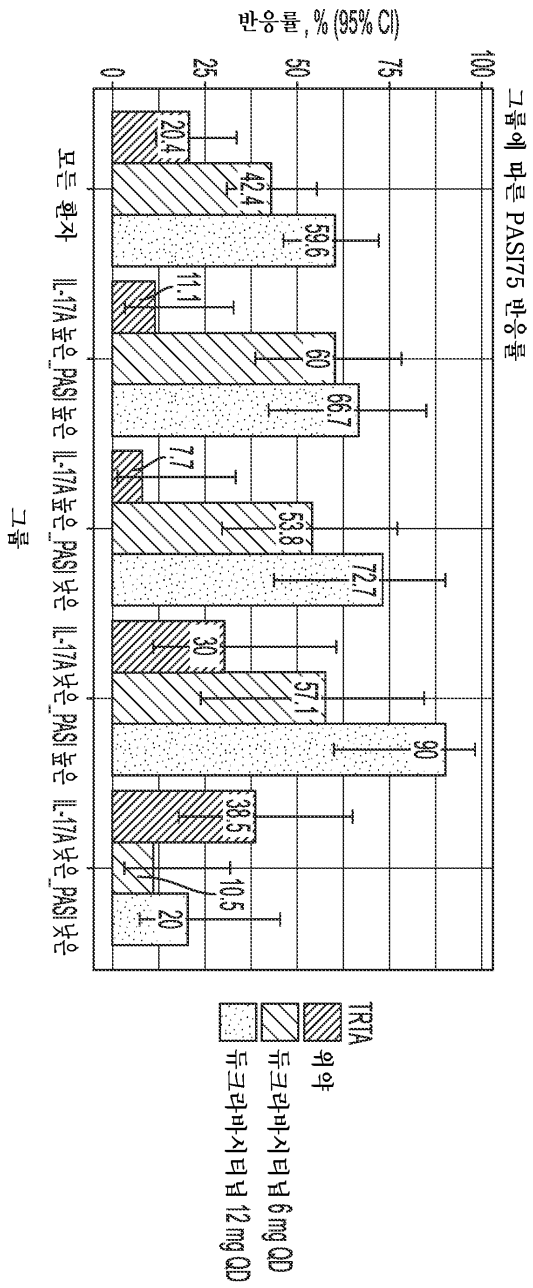
도면23


IL-17A 그룹에 따른 시간에 걸친 PASI75
IL-17A 높은
IL-17A 낮은
반응률, % (95% CI)
0
20
40
60
80
1
2
4
8
12
16
주
위약
6mg QD
12mg QD

도면24

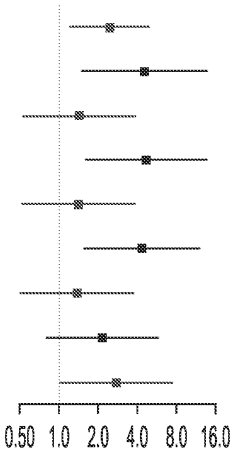

IL-17A 그룹에 따른 시간에 걸친 ACR20
반응률, % (95% CI)
0
20
40
60
80
IL-17A 높은
IL-17A 낮은
1
2
4
8
12
16
주
위약
6mg QD
12mg QD

도면25


그룹에 따른 PASI75 반응률
반응률, % (95% CI)
0
25
50
75
100
그룹
모든 환자
IL-17A 높은_PASI 높은
IL-17A 높은_PASI 낮은
IL-17A 낮은_PASI 높은
IL-17A 낮은_PASI 낮은
20.4
42.4
59.6
11.1
60
66.7
7.7
53.8
72.7
30
57.1
90
38.5
10.5
20
TRTA
위약
듀크라바시티닙 6 mg QD
듀크라바시티닙 12 mg QD

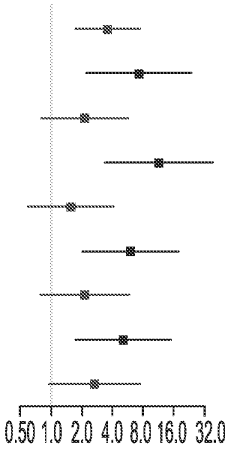
도면26

하위그룹	위약, N	듀크라바, N	OR vs 위약 (95% CI)
모든 환자	21	37	2.46 (1.21-4.97)
BD2 높은	6	22	4.54 (1.5-13.77)
BD2 낮은	15	15	1.43 (0.54-3.79)
IL-19 높은	7	21	4.68 (1.62-13.53)
IL-19 낮은	14	16	1.41 (0.53-3.77)
IL-17A 높은	9	21	4.3 (1.56-11.9)
IL-17A 낮은	12	16	1.39 (0.51-3.74)
CRP 높은	11	19	2.17 (0.8-5.83)
CRP 낮은	10	18	2.76 (1.01-7.51)



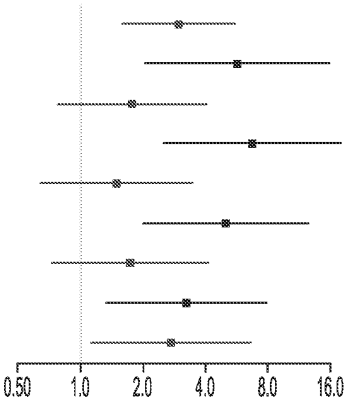
도면27

하위그룹	위약, N	듀크라바, N	OR vs 위약 (95% CI)
모든 환자	21	42	3.61 (1.76-7.4)
BD2 높은	6	23	7.33 (2.3-23.36)
BD2 낮은	15	19	2.15 (0.82-5.66)
IL-19 높은	7	21	11.44 (3.44-38.02)
IL-19 낮은	14	20	1.56 (0.6-4.02)
IL-17A 높은	9	21	5.95 (2.03-17.43)
IL-17A 낮은	12	20	2.14 (0.8-5.74)
CRP 높은	11	24	5.14 (1.78-14.87)
CRP 낮은	10	18	2.68 (0.98-7.28)



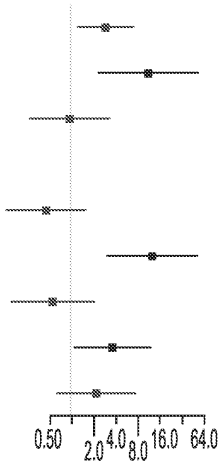
도면28

하위그룹	위약, N	듀크라바, N	OR vs 위약 (95% CI)
모든 환자	21	79	2.96 (1.59-5.52)
BD2 높은	6	45	5.64 (2.02-15.73)
BD2 낮은	15	34	1.77 (0.77-4.04)
IL-19 높은	7	42	6.68 (2.5-17.82)
IL-19 낮은	14	36	1.49 (0.64-3.44)
IL-17A 높은	9	42	4.99 (2-12.43)
IL-17A 낮은	12	36	1.73 (0.73-4.12)
CRP 높은	11	43	3.21 (1.33-7.79)
CRP 낮은	10	36	2.71 (1.13-6.54)



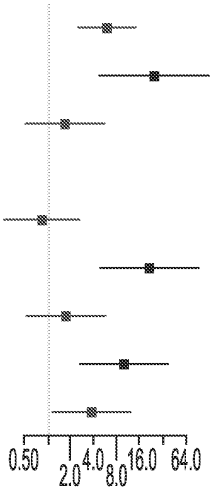
도면29

하위그룹	위약, N	듀크라바, N	OR vs 위약(95% CI)
모든 환자	11	25	2.88 (1.24-6.69)
BD2 높은	2	18	10.91 (2.24-52.98)
BD2 낮은	9	7	0.94 (0.28-3.18)
IL-19 높은	0	19	NA
IL-19 낮은	11	6	0.44 (0.13-1.52)
IL-17A 높은	3	19	12.64 (3.19-50.1)
IL-17A 낮은	8	6	0.55 (0.16-1.95)
CRP 높은	5	16	3.54 (1.06-11.85)
CRP 낮은	6	9	2.13 (0.64-7.11)



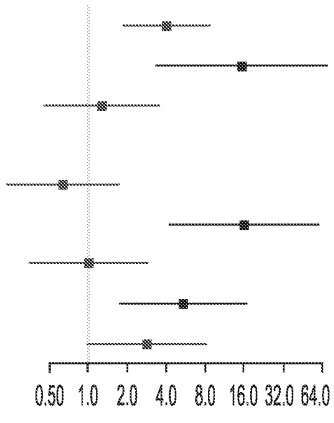
도면30

하위그룹	위약, N	듀크라바, N	OR vs 위약(95% CI)
모든 환자	11	31	5.78 (2.44-13.72)
BD2 높은	2	20	24.12 (4.72-123.23)
BD2 낮은	9	10	1.69 (0.52-5.54)
IL-19 높은	0	20	NA
IL-19 낮은	11	10	0.84 (0.27-2.65)
IL-17A 높은	3	18	20.92 (4.87-89.87)
IL-17A 낮은	8	12	1.73 (0.53-5.6)
CRP 높은	5	18	9.78 (2.62-36.59)
CRP 낮은	6	13	3.72 (1.15-11.99)



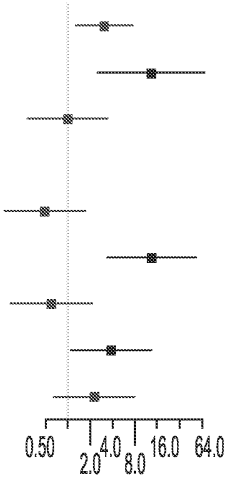
도면31

하위그룹	위약, N	듀크라바, N	OR vs 위약(95% CI)
모든 환자	11	56	4 (1.87-8.56)
BD2 높은	2	38	15.41 (3.36-70.71)
BD2 낮은	9	17	1.27 (0.46-3.54)
IL-19 높은	0	39	NA
IL-19 낮은	11	16	0.63 (0.23-1.72)
IL-17A 높은	3	37	15.76 (4.27-58.15)
IL-17A 낮은	8	18	1.01 (0.36-2.87)
CRP 높은	5	34	5.4 (1.76-16.58)
CRP 낮은	6	22	2.84 (1-8.11)



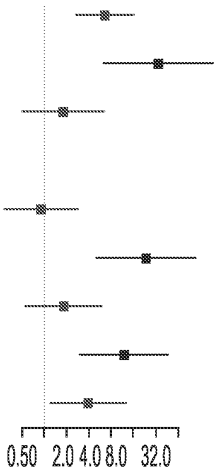
도면32

하위그룹	위약, N	듀크라바, N	OR vs 위약 (95% CI)
모든 환자	11	25	3.05 (1.29-7.2)
BD2 높은	2	18	13.56 (2.61-70.44)
BD2 낮은	9	7	0.99 (0.29-3.39)
IL-19 높은	0	19	NA
IL-19 낮은	11	6	0.48 (0.14-1.67)
IL-17A 높은	3	19	13.45 (3.32-54.56)
IL-17A 낮은	8	6	0.59 (0.17-2.09)
CRP 높은	5	16	3.82 (1.12-13.09)
CRP 낮은	6	9	2.29 (0.68-7.74)



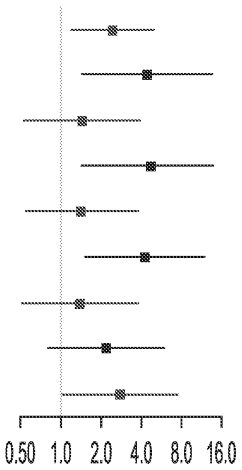
도면33

하위그룹	위약, N	듀크라바, N	OR vs 위약 (95% CI)
모든 환자	11	31	6.49 (2.66-15.82)
BD2 높은	2	20	34.07 (6.07-191.19)
BD2 낮은	9	10	1.75 (0.53-5.8)
IL-19 높은	0	20	NA
IL-19 낮은	11	10	0.9 (0.28-2.86)
IL-17A 높은	3	18	23.96 (5.36-107.03)
IL-17A 낮은	8	12	1.81 (0.55-5.93)
CRP 높은	5	18	12.05 (3.09-46.93)
CRP 낮은	6	13	3.79 (1.16-12.41)



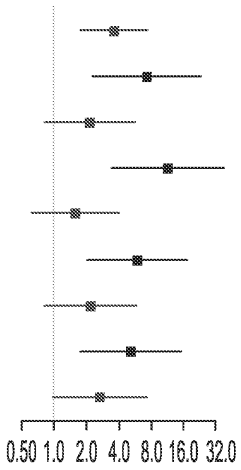
도면34

하위그룹	위약, N	듀크라바, N	OR vs 위약 (95% CI)
모든 환자	21	37	2.44 (1.21-4.94)
BD2 높은	6	22	4.42 (1.45-13.46)
BD2 낮은	15	15	1.44 (0.55-3.82)
IL-19 높은	7	21	4.66 (1.61-13.48)
IL-19 낮은	14	16	1.4 (0.52-3.76)
IL-17A 높은	9	21	4.27 (1.54-11.83)
IL-17A 낮은	12	16	1.39 (0.51-3.74)
CRP 높은	11	19	2.17 (0.8-5.84)
CRP 낮은	10	18	2.75 (1.01-7.51)

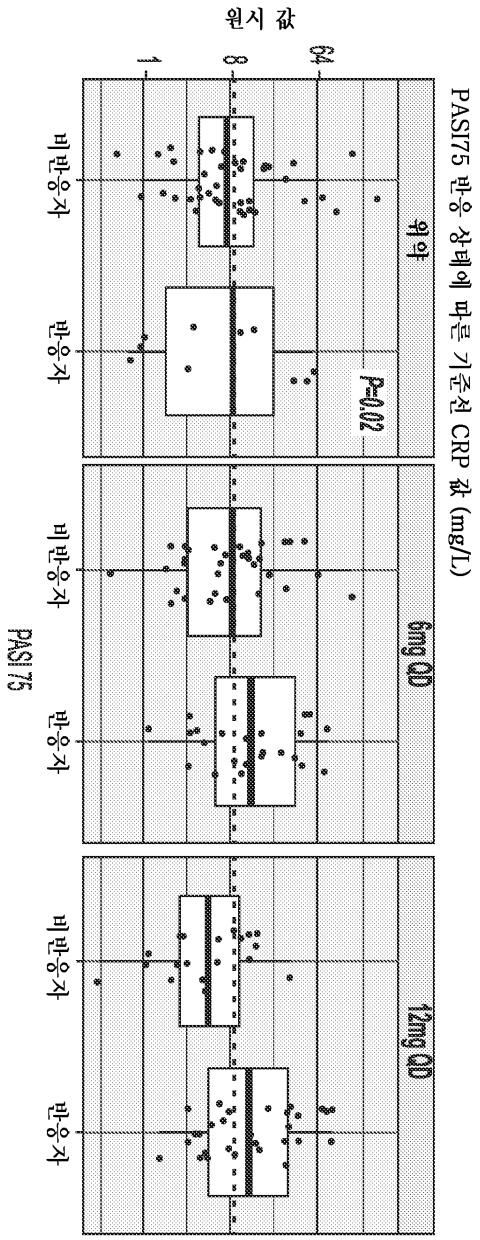


도면35

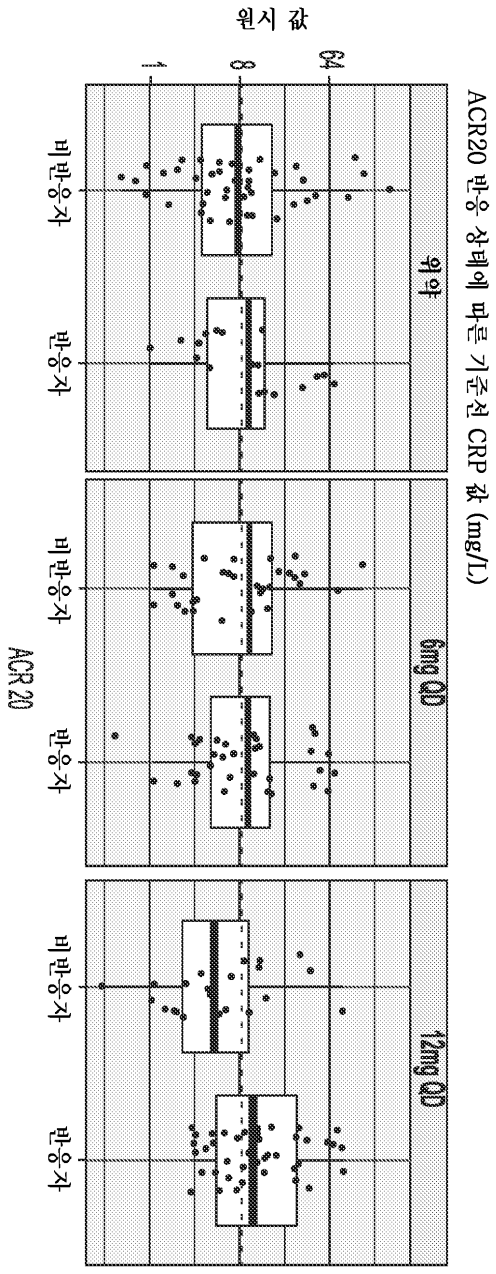
하위그룹	위약, N	듀크라바, N	OR vs 위약 (95% CI)
모든 환자	21	42	3.62 (1.76-7.43)
BD2 높은	6	23	7.33 (2.3-23.39)
BD2 낮은	15	19	2.14 (0.82-5.64)
IL-19 높은	7	21	11.47 (3.45-38.17)
IL-19 낮은	14	20	1.56 (0.6-4.02)
IL-17A 높은	9	21	5.92 (2.02-17.36)
IL-17A 낮은	12	20	2.16 (0.8-5.8)
CRP 높은	11	24	5.15 (1.77-15.01)
CRP 낮은	10	18	2.67 (0.98-7.29)



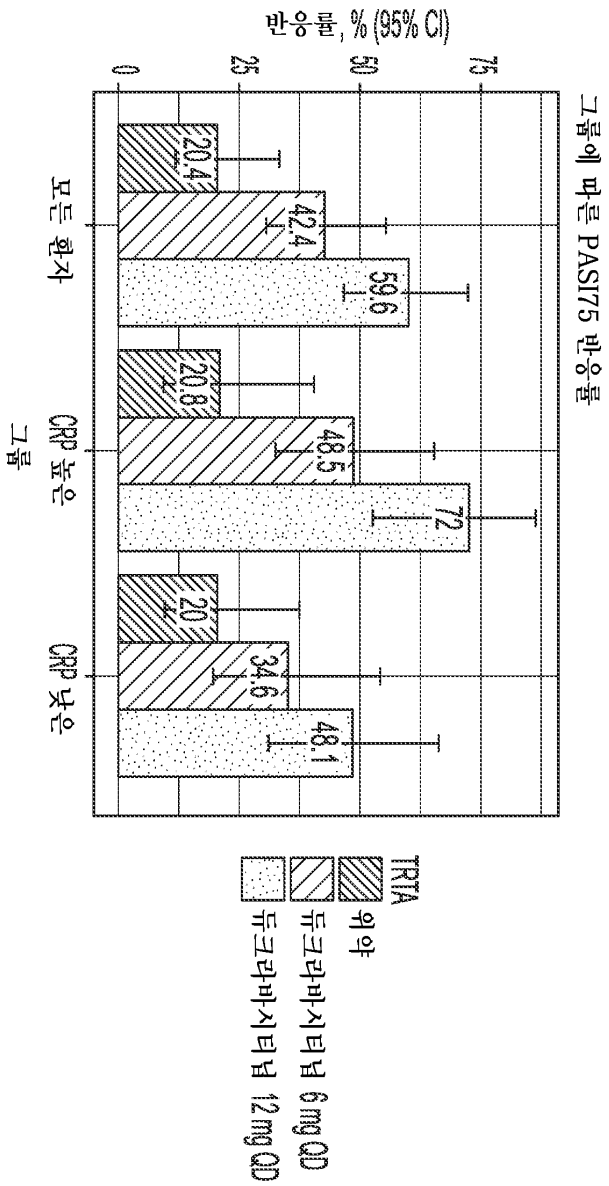
도면36


PASI75 반응 상태에 따른 기준선 CRP 값 (mg/L)
원시 값
64
8
1
위약
6mg QD
12mg QD
P=0.02
비반응자
반응자
PASI75

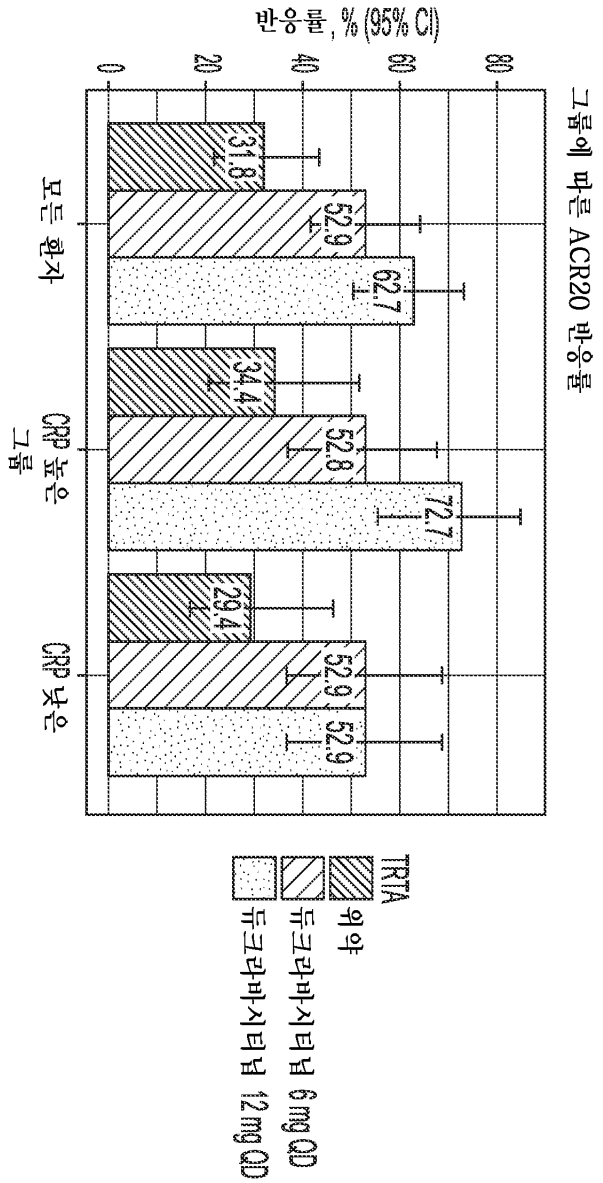
도면37


ACR20 반응 상태에 따른 기준선 CRP 값 (mg/L)
원시 값
64
8
1
위약
6mg QD
12mg QD
비반응자
반응자
ACR 20

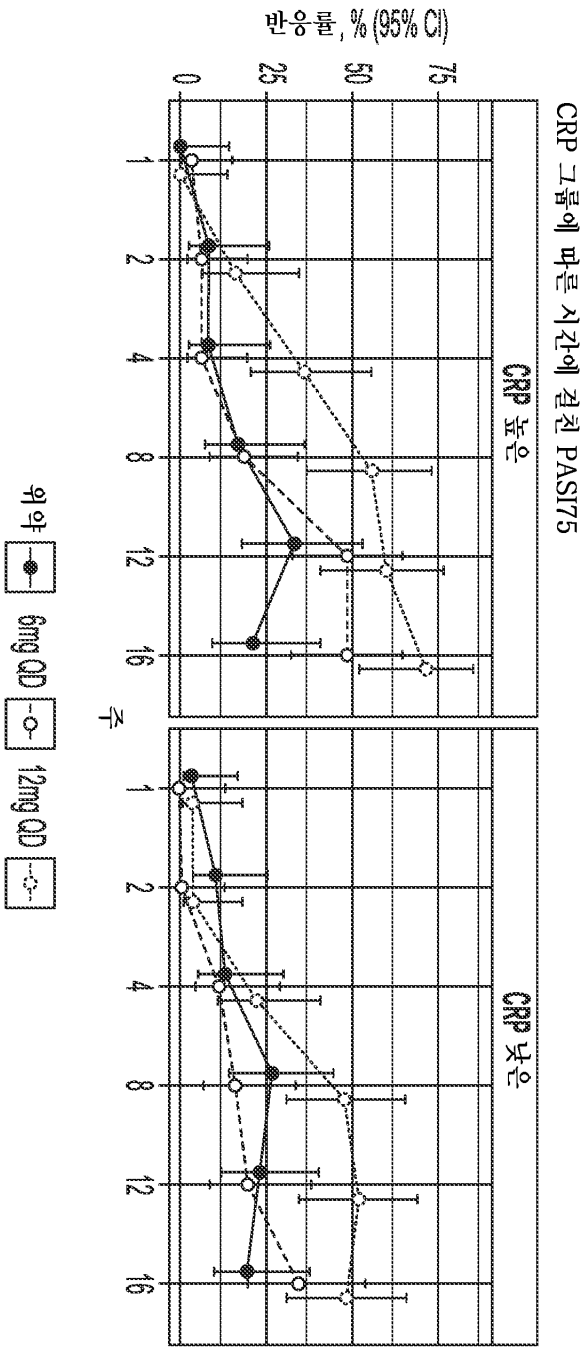
도면38


반응률, % (95% CI)
0
25
50
75
그룹에 따른 PASI75 반응률
그룹
모든 환자
CRP 높은
CRP 낮은
20.4
42.4
59.6
20.8
48.5
72
20
34.6
48.1
TRTA
위약
듀크라바시티닙 6 mg QD
듀크라바시티닙 12 mg QD

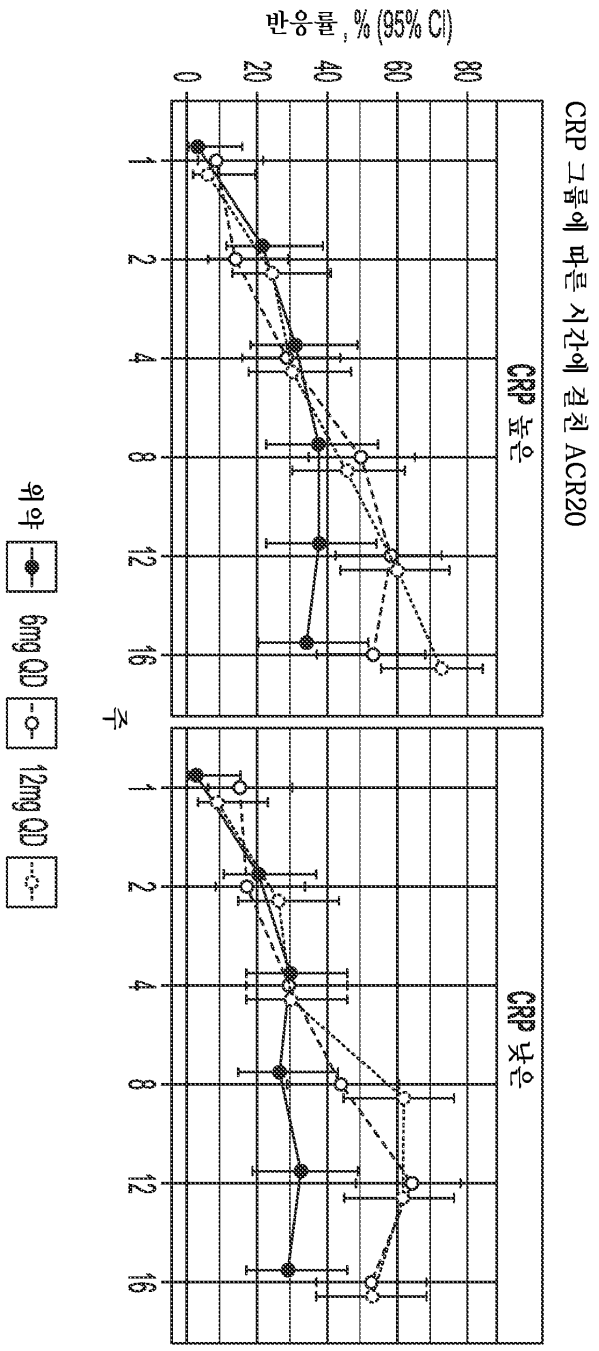
도면39


그룹에 따른 ACR20 반응률
반응률, % (95% CI)
0
20
40
60
80
모든 환자
CRP 높은 그룹
CRP 낮은
31.8
52.9
62.7
34.4
52.8
72.7
29.4
52.9
52.9
TRTA
위약
듀크라바시티닙 6 mg QD
듀크라바시티닙 12 mg QD

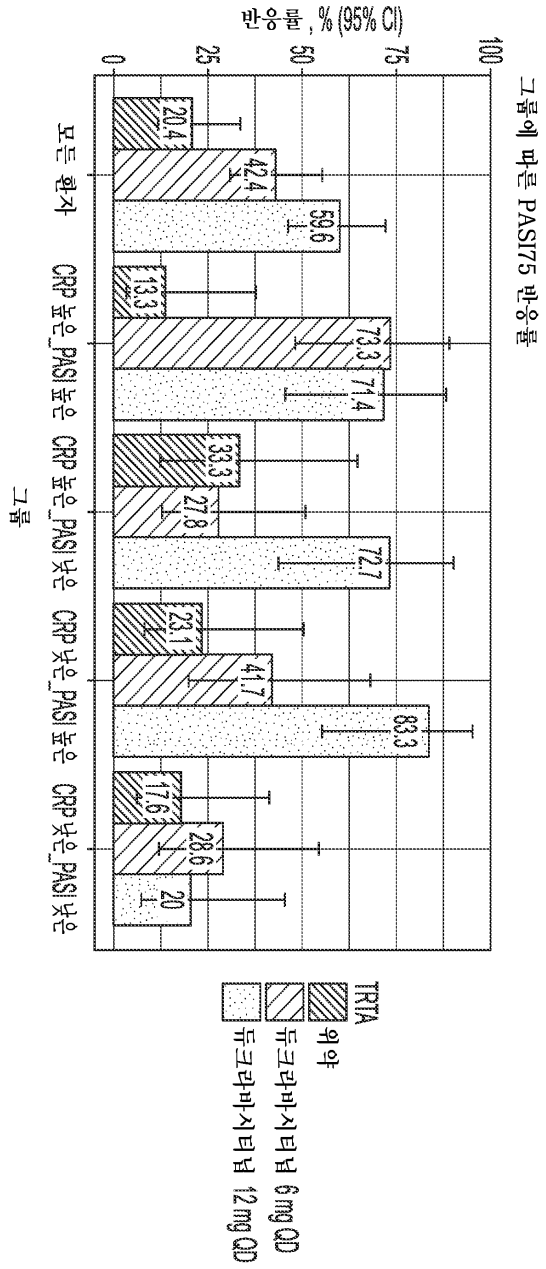
도면40


CRP 그룹에 따른 시간에 걸친 PASI75
반응률, % (95% CI)
0
25
50
75
CRP 높은
CRP 낮은
1
2
4
8
12
16
주
위약
6mg QD
12mg QD

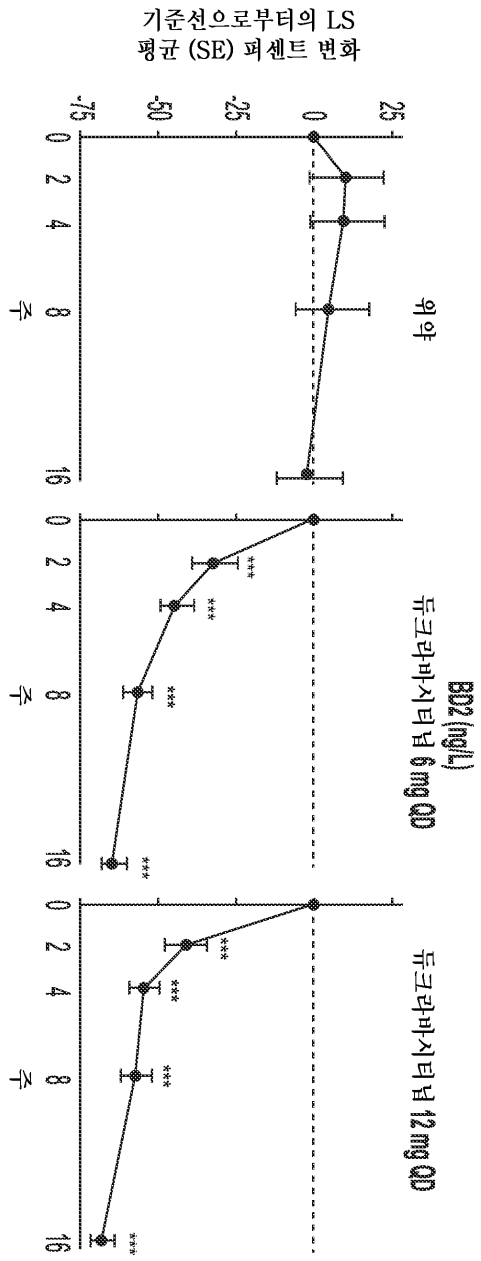
도면41


CRP 그룹에 따른 시간에 걸친 ACR20
반응률 , % (95% CI)
0
20
40
60
80
CRP 높은
CRP 낮은
1
2
4
8
12
16
주
위약
6mg QD
12mg QD

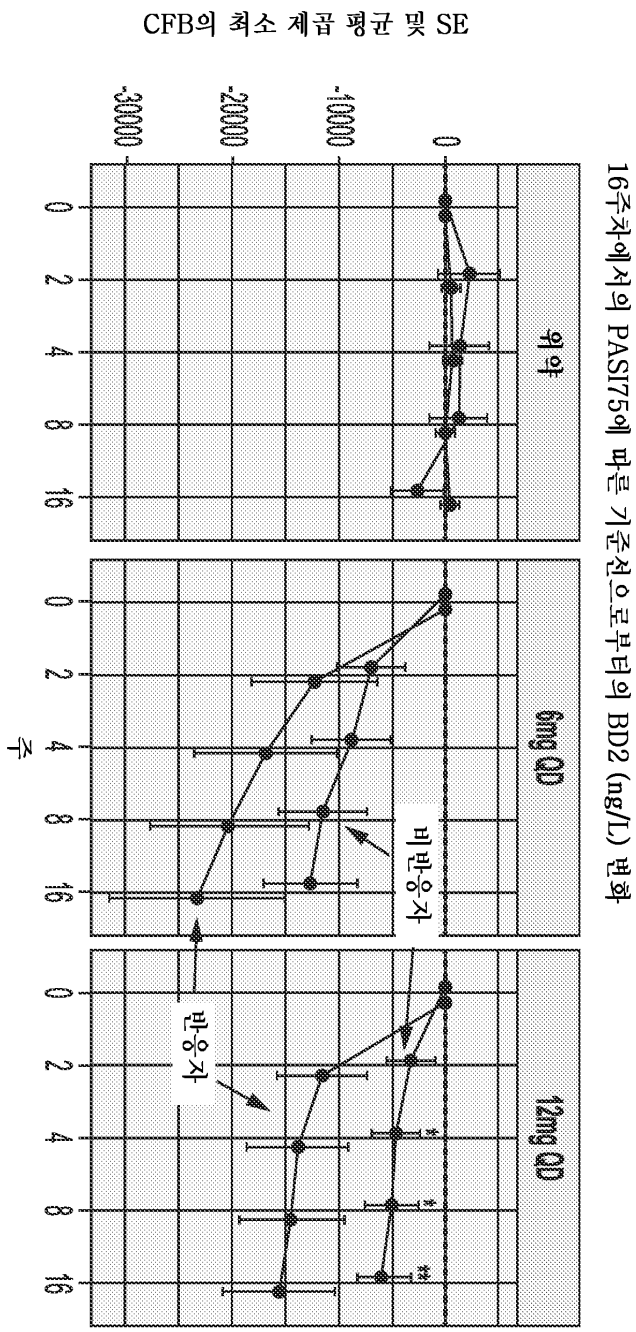
도면42


그룹에 따른 PASI75 반응률
반응률, % (95% CI)
0
25
50
75
100
20.4
42.4
59.6
13.3
73.3
71.4
33.3
27.8
72.7
23.1
41.7
83.3
17.6
28.6
20
모든 환자
CRP 높은_PASI 높은
CRP 높은_PASI 낮은
CRP 낮은_PASI 높은
CRP 낮은_PASI 낮은
그룹
TRTA
위약
듀크라바시티닙 6 mg QD
듀크라바시티닙 12 mg QD

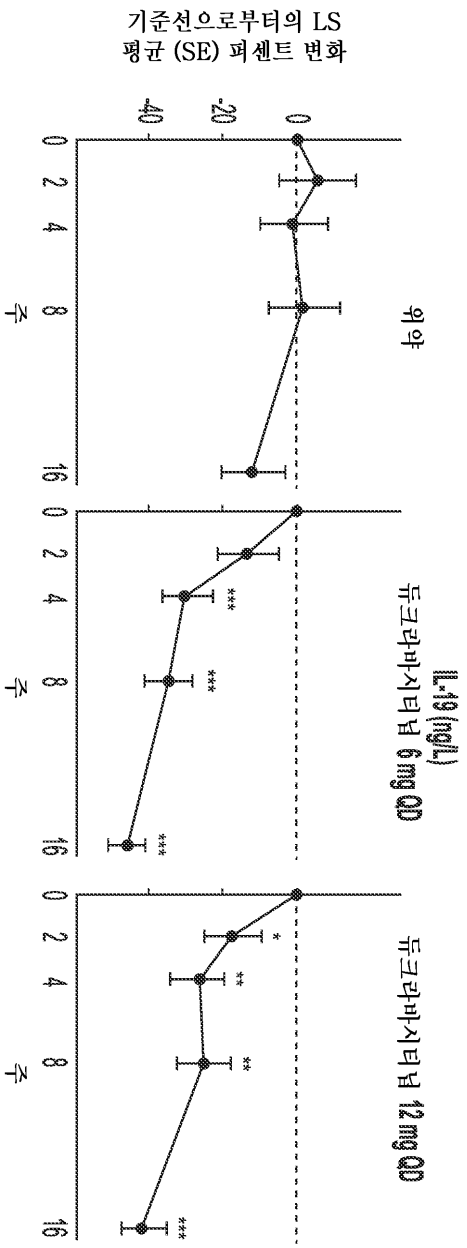
도면43a


기준선으로부터의 LS
평균 (SE) 퍼센트 변화
위약
듀크라바시타브 6 mg QD
듀크라바시타브 12 mg QD
BDZ (mg/L)
주
0
2
4
8
16
25
0
-25
-50
-75
***

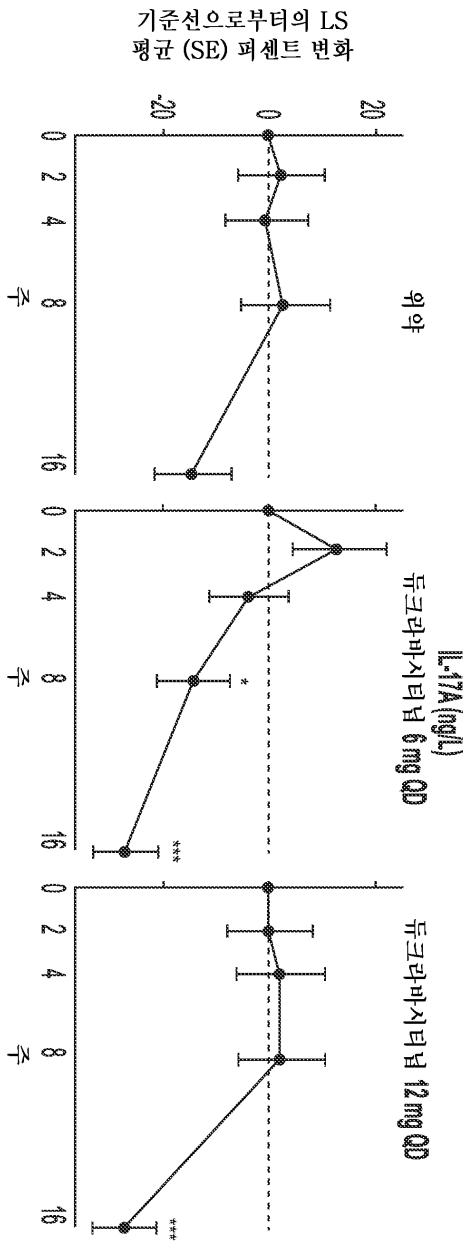
도면43b


CFB의 최소 제곱 평균 및 SE
16주차에서의 PASI75에 따른 기준선으로부터의 BD2 (ng/L) 변화
위약
6mg QD
12mg QD
비반응자
반응자
주
0
-10000
-20000
-30000
0
2
4
8
16
*
**

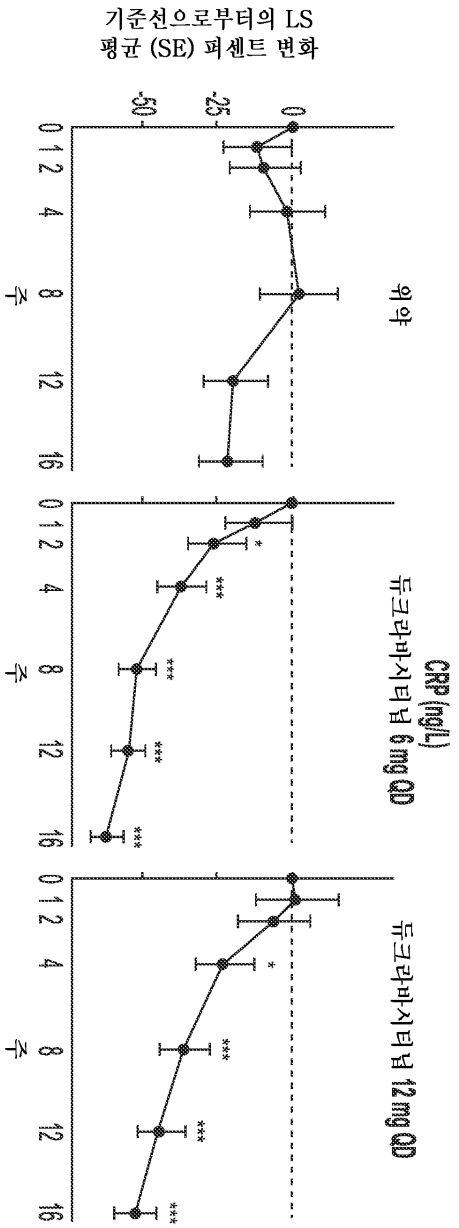
도면44


기준선으로부터의 LS
평균 (SE) 퍼센트 변화
0
-20
-40
0
2
4
8
16
주
위약
IL-19 (ng/L)
듀르발루맙 6 mg QD
듀르발루맙 12 mg QD
*
**
***

도면45


기준선으로부터의 LS
평균 (SE) 퍼센트 변화
IL-17A (ng/L)
위약
듀크라바시티닙 6 mg QD
듀크라바시티닙 12 mg QD
주
0
2
4
8
16
-20
0
20
*
***

도면46


기준선으로부터의 LS
평균 (SE) 퍼센트 변화
CRP (mg/L)
위약
듀크라바시티닙 6 mg QD
듀크라바시티닙 12 mg QD
0
-25
-50
0 1 2 4 8 12 16
주
*
***