(19)国家知识产权局

(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 117751138 A
(43)申请公布日 2024.03.22

(21)申请号 202280034160.0

(22)申请日 2022.03.10

(30)优先权数据
63/160272 2021.03.12 US

(85)PCT国际申请进入国家阶段日
2023.11.09

(86)PCT国际申请的申请数据
PCT/IB2022/052161 2022.03.10

(87)PCT国际申请的公布数据
WO2022/190033 EN 2022.09.15

(71)申请人 詹森生物科技公司
地址 美国宾夕法尼亚州

(72)发明人 E·夏 A·科尔迈尔 X·许

(74)专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司 72001
专利代理师 李志强 彭昶

(51)Int.Cl.
C07K 16/24(2006.01)

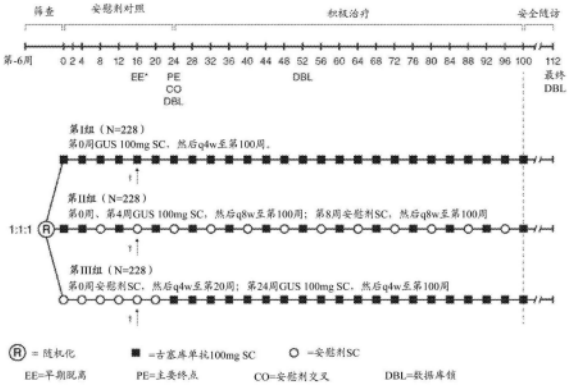
权利要求书3页 说明书164页
序列表5页 附图33页

(54)发明名称

用抗IL23特异性抗体治疗银屑病关节炎的安全且有效的方法

(57)摘要

本发明提供了一种通过以临床证实安全且临床证实有效的量施用IL-23特异性抗体例如古塞库单抗来治疗银屑病关节炎的方法,并且如在初始治疗后16周、24周、52周和/或100周所测量的,患者实现显著的ACR20/50/70、IGA、HAQ-DI、CRP、SF-36PCS/MCS、MDA、VLDA、肌腱端炎、趾炎和LEI/趾炎改善。



CN 117751138 A

1.一种治疗有需要的受试者的银屑病关节炎的方法,所述方法包括每4周一次(q4w)或每8周一次(q8w)向所述受试者皮下施用约50mg至约150mg抗IL-23抗体,其中所述抗体包含重链可变区和轻链可变区,所述重链可变区包含SEQ ID NO:1的互补决定区重链1(CDRH1)氨基酸序列、SEQ ID NO:2的CDRH2和SEQ ID NO:3的CDRH3;并且所述轻链可变区包含SEQ ID NO:4的互补决定区轻链1(CDRL1)氨基酸序列、SEQ ID NO:5的CDRL2和SEQ ID NO:6的CDRL3,并且其中所述受试者在所述治疗后实现美国风湿病学会核心组疾病指数的至少20%改善(ACR20),和/或所述治疗抑制或减缓在至少约100周的治疗期间维持的银屑病关节炎的影像学进展。

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

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

4.根据权利要求1-3中任一项所述的方法,其中所述抗体以每次施用约100mg的剂量施用。

5.根据权利要求1-4中任一项所述的方法,其中所述ACR20在约100周的治疗期后得以实现并维持。

6.根据权利要求1-5中任一项所述的方法,其中,在所述治疗之后,所述受试者在约100周的治疗期之后进一步实现并维持通过选自由以下项组成的组的至少一个标准确定的疾病活动性的改善:美国风湿病学会核心组疾病指数的50%改善(ACR50)、美国风湿病学会核心组疾病指数的70%改善(ACR70)、健康评估问卷残疾指数(HAQ-DI)、研究者的整体评估(IGA)、疾病活动性评分28(DAS28)C-反应蛋白(CRP)、肌腱端炎的消退、趾炎的消退、利兹肌腱端炎指数(LEI)、趾炎评估评分、心理和身体成分汇总(MCS和PCS)中的短期健康调查(SF-36)、最低疾病活动性(MDA)的实现、极低疾病活动性(VLDA)、巴斯强直性脊椎炎疾病活动指数(BASDAI)、GRAppa综合评分(GRACE)、银屑病关节炎疾病活动评分(PASDAS)、修正的复合银屑病活动指数(mCPDAI)、银屑病面积和严重程度评分(PASI)、皮肤病生活质量指数(DLQI)、慢性疾病治疗的功能评估(FACIT)和患者报告的结果测量信息系统-29(PROMC-29)。

7.根据权利要求1-6中任一项所述的方法,其中所述受试者在约100周的治疗期后进一步实现并维持所述治疗后美国风湿病学会核心组疾病指数的至少50%改善(ACR50)。

8.根据权利要求1-7中任一项所述的方法,其中所述受试者在约100周的治疗期后进一步实现并维持至少约100周的治疗期后的健康评估问卷残疾指数(HAQ-DI)的改善。

9.根据权利要求1-8中任一项所述的方法,其中所述受试者在约100周的治疗期后进一步实现并维持至少约100周的治疗期后的疾病活动性评分28(DAS28)C-反应蛋白(CRP)的改善。

10.根据权利要求1-9中任一项所述的方法,其中在至少约100周的治疗期后,所述受试者进一步实现并维持研究者的整体评估(IGA)为0(清除)或1(最低),或2或更高等级的IGA降低,其中所述受试者具有3%或更多的体表面积(BSA)银屑病累及,并且在治疗之前的基线具有为2或更高的IGA评分。

11.根据权利要求1-10中任一项所述的方法,其中所述受试者对PsA的标准疗法的应答

不足,任选地,所述受试者在所述治疗期间也施用所述标准疗法。

12.一种治疗有需要的受试者的银屑病关节炎的方法,所述方法包括向所述受试者皮下施用约50mg至约150mg抗IL-23抗体,第0周一次,第4周一次并且之后每4周一次(q4w)或每8周一次(q8w),其中所述抗体包含重链可变区和轻链可变区,所述重链可变区包含SEQID NO:1的互补决定区重链1(CDRH1)氨基酸序列、SEQ ID NO:2的CDRH2和SEQ ID NO:3的CDRH3;并且所述轻链可变区包含SEQID NO:4的互补决定区轻链1(CDRL1)氨基酸序列、SEQ ID NO:5的CDRL2和SEQ ID NO:6的CDRL3,并且其中所述受试者在所述治疗之前具有≥2cm直径的至少一个银屑病斑块或与银屑病相符的趾甲变化或有记载的斑块型银屑病史,并且所述受试者在约100周的治疗期期间实现并维持美国风湿病学会核心组疾病指数的至少20%改善(ACR20)。

13.根据权利要求12所述的方法,其中所述抗体包含SEQ ID NO:7的氨基酸序列的重链可变区和SEQ ID NO:8的氨基酸序列的轻链可变区。

14.根据权利要求13所述的方法,其中所述抗体包含SEQ ID NO:9的重链氨基酸序列和SEQ ID NO:10的轻链氨基酸序列。

15.根据权利要求12-14中任一项所述的方法,其中所述抗体以每次施用约100mg的剂量施用。

16.根据权利要求12-15中任一项所述的方法,其中所述ACR20在约100周的治疗期后得以实现并维持。

17.根据权利要求12-16中任一项所述的方法,其中在所述治疗之后,所述受试者在约100周的治疗期之后进一步实现并维持通过选自由以下项组成的组的至少一个标准确定的疾病活动性的改善:美国风湿病学会核心组疾病指数的50%改善(ACR50)、美国风湿病学会核心组疾病指数的70%改善(ACR70)、健康评估问卷残疾指数(HAQ-DI)、研究者的整体评估(IGA)、疾病活动性评分28(DAS28)C-反应蛋白(CRP)、肌腱端炎的消退、趾炎的消退、利兹肌腱端炎指数(LEI)、趾炎评估评分、心理和身体成分汇总(MCS和PCS)中的短期健康调查(SF-36)、最低疾病活动性(MDA)的实现、极低疾病活动性(VLDA)、巴斯强直性脊椎炎疾病活动指数(BASDAI)、GRAppa综合评分(GRACE)、银屑病关节炎疾病活动评分(PASDAS)、修正的复合银屑病活动指数(mCPDAI)、银屑病面积和严重程度评分(PASI)、皮肤病生活质量指数(DLQI)、慢性疾病治疗的功能评估(FACIT)和患者报告的结果测量信息系统-29(PROMC-29)。

18.根据权利要求12-17中任一项所述的方法,其中所述受试者在约100周的治疗期后进一步实现并维持治疗后美国风湿病学会核心组疾病指数的至少50%改善(ACR50)。

19.根据权利要求12-18中任一项所述的方法,其中所述受试者在约100周的治疗期后进一步实现并维持至少约24周的治疗期后的健康评估问卷残疾指数(HAQ-DI)的改善。

20.根据权利要求12-19中任一项所述的方法,其中所述受试者在至少约100周的治疗期后进一步实现并维持疾病活动性评分28(DAS28)C-反应蛋白(CRP)的改善。

21.根据权利要求12-20中任一项所述的方法,其中所述受试者在约100周的治疗期后进一步实现并维持至少约24周的治疗期后研究者的整体评估(IGA)为0(清除)或1(最低),或2或更高等级的IGA降低,其中所述受试者具有3%或更多的体表面积(BSA)银屑病累及,并且在治疗之前的基线具有为2或更高的IGA评分。

22.根据权利要求1-21中任一项所述的方法,其中所述受试者对所述PsA的标准疗法的应答不足。

23.根据权利要求22所述的方法,其中所述受试者在所述治疗期间也施用所述标准疗法。

24.根据权利要求1至23中任一项所述的方法,其中所述治疗在至少112周的治疗期期间抑制或减缓银屑病关节炎的影像学进展。

25.一种抗IL-23抗体的药物组合物,所述药物组合物包含:

a.抗体,所述抗体包含:(i)重链可变区和轻链可变区,所述重链可变区包含:SEQ ID NO:1的互补决定区重链1(CDRH1)氨基酸序列;SEQ ID NO:2的CDRH2氨基酸序列;和SEQ ID NO:3的CDRH3氨基酸序列;并且所述轻链可变区包含:SEQ ID NO:4的互补决定区轻链1(CDRL1)氨基酸序列;SEQ ID NO:5的CDRL2氨基酸序列;和SEQ ID NO:6的CDRL3氨基酸序列;(ii)SEQ ID NO:7的氨基酸序列的重链可变区和SEQ ID NO:8的氨基酸序列的轻链可变区;或(iii)SEQ ID NO:9的氨基酸序列的重链和SEQ ID NO:10的氨基酸序列的轻链;并且

b.其中所述抗体可用于治疗患有中度至重度活动性银屑病关节炎的成年男性和女性,临床证实是安全的,并且临床证实在至少112周的治疗期期间是有效的。

26.一种销售包含古塞库单抗的药物产品的方法,所述方法包括:制造古塞库单抗;宣传包含古塞库单抗的疗法在初始治疗后至少100周测量,对于治疗患有银屑病关节炎的受试者是安全且有效的,其中执行所述步骤a)和步骤b)导致医疗保健专业人员(HCP)购买所述药物产品;

从而销售所述药物产品。

用抗IL23特异性抗体治疗银屑病关节炎的安全且有效的方法

技术领域

[0001] 本发明涉及用结合人IL-23蛋白质的抗体治疗银屑病关节炎的方法。具体地讲,本发明涉及施用抗IL-23特异性抗体(例如,古塞库单抗(guselkumab))的方法,该方法对患有银屑病关节炎的患者是安全且有效的。

[0002] 以电子方式提交的参考序列表

[0003] 本申请含有序列表,该序列表以电子方式经由EFS-Web作为ASCII格式化序列表提交,文件名为“JBI6508WOPCT1SEQLIST.txt”,创建日期为2022年3月1日,并且大小为9kb。经由EFS-Web提交的该序列表是本说明书的一部分并且全文以引用方式并入本文。

背景技术

[0004] 白介素(IL)-12是分泌的异二聚体细胞因子,其由2个二硫键连接的糖基化蛋白质亚基组成,根据它们的近似分子量被命名为p35和p40。IL-12主要由抗原呈递细胞产生,并且通过与在T细胞或自然杀伤(NK)细胞的表面上表达的双链受体复合物结合来驱动细胞介导的免疫。IL-12受体β-1(IL-12Rβ1)链与IL-12的p40亚基结合,从而提供IL-12与其受体之间的主要相互作用。然而,是第二受体链IL-12Rβ2的IL-12p35连接赋予了细胞内信号传导(例如STAT4磷酸化)和对受体承载细胞的激活。与抗原呈递同时发生的IL-12信号传导被认为引起T细胞向T辅助细胞1(Th1)表型分化,其特征在于产生干扰素γ(IFNγ)。据信,Th1细胞促进对一些细胞内病原体的免疫、产生补体固定抗体同种型,并且有助于肿瘤免疫监视。因此,IL-12被认为是宿主防御免疫机制的重要组成部分。

[0005] 据发现,IL-12的p40蛋白质亚基也可以与被命名为p19的单独的蛋白质亚基缔合,以形成新的细胞因子IL-23。IL-23还通过双链受体复合物发出信号。由于p40亚基在IL-12与IL-23之间共享,因此IL-12Rβ1链也在IL-12与IL-23之间共享。然而,是IL-23受体复合物的第二组分IL-23R的IL-23p19连接赋予了IL-23特异性细胞内信号传导(例如,STAT3磷酸化)以及后续的由T细胞产生IL-17。最近的研究已证实,IL-23的生物学功能不同于IL-12的生物学功能,尽管这两种细胞因子之间具有结构相似性。

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

[0007] 银屑病是常见的慢性免疫介导的皮肤疾病,其具有明显的并存病,诸如银屑病性关节炎(PsA)、抑郁症、心血管疾病、高血压、肥胖症、糖尿病、代谢综合征和克罗恩氏病

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

[0008] 银屑病关节炎(PsA)是一种多系统疾病,其特征在于关节炎症和银屑病,具有多种临床和影像学表现,包括趾炎、肌腱端炎、骶髂关节炎和/或关节畸形。与控制不良的PsA相关的功能损伤、降低的生活质量和增加的卫生保健资源利用呈现显著的经济负担。尽管可获得生物制剂(例如,肿瘤坏死因子[TNF]α抑制剂、优特克单抗(ustekinumab)、苏金单抗(secukinumab))和其他药剂(例如,阿普斯特(apremilast)),但对于可在治疗异质性疾病组成部分中提供高水平的功效和安全形的新PsA疗法存在显著未满足的需要。

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

[0010] 银屑病发病机制的阐明已导致有效的生物治疗,其靶向肿瘤坏死因子-α(TNF-α)、白介素(IL)-12和IL-23,并且最近单独靶向IL-17以及IL-23(包括使用古塞库单抗的1期和2期临床试验)。古塞库单抗(也称为CNTO 1959,作为Tremfaya®销售)是全人IgG1λ单克隆抗体,其结合到IL-23的p19亚基并且抑制IL-23的细胞内和下游信号传导,这是T辅助细胞(Th)17的终末分化所需的。古塞库单抗目前在美国、欧盟及全球其他国家被批准用于治疗中度至重度斑块状银屑病。此外,正在几种其他免疫介导的病症中对古塞库单抗进行评价,包括泛发性脓疱型银屑病、红皮病型银屑病、掌跖脓疱病、脓疱性汗腺炎、银屑病关节炎(PsA)和克罗恩氏病(Crohn's disease)。

发明内容

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

[0012] 在一个总的方面,本发明涉及一种治疗有需要的受试者的银屑病关节炎(PsA)的方法,所述方法包括向受试者皮下施用有效量的抗IL-23抗体(也称为IL-23p19抗体),诸如古塞库单抗,其中抗IL-23抗体每4周施用一次(q4w)或每8周施用一次(q8w)。优选地,受试者实现治疗后美国风湿病学会核心组疾病指数的至少20%改善(ACR20),而没有临床明显的不良事件。

[0013] 在某些实施方案中,抗IL-23抗体包含重链可变区和轻链可变区,该重链可变区包

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

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

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

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

[0017] 在某些实施方案中,受试者是对用抗IL-23抗体治疗的应答者并且被鉴定为在疾病活动性方面具有统计学上显著的改善,其中该疾病活动性通过选自由以下项组成的组的一个或多个标准来确定:美国风湿病学会核心组疾病指数的20%改善(ACR20)、美国风湿病学会核心组疾病指数的50%改善(ACR50)、美国风湿病学会核心组疾病指数的70%改善(ACR70)、健康评估问卷残疾指数(HAQ-DI)、研究者的整体评估(IGA)、疾病活动性评分28(DAS28)C-反应蛋白(CRP)、肌腱端炎的消退、趾炎的消退、利兹肌腱端炎指数(LEI)、趾炎评估评分、心理和身体成分汇总(MCS和PCS)中的短期健康调查(SF-36)、最低疾病活动性(MDA)的实现和极低疾病活动性(VLDA)的实现。

[0018] 在一个特定实施方案中,到治疗第24周,古塞库单抗对比安慰剂,受试者实现了ACR20应答的显著改善(例如,62.9%对比32.9%)。

[0019] 在另一个总的方面,本发明涉及一种治疗有需要的受试者的银屑病关节炎的方法,该方法包括向受试者皮下施用抗IL-23,其中抗-IL-23以初始剂量,之后4周一剂,并且之后以每4周一次(q4w)或每8周一次(q8w)的给药间隔施用,并且其中该受试者具有≥2cm直径的至少一个银屑病斑块或与银屑病相符的趾甲变化或有记载的斑块型银屑病史。优选地,受试者实现治疗后美国风湿病学会核心组疾病指数的至少20%改善(ACR20),而没有临床明显的不良事件。

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

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

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

[0023] 在某些实施方案中,该受试者已经对PsA的标准疗法的应答不足。任选地,在根据本发明的实施方案的治疗期间,也向该受试者施用标准疗法。

[0024] 在某些实施方案中,根据本申请的方法的治疗在至少24周、52周或112周的治疗期期间临床证实是安全的并且临床证实是有效的。

[0025] 在某些实施方案中,根据本申请的方法的治疗在至少24周、52周或112周的治疗期

期间抑制或减缓银屑病关节炎的影像学进展。

[0026] 本发明的一个或多个实施方案的细节在以下描述中示出。其他特征和优点在以下具体实施方式、附图和所附权利要求书中将显而易见。

附图说明

[0027] 结合附图进行阅读时,能够更好地理解前述发明内容和以下对本专利申请的优选实施方案的详细说明。但是,应当理解,本专利申请不限于附图中示出的精确实施方案。

[0028] 本专利或专利申请文件包含至少一张绘制成彩色的附图。在提出请求并且支付必要的费用后,美国专利和商标局将会提供本专利或专利申请公开的带彩图副本。

[0029] 图1.示出了根据本申请的一个实施方案的临床研究的示意性概述。

[0030] 图2.示出了研究CNTO1959PSA3002至第24周的血清古塞库单抗浓度(μg/mL)的中值和IQ范围。

[0031] 图3.按抗体状态示出了研究CNTO1959PSA3002至第24周的血清古塞库单抗浓度(μg/mL)的中值和IQ范围。

[0032] 图4.基于研究CNTO1959PSA3002的综合估计,示出了至第24周访视实现ACR 20应答的受试者的数目的线图。

[0033] 图5.基于研究CNTO1959PSA3002的综合估计,示出了至第24周访视实现ACR 50应答的受试者的数目的线图。

[0034] 图6.基于研究CNTO1959PSA3002的综合估计,示出了至第24周访视实现ACR 70应答的受试者的数目的线图。

[0035] 图7.示出了研究CNTO1959PSA3002第20周通过谷血清古塞库单抗(组合)浓度(四分位数)确定在第24周实现ACR 20应答(综合估计)的受试者的比例。

[0036] 图8.示出了研究CNTO1959PSA3002第20周通过血清古塞库单抗(组合)浓度(四分位数)确定在第24周实现ACR 50应答(综合估计)的受试者的比例。

[0037] 图9.示出了通过第20周的谷血清古塞库单抗(组合)浓度(四分位数)确定在第24周实现IGA应答(综合估计)的受试者的比例;在基线时具有≥3%体表面积(BSA)银屑病累及和≥2(轻度)的IGA评分的受试者中的PK分析集合(研究CNTO1959PSA3002)。

[0038] 图10.示出了根据本发明的一个实施方案的另一项临床研究的示意性概述。

[0039] 图11.示出了研究CNTO1959PSA3001至第24周的血清古塞库单抗浓度(μg/mL)的中值和IQ范围。

[0040] 图12.按抗体状态示出了研究CNTO1959PSA3001至第24周的血清古塞库单抗浓度(μg/mL)的中值和IQ范围。

[0041] 图13.基于研究CNTO1959PSA3001的综合估计,示出了至第24周访视实现ACR 20应答的受试者的数目的线图。

[0042] 图14.基于研究CNTO1959PSA3001的综合估计,示出了至第24周访视实现ACR 50应答的受试者的数目的线图。

[0043] 图15.基于研究CNTO1959PSA3001的综合估计,示出了至第24周访视实现ACR 70应答的受试者的数目的线图。

[0044] 图16.示出了研究CNTO1959PSA3001第20周通过谷血清古塞库单抗(组合)浓度(四

分位数)确定在第24周实现ACR 20应答(综合估计)的受试者的比例。

[0045] 图17.示出了研究CNTO1959PSA3001第20周通过血清古塞库单抗(组合)浓度(四分位数)确定在第24周实现ACR 50应答(综合估计)的受试者的比例。

[0046] 图18.示出了通过第20周的谷血清古塞库单抗(组合)浓度(四分位数)确定在第24周实现IGA应答(综合估计)的受试者的比例;在基线时具有≥3%体表面积(BSA)银屑病累及和≥2(轻度)的IGA评分的受试者中的PK分析集合(研究CNTO1959PSA3001)。

[0047] 图19.示出了基线(虚线)和第24周(实线)的平均PROMIS-29T评分。

[0048] 图20.示出了第24周PROMIS-29T评分的有临床意义的改善(≥5分)。

[0049] 图21A-图21B.示出了在Discover 1(A)和Discover 2(B)试验中患有银屑病关节炎的患者中FACIT-疲劳自基线的第24周变化。

[0050] 图22A-图22B.示出了(A)NRI和(B)至第52周观察到的ACR20应答。随机接受PBO的患者在第25周与GUS q4w交叉。

[0051] 图23A-图23B.示出了(A)NRI和(B)至第52周观察到的ACR50应答。随机接受PBO的患者在第25周与GUS q4w交叉。

[0052] 图24A-图24B.示出了(A)NRI和(B)至第52周观察到的ACR70应答。随机接受PBO的患者在第25周与GUS q4w交叉。

[0053] 图25A-图25B.示出了由(A)先前TNFi使用和(B)未用过TNFi的患者从第24周至第52周观察到的ACR20应答率。

[0054] 图26A-图26B.示出了由(A)先前TNFi使用和(B)未用过TNFi的患者从第24周至第52周观察到的ACR50应答率。

[0055] 图27A-图27B.示出了由(A)先前TNFi使用和(B)未用过TNFi的患者从第24周至第52周观察到的ACR70应答率。

[0056] 图28.基于观察到的数据,示出了从第24周至第52周访视实现研究者整体评估(IGA)应答的受试者的数目。

[0057] 图29.基于观察到的数据,示出了从第24周至第52周访视实现PASI90应答的受试者的数目。

[0058] 图30.基于观察到的数据,示出了从第24周至第52周访视HAQ-DI评分从基线的变化的汇总。

[0059] 图31.基于观察到的数据,示出了从第24周至第52周访视实现趾炎消退的受试者的数目。

[0060] 图32.基于观察到的数据,示出了从第24周至第52周访视实现肌腱端炎消退的受试者的数目。

[0061] 图33.基于观察到的数据,示出了从第24周至第52周访视SF-36PCS评分从基线的变化的汇总。

[0062] 图34.基于观察到的数据,示出了从第24周至第52周访视SF-36MCS评分从基线的变化的汇总。

[0063] 图35A-图35C.示出了从第52周至第100周随时间推移实现ACR 20(A)、ACR 50(B)和ACR 70(C)的受试者的比例。

[0064] 图36示出了从第52周至第100周随时间推移平均HAQ-DI评分从基线的变化。

[0065] 图37A-图37B示出了从第52周至第100周随时间推移实现IGA应答(A)和PASI 90应答(B)的受试者的比例。

[0066] 图38A-图38B示出了从第52周至第100周随时间推移实现肌腱端炎消退(基于LEI)的受试者的比例(A)和肌腱端炎评分从基线的平均变化(基于LEI)(B)。

[0067] 图39A-图39B示出了从第52周至第100周随时间推移实现趾炎消退的受试者的比例(A)和趾炎评分从基线的平均变化(B)。

[0068] 图40A-图40B示出了从第52周至第100周随时间推移SF-36MCS(A)和SF-36PCS(B)从基线的平均变化。

[0069] 图41A-图41C示出了从第52周至第100周随时间推移修正的vdH-S评分(A)、侵蚀(ERN)评分(B)和JSN评分(C)从基线的平均变化。

[0070] 图42示出了从第52周至第100周对比从基线至第52周的修正的vdH-S评分、侵蚀评分和JSN评分没有影像学进展(定义为评分变化≤0、≤0.5或≤最小可检测变化[SDC])的受试者的比例。

[0071] 图43A-图43B示出了古塞库单抗100mg q4w组(A)和q8w组(B)从第52周至第100周对比从基线至第52周的修正的vdH-S评分变化的概率图。

[0072] 图44A-图44C示出了从基线至第100周随时间推移修正的vdH-S评分(A)、侵蚀(ERN)评分(B)和JSN评分(C)从基线的平均变化。

[0073] 图45示出了第100周时修正的vdH-S评分、侵蚀评分和JSN评分从基线没有影像学进展(定义为评分变化≤0、≤0.5或≤最小可检测变化[SDC])的受试者的比例。

[0074] 图46A-图46C示出了古塞库单抗100mg q4w组和q8w组在第100周时修正的vdH-S评分(A)、侵蚀评分(B)和JSN评分(C)从基线的变化的概率图。

具体实施方式

[0075] 如本文所用,治疗银屑病关节炎的方法包括施用分离的、重组的和/或合成的抗IL-23特异性人抗体以及诊断组合物和治疗组合物、方法和装置。

[0076] 如本文所用,“抗IL-23特异性抗体”、“抗IL-23抗体”、“抗体部分”或“抗体片段”和/或“抗体变体”等包括含有下述分子的任何蛋白质或肽:该分子包含免疫球蛋白分子的至少一部分,诸如但不限于重链或轻链的至少一个互补决定区(CDR)或其配体结合部分、重链或轻链可变区、重链或轻链恒定区、框架区或它们的任何部分,或者可以掺入到本发明的抗体中的IL-23受体或结合蛋白质的至少一部分。此类抗体任选地进一步影响特异性配体,诸如但不限于,此类抗体在体外、在原位和/或在体内调节、减少、增加、拮抗、激动、缓和、减轻、阻断、抑制、消除和/或干扰至少一种IL-23活性或结合,或者IL-23受体活性或结合。作为一个非限制性示例,本发明的合适的抗IL-23抗体、指定的部分或变体可以结合至少一种IL-23分子,或者其指定的部分、变体或结构域。合适的抗IL-IL-23抗体、指定的部分或变体还可以任选地影响IL-23活性或功能中的至少一者,诸如但不限于RNA、DNA或蛋白质合成、IL-23释放、IL-23受体信号传导、膜IL-23切割、IL-23活性、IL-23产生和/或合成。

[0077] 术语“抗体”还旨在涵盖抗体、其消化片段、特定部分和变体,包括抗体模拟物或包含模拟抗体或其特定片段或部分的结构和/或功能的抗体部分,包括单链抗体及其片段。功能片段包括与哺乳动物IL-23结合的抗原结合片段。例如,本发明涵盖能够与IL-23或其部

分结合的抗体片段,包括但不限于Fab片段(例如通过木瓜蛋白酶消化得到)、Fab'片段(例如通过胃蛋白酶消化和部分还原得到)和F(ab')$_2$片段(例如通过胃蛋白酶消化得到)、facb片段(例如通过纤溶酶消化得到)、pFc'片段(例如通过胃蛋白酶或纤溶酶消化得到)、Fd片段(例如通过胃蛋白酶消化、部分还原以及重聚集得到)、Fv或scFv片段(例如通过分子生物学技术得到)(参见例如Colligan,Immunology,出处同上)。

[0078] 此类片段可通过酶促切割、合成或重组技术产生,如本领域中已知的和/或如本文所述的。还可使用其中已在天然终止位点的上游引入一个或多个终止密码子的抗体基因以多种截短形式产生抗体。例如,可以将编码F(ab')$_2$重链部分的组合基因设计成包括编码重链的C_H1结构域和/或铰链区的DNA序列。抗体的各个部分可通过常规技术用化学方法连接在一起,或可使用遗传工程技术制备为连续蛋白质。

[0079] 如本文所用,术语"人抗体"是指这样的抗体:其中基本上蛋白质的每个部分(例如CDR、框架、C_L、C_H结构域(例如C_H1、C_H2、C_H3)、铰链(V_L、V_H))在人类中为基本上无免疫原性的,仅具有小的序列变化或改变。"人抗体"也可以是来源于人类生殖系免疫球蛋白序列或与之紧密匹配的抗体。人抗体可以包括不由种系免疫球蛋白序列编码的氨基酸残基(例如,在体外通过随机诱变或位点特异性诱变引入的突变,或者在体内通过体细胞突变引入的突变)。通常,这意味着人抗体在人中为基本上无免疫性的。人抗体已根据它们的氨基酸序列相似性被分类成组。因此,使用序列相似性搜索,可选择具有类似线性序列的抗体作为模板以产生人抗体。类似地,指明属灵长类(猴、狒狒、黑猩猩等)、啮齿类(小鼠、大鼠、兔、豚鼠、仓鼠等)和其它哺乳动物的抗体表示这些种、亚属、属、亚科、科的特异抗体。此外,嵌合抗体可包括上述抗体的任何组合。此类变化或改变任选且优选地相对于未经修饰的抗体而言保持或减少在人或其它物种中的免疫原性。因此,人抗体不同于嵌合抗体或人源化抗体。

[0080] 应当指出的是,人抗体可由能够表达功能性重排的人免疫球蛋白(例如,重链和/或轻链)基因的非人动物或原核或真核细胞产生。此外,当人抗体是单链抗体时,它可包含在天然人抗体中不存在的连接肽。例如,Fv可包含连接重链可变区和轻链可变区的连接肽,诸如二至约八个甘氨酸或其它氨基酸残基。此类连接肽被认为是人源的。

[0081] 还可以使用双特异性抗体、异种特异性抗体、异种缀合抗体或类似抗体,它们是对至少两种不同抗原具有结合特异性的单克隆抗体,优选地为人抗体或人源化抗体。在这种情况下,结合特异性中的一种针对至少一种IL-23蛋白质,另一种针对任何其他抗原。制备双特异性抗体的方法是本领域中已知的。通常,双特异性抗体的重组产生是基于两个免疫球蛋白重链-轻链对的共表达,其中两条重链具有不同的特异性(Milstein和Cuello,Nature 305:537(1983))。由于免疫球蛋白重链和轻链的随机分配,这些杂交瘤(四源杂交瘤(quadroma))产生可能的10种不同抗体分子的混合物,其中仅一种具有正确的双特异性结构。正确分子的纯化(通常通过亲和层析步骤进行)相当繁琐,并且产物得率低。类似程序在例如以下文献中有所公开:WO 93/08829、美国专利6210668、6193967、6132992、6106833、6060285、6037453、6010902、5989530、5959084、5959083、5932448、5833985、5821333、5807706、5643759、5601819、5582996、5496549、4676980、WO 91/00360、WO 92/00373、EP 03089、Traunecker等人,EMBO J.10:3655(1991)、Suresh等人,Methods in Enzymology 121:210(1986),各自以引用方式全文并入本文。

[0082] 可用于本发明的方法和组合物中的抗IL-23特异性抗体(也称作IL-23特异性抗

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

[0083] 如本文所用,在剂量、剂量方案、治疗或方法的上下文中,术语"临床证实的功效"和"临床证实有效"是指特定剂量、剂量或治疗方案的临床证实的有效性。可以基于所进行的临床试验(例如,3期临床试验和更早的临床试验),基于病程响应于本发明的药剂发生的变化来测量功效。例如,将本发明的抗IL-23抗体(例如,抗IL-23抗体古塞库单抗)以足以诱导至少一种反映所治疗病症的严重程度的指标的改善,优选地持续改善的量和时间施用于患者。可评估反映受试者的病、疾病或病症程度的各种指标,以确定治疗的量和时间是否足够。此类指标包括例如临床上公认的疾病严重程度、症状或所考虑病症的表现的指标。改善程度通常由医师确定,该医师可以基于病征、症状、活检或其他测试结果进行该确定,并且还可以采用施用于受试者的调查问卷(诸如针对给定疾病开发的生活质量调查问卷)进行该确定。例如,可以施用本发明的抗IL-23抗体以实现患者的银屑病关节炎相关病状的改善。改善可通过疾病活动性指数的改善、通过临床症状的改良或通过疾病活动性的任何其他量度来指示。

[0084] 在一个实施方案中,可以使用美国风湿病学会(ACR)针对类风湿性关节炎改善的初步标准来确定受试者中的银屑病关节炎的治疗功效。ACR标准度量压痛或肿胀关节数的改善和以下五个参数中三个参数的改善:急性相反应物(诸如沉降速率);患者评估;医师评估;疼痛量表;及残疾/功能问卷。ACR标准表示为ACR 20(压痛或肿胀关节数的20%改善以及其他五个标准中三个标准的20%改善)、ACR 50(压痛或肿胀关节数的50%改善以及其他五个标准中三个标准的50%改善)和ACR 70(压痛或肿胀关节数的70%改善以及其他五个标准中三个标准的70%改善)(参见Felson DT等人Arthritis Rheum 1995;38:727-35)。

[0085] 在另一个实施方案中,通过银屑病面积和严重程度指数(PASI)确定受试者中银屑病关节炎的治疗功效,PASI是用于评估皮肤病严重程度/程度的疾病指数,例如PASI75=75%改善,PASI90=90%改善并且PASI100=基本上清除斑块。功效的度量还可以包括以下的一项或多项:健康评估问卷残疾指数(HAQ-DI)、具有基线肌腱端炎/趾炎的患者中的肌腱端炎/趾炎改善、SF-36心理和身体成分汇总(MCS和PCS)评分的变化以及最低疾病活动性(MDA)标准评分的实现。

[0086] 术语"临床证实安全"在其涉及用本发明的抗IL-23抗体(例如,抗IL-23抗体古塞库单抗)进行的剂量、剂量方案、治疗或方法时,是指与护理标准或另一个比较物相比,来自

所进行的临床试验(例如2期临床试验和更早的临床试验)的治疗突发不良事件(称为AE或TEAE)的频率相对低或降低,和/或严重程度低或降低。不良事件是在施用药品的患者中发生的不良医学事件。具体地,当涉及用本发明的抗IL-23抗体进行的剂量、剂量方案或治疗时,“临床证实安全”是指如果认为归因可能、很可能或非常可能是由于使用抗IL-23抗体,则与施用该抗体相关联的不良事件的频率相对低或降低,和/或严重程度低或降低。

[0087] 如本文所用,除非另外指明,否则术语“临床证实”(单独使用或用于修改术语“安全”和/或“有效”)可意味着临床试验已经证实其有效,其中临床试验已经符合美国食品与药品监督管理局、EMEA或相应国家监管机构的批准标准。例如,临床研究可能是一项样本量充分、随机分配、双盲研究,用于临床证实药物的效果。

[0088] 实用性

[0089] 本发明的分离的核酸可以用于生产至少一种抗IL-23抗体或其指定的变体,该抗体或其指定的变体可以用于测量或影响细胞、组织、器官或动物(包括哺乳动物和人),以诊断、监测、调节、治疗、减轻、帮助预防银屑病的发生或减轻银屑病的症状。

[0090] 此类方法可以包括向需要对症状、效果或机制进行此类调节、治疗、减轻、预防或减少的细胞、组织、器官、动物或患者施用有效量的含有至少一种抗IL-23抗体的组合物或药物组合物。该有效量可以包括约0.001mg/kg至500mg/kg的量/单次施用(例如,推注)、多次施用或连续施用,或者实现0.01μg/ml至5000μg/ml的血清浓度/单次施用、多次施用或连续施用,或者其中的任何有效范围或值,该有效量使用如本文所述的或相关领域中已知的已知方法进行施用和测定。

[0091] 引用

[0092] 本文引用的所有出版物或专利,无论是否明确指明,都以引用方式全文并入本文,因为它们显示了本发明之际的技术发展水平,并且/或者提供了本发明的描述和实现。出版物是指任何科学出版物或专利公布、或可以任何媒体格式获得的任何其他信息,该媒体格式包括所有记录格式、电子格式或印刷格式。以下参考文献以引用方式全文并入本文:Ausubel等人编辑,“Current Protocols in Molecular Biology”,John Wiley&Sons,Inc.,NY,NY(1987-2001);Sambrook等人,“Molecular Cloning:A Laboratory Manual”,第2版,Cold Spring Harbor,NY(1989);Harlow和Lane,“antibodies,a Laboratory Manual”,Cold Spring Harbor,NY(1989);Colligan等人编辑,“Current Protocols in Immunology”,John Wiley&Sons,Inc.,NY(1994-2001);Colligan等人,“Current Protocols in Protein Science”,John Wiley&Sons,NY,NY(1997-2001)。

[0093] 可用于本发明的抗体-制备和产生

[0094] 如本领域中熟知的,本发明的方法中使用的至少一种抗IL-23抗体可以任选地通过细胞系、混合细胞系、无限增殖化细胞或无限增殖化细胞的克隆群体来制备。参见例如Ausubel等人编辑,“Current Protocols in Molecular Biology”,John Wiley&Sons,Inc.,NY,NY(1987-2001);Sambrook等人,“Molecular Cloning:A Laboratory Manual”,第2版,Cold Spring Harbor,NY(1989);Harlow和Lane,“antibodies,a Laboratory Manual”,Cold Spring Harbor,NY(1989);Colligan等人编辑,“Current Protocols in Immunology”,John Wiley&Sons,Inc.,NY(1994-2001);Colligan等人,“Current Protocols in Protein Science”,John Wiley&Sons,NY,NY(1997-2001),各自以引用方式

全文并入本文。

[0095] 可以针对适当的免疫原性抗原产生对人IL-23蛋白质或其片段具有特异性的人抗体,诸如分离的IL-23蛋白质和/或其部分(包括合成分子,诸如合成肽)。可以类似地产生其它特异或一般性的哺乳动物抗体。使用任何合适的技术可执行免疫原性抗原的制备和单克隆抗体的产生。

[0096] 在一种方式中,杂交瘤是通过融合合适的永生细胞系(例如,骨髓瘤细胞系,诸如但不限于Sp2/0、Sp2/0-AG14、NSO、NS1、NS2、AE-1、L.5、L243、P3X63Ag8.653、Sp2 SA3、Sp2 MAI、Sp2 SS1、Sp2 SA5、U937、MLA 144、ACT IV、MOLT4、DA-1、JURKAT、WEHI、K-562、COS、RAJI、NIH 3T3、HL-60、MLA 144、NAMALWA、NEURO 2A等,或异骨髓瘤、其融合产品,或自其衍生的任何细胞或融合细胞,或本领域中已知的任何其它适合的细胞系)(参见,例如,www.atcc.org,www.lifetech.com.等)和产抗体细胞产生,该产抗体细胞诸如但不限于分离的或克隆的脾、外周血、淋巴,扁桃体或其它含免疫或B细胞的细胞,或表达重链或轻链恒定或可变或框架或CDR序列的任何其它细胞,作为内源或异源核酸,如重组或内源、病毒、细菌、藻类、原核、两栖动物、昆虫、爬行动物、鱼、哺乳动物、啮齿动物、马、绵羊、山羊、羊、灵长类动物、真核生物、基因组DNA、cDNA、rDNA、线粒体DNA或RNA、叶绿体DNA或RNA、hnRNA、mRNA、tRNA、单链、双链或三链,杂交体等或其任何组合。参见,例如以引用方式全文并入本文的Ausubel,出处同上,和Colligan,Immunology,出处同上,第2章。

[0097] 产抗体细胞还可从人或已用所关注的抗原免疫过的其它合适动物的外周血,或优选脾或淋巴结获得。任何其它合适的宿主细胞也可用于表达编码本发明的抗体、其特定片段或变体的异源或内源核酸。融合细胞(杂交瘤)或重组细胞可使用选择性培养条件或其它合适的已知方法进行分离,并且可通过有限稀释或细胞分选或其它已知方法进行克隆。产生具有所需特异性的抗体的细胞可通过合适的测定法(例如ELISA)进行选择。

[0098] 可以使用产生或分离具有必需特异性的抗体的其它合适方法,包括但不限于,从以下肽或蛋白质文库选择重组抗体的方法(例如,但不限于,噬菌体、核糖体、寡核苷酸、RNA、cDNA等展示文库;例如,购自Cambridge antibody Technologies,Cambridgeshire,UK;MorphoSys,Martinsreid/Planegg,DE;Biovation,Aberdeen,Scotland,UK;BioInvent,Lund,Sweden;Dyax,Enzon,Affymax/Biosite;Xoma,Berkeley,CA;Ixsys。参见例如EP368,684、PCT/GB91/01134;PCT/GB92/01755;PCT/GB92/002240;PCT/GB92/00883;PCT/GB93/00605;US08/350260(5/12/94);PCT/GB94/01422;PCT/GB94/02662;PCT/GB97/01835;(CAT/MRC);WO90/14443;WO90/14424;WO90/14430;PCT/US94/1234;WO92/18619;WO96/07754;(Scripps);WO96/13583、WO97/08320(MorphoSys);WO95/16027(BioInvent);WO88/06630;WO90/3809(Dyax);US 4,704,692(Enzon);PCT/US91/02989(Affymax);WO89/06283;EP 371998;EP 550 400(Xoma);EP 229 046;PCT/US91/07149(Ixsys);或随机生成的肽或蛋白质—US 5723323、5763192、5814476、5817483、5824514、5976862、WO 86/05803、EP 590 689(Ixsys,predecessor of Applied Molecular Evolution(AME),各自以引用方式全文并入本文))或者依赖于转基因动物的免疫(例如SCID小鼠,Nguyen等人,Microbiol.Immunol.41:901-907(1997);Sandhu等人,Crit.Rev.Biotechnol.16:95-118(1996);Eren等人,Immunol.93:154-161(1998),各自以引用方式以及相关专利和申请全文并入本文)能够产生全套人抗体,如本领域中已知和/或如本文所述的。此类技术包括但不

限于核糖体展示(Hanes等人,Proc.Natl.Acad.Sci.USA,94:4937-4942(1997年5月);Hanes等人,Proc.Natl.Acad.Sci.USA,95:14130-14135(1998年11月));单细胞抗体产生技术(例如,选择的淋巴细胞抗体方法("SLAM")(美国专利5,627,052,Wen等人,J.Immunol.17:887-892(1987);Babcook等人,Proc.Natl.Acad.Sci.USA 93:7843-7848(1996));凝胶微滴和流式细胞术(Powell等人,Biotechnol.8:333-337(1990);One Cell Systems,Cambridge,MA;Gray等人,J.Imm.Meth.182:155-163(1995);Kenny等人,Bio/Technol.13:787-790(1995));B细胞选择(Steenbakkers等人,Molec.Biol.Reports 19:125-134(1994);Jonak等人,Progress Biotech,第5卷,"In Vitro Immunization in Hybridoma Technology",Borrebaeck编辑,Elsevier Science Publishers B.V.,Amsterdam,Netherlands(1988))。

[0099] 还可使用用于将非人或人抗体进行工程化或人源化的方法,这些方法是本领域中熟知的。一般来讲,人源化或工程化的抗体具有来自非人来源的一个或多个氨基酸残基,该非人来源例如但不限于小鼠、大鼠、兔、非人灵长类动物或其它哺乳动物。它们一般取自已知人序列的"输入"可变结构域、恒定结构域或其它结构域。这些非人氨基酸残基被通常称为"输入"残基的残基取代,所述残基通常取自已知人序列的"输入"变化、恒定或其它结构域。

[0100] 已知的人Ig序列是公开的,例如,www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi;www.ncbi.nih.gov/igblast;www.atcc.org/phage/hdb.html;www.mrc-cpe.cam.ac.uk/ALIGNMENTS.php;www.kabatdatabase.com/top.html;ftp.ncbi.nih.gov/repository/kabat;www.sciquest.com;www.abcam.com;www.antibodyresource.com/onlinecomp.html;www.public.iastate.edu/~pedro/research_tools.html;www.whfreeman.com/immunology/CH05/kuby05.htm;www.hhmi.org/grants/lectures/1996/vlab;www.path.cam.ac.uk/~mrc7/mikeimages.html;mcb.harvard.edu/BioLinks/Immunology.html;www.immunologylink.com;pathbox.wustl.edu/~hcenter/index.html;www.appliedbiosystems.com;www.nal.usda.gov/awic/pubs/antibody;www.m.ehime-u.ac.jp/~yasuhito/Elisa.html;www.biodesign.com;www.cancerresearchuk.org;www.biotech.ufl.edu;www.isac-net.org;baserv.uci.kun.nl/~jraats/links1.html;www.recab.uni-hd.de/immuno.bme.nwu.edu;www.mrc-cpe.cam.ac.uk;www.ibt.unam.mx/vir/V_mice.html;http://www.bioinf.org.uk/abs;antibody.bath.ac.uk;www.unizh.ch;www.cryst.bbk.ac.uk/~ubcg07s;www.nimr.mrc.ac.uk/CC/ccaewg/ccaewg.html;www.path.cam.ac.uk/~mrc7/humanisation/TAHHP.html;www.ibt.unam.mx/vir/structure/stat_aim.html;www.biosci.missouri.edu/smithgp/index.html;www.jerini.de;Kabat等人,"Sequences of Proteins of Immunological Interest",U.S.Dept.Health(1983),各自以引用方式全文并入本文。

[0101] 此类输入序列可用于降低免疫原性或降低、增强或修饰结合、亲和力、结合率、解离率、亲合力、特异性、半衰期或任何其它合适的特征,如本领域中已知的。通常,CDR残基直接且基本上大多数涉及影响抗原结合。因此,保留非人CDR序列或人CDR序列的部分或全部,而可变区和恒定区的非人序列可以用人氨基酸或其他氨基酸替换。

[0102] 抗体还可以任选地为被设计成被保留对抗原的高亲和力和其它有利的生物学特

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

[0103] 除此之外,本发明的方法中使用的人IL-23特异性抗体可以包括人类生殖系轻链框架。在具体实施方案中,该轻链生殖系序列选自人VK的序列包括但不限于A1、A10、A11、A14、A17、A18、A19、A2、A20、A23、A26、A27、A3、A30、A5、A7、B2、B3、L1、L10、L11、L12、L14、L15、L16、L18、L19、L2、L20、L22、L23、L24、L25、L4/18a、L5、L6、L8、L9、O1、O11、O12、O14、O18、O2、O4和O8。在某些实施方案中,该轻链人类生殖系框架选自:V1-11、V1-13、V1-16、V1-17、V1-18、V1-19、V1-2、V1-20、V1-22、V1-3、V1-4、V1-5、V1-7、V1-9、V2-1、V2-11、V2-13、V2-14、V2-15、V2-17、V2-19、V2-6、V2-7、V2-8、V3-2、V3-3、V3-4、V4-1、V4-2、V4-3、V4-4、V4-6、V5-1、V5-2、V5-4和V5-6。

[0104] 在其他实施方案中,本发明的方法中使用的人IL-23特异性抗体可以包括人类生殖系重链框架。在具体实施方案中,该重链人类生殖系框架选自VH1-18、VH1-2、VH1-24、VH1-3、VH1-45、VH1-46、VH1-58、VH1-69、VH1-8、VH2-26、VH2-5、VH2-70、VH3-11、VH3-13、VH3-15、VH3-16、VH3-20、VH3-21、VH3-23、VH3-30、VH3-33、VH3-35、VH3-38、VH3-43、VH3-48、VH3-49、VH3-53、VH3-64、VH3-66、VH3-7、VH3-72、VH3-73、VH3-74、VH3-9、VH4-28、VH4-31、VH4-34、VH4-39、VH4-4、VH4-59、VH4-61、VH5-51、VH6-1和VH7-81。

[0105] 在具体实施方案中,轻链可变区和/或重链可变区包括框架区域或框架区域的至少一部分(例如,包含2个或3个子区域,诸如FR2和FR3)。在某些实施方案中,至少FRL1、FRL2、FRL3或FRL4为完全人类的。在其它实施方案中,至少FRH1、FRH2、FRH3或FRH4为完全人类的。在一些实施方案中,至少FRL1、FRL2、FRL3或FRL4为生殖系序列(例如,人类生殖系)或包含特定框架的人类共有序列(可容易地在上述已知人Ig序列的来源处获得)。在其它实施方案中,至少FRH1、FRH2、FRH3或FRH4为生殖系序列(例如,人类生殖系)或包含特定框架的人类共有序列。在优选实施方案中,该框架区为一个完全的人类框架区。

[0106] 本发明抗体的人源化或工程化可使用任何已知方法执行,诸如但不限于以下中所描述的那些,Winter(Jones等人,Nature 321:522(1986);Riechmann等人,Nature 332:323(1988);Verhoeyen等人,Science 239:1534(1988));Sims等人,J.Immunol.151:2296(1993);Chothia和Lesk,J.Mol.Biol.196:901(1987);Carter等人,Proc.Natl.Acad.Sci.U.S.A.89:4285(1992);Presta等人,J.Immunol.151:2623(1993);美国专利:5723323、5976862、5824514、5817483、5814476、5763192、5723323、5,766886、5714352、6204023、6180370、5693762、5530101、5585089、5225539、4816567;PCT/:US98/16280、US96/18978、US91/09630、US91/05939、US94/01234、GB89/01334、GB91/01134、GB92/01755;WO90/14443、WO90/14424、WO90/14430、EP229246,各自以引用方式全文(包括其中引用的参考文献)并入本文。

[0107] 在某些实施方案中,抗体包含改变的(例如,突变的)Fc区。例如,在一些实施方案

中,已经改变Fc区以降低或增强抗体的效应子功能。在一些实施方案中,Fc区为选自IgM、IgA、IgG、IgE的同型或其它同型。另选地或除此之外,将氨基酸修饰与改变IL-23结合分子的Fc区的C1q结合和/或补体依赖性细胞毒性功能的一个或多个其他氨基酸修饰组合可能是有用的。特定目的起始多肽可以是与结合C1q并且显示补体依赖性细胞毒性(CDC)的多肽。可以修饰具有预先存在的C1q结合活性、任选地还具有介导CDC的能力的多肽,使得这些活性中的一者或两者得到增强。改变C1q和/或修饰其补体依赖性细胞毒性功能的氨基酸修饰描述于例如WO0042072中,其据此以引用方式并入。

[0108] 如上文所公开的,人们可以设计具有改变的效应子功能的本发明的人IL-23特异性抗体的Fc区,例如通过修饰C1q结合和/或Fc γR结合,从而改变补体依赖性细胞毒性(CDC)活性和/或抗体依赖性细胞介导的细胞毒性(ADCC)活性。"效应子功能"负责激活或减少生物活性(例如,在受试者中)。效应子功能的示例包括但不限于:C1q结合;CDC;Fc受体结合;ADCC;吞噬作用;细胞表面受体的向下调节(例如,B细胞受体;BCR)等。此类效应子功能可能需要Fc区与结合结构域(例如,抗体可变结构域)组合,并且可以使用各种测定法(例如,Fc结合测定法、ADCC测定法、CDC测定法等)进行评估。

[0109] 例如,人们可以产生人IL-23(或抗IL-23)抗体的变体Fc区,其具有改善的C1q结合和改善的Fc γRIII结合(例如,具有改善的ADCC活性和改善的CDC活性两者)。另选地,如果期望降低或消除效应子功能,可以设计具有降低的CDC活性和/或降低的ADCC活性的变体Fc区。在其他实施方案中,仅这些活性中的一者可以增加,并且任选地,还可以减少其他活性(例如,以产生具有改善的ADCC活性但降低的CDC活性(反之亦然)的Fc区变体)。

[0110] 还可以在设计中引入Fc突变以改变它们与新生Fc受体(FcRn)的相互作用并且改善它们的药代动力学特性。已经描述了具有改善的与FcRn结合的人Fc变体的集合(Shields等人,(2001),High resolution mapping of the binding site on human IgG1 for Fc γRI,Fc γRII,Fc γRIII,and FcRn and design of IgG1 variants with improved binding to the Fc γR,J.Biol.Chem.276:6591-6604)。

[0111] 另一种类型的氨基酸置换用于改变人IL-23特异性抗体的Fc区的糖基化模式。Fc区的糖基化通常为N-连接的或O-连接的。N-连接是指碳水化合物部分连接到天冬酰胺残基的侧链。O-连接的糖基化是指糖N-乙酰半乳糖胺、半乳糖或木糖中的一种连接到羟基氨基酸,最常见的为丝氨酸或苏氨酸,但是也可以使用5-羟基脯氨酸或5-羟基赖氨酸。用于将碳水化合物部分酶促连接到天冬酰胺侧链肽序列的识别序列为天冬酰胺-X-丝氨酸和天冬酰胺-X-苏氨酸,其中X为除脯氨酸外的任何氨基酸。因此,多肽中这些肽序列中任一个的存在产生了潜在的糖基化位点。

[0112] 可以改变糖基化模式,例如,通过缺失多肽中发现的一个或多个糖基化位点,以及/或者添加多肽中不存在的一个或多个糖基化位点。向人IL-23特异性抗体的Fc区添加糖基化位点可方便地通过改变氨基酸序列以使其含有一个或多个上述三肽序列来实现(对于N-连接的糖基化位点)。示例性糖基化变体具有重链残基Asn 297的氨基酸取代。也可以通过将一个或多个丝氨酸残基或苏氨酸残基添加或置换到原始多肽的序列来进行改变(对于O-连接的糖基化位点)。另外,可以去除一个糖基化位点将Asn 297变化为Ala。

[0113] 在某些实施方案中,本发明的人IL-23特异性抗体在表达β(1,4)-N-乙酰基葡糖胺转移酶III(GnT III)的细胞中表达,使得GnT III将GlcNAc添加到人IL-23抗体中。以这种

方式产生抗体的方法提供于WO/9954342、WO/03011878、专利公开20030003097A1和Umana等人,Nature Biotechnology,17:176-180,1999年2月;这些文献中的全部文献以引用方式全文具体并入本文。

[0114] 如本文所述和/或如本领域中已知的,还可以通过对能够产生全套人抗体的转基因动物(例如,小鼠、大鼠、仓鼠、非人灵长类动物等)进行免疫来任选地产生抗IL-23抗体。可以使用合适的方法(诸如本文所述的方法)从此类动物分离产生人抗IL-23抗体的细胞并且使其无限增殖化。

[0115] 可以产生与人抗原结合的全套人抗体的转基因小鼠可以通过已知方法产生(例如但不限于美国专利:5,770,428、5,569,825、5,545,806、5,625,126、5,625,825、5,633,425、5,661,016和5,789,650,授予Lonberg等人;Jakobovits等人,WO 98/50433;Jakobovits等人,WO 98/24893;Lonberg等人,WO 98/24884;Lonberg等人,WO 97/13852;Lonberg等人,WO 94/25585;Kucherlapate等人,WO 96/34096;Kucherlapate等人,EP 0463 151B1;Kucherlapate等人,EP 0710 719A1;Surani等人,与本文同时提交的专利5,545,807;Bruggemann等人,WO 90/04036;Bruggemann等人,EP 0438 474B1;Lonberg等人,EP 0814 259A2;Lonberg等人,GB 2272 440A;Lonberg等人,Nature 368:856-859(1994);Taylor等人,Int.Immunol.6(4)579-591(1994);Green等人,Nature Genetics 7:13-21(1994);Mendez等人,Nature Genetics 15:146-156(1997);Taylor等人,Nucleic Acids Research 20(23):6287-6295(1992);Tuaillon等人,Proc Natl Acad Sci USA 90(8)3720-3724(1993);Lonberg等人,Int Rev Immunol 13(1):65-93(1995)和Fishwald等人,Nat Biotechnol 14(7):845-851(1996),其各自以引用方式全文并入本文中)。一般来讲,这些小鼠包含至少一种包含来自至少一个发生了功能性重排或可经历功能性重排的人免疫球蛋白基因座的DNA的转基因。此类小鼠中的内源免疫球蛋白基因座可以被破坏或缺失,以消除动物产生由内源基因编码的抗体的能力。

[0116] 可使用肽展示文库方便地实现对与相似蛋白质或片段特异性结合的抗体的筛选。这个方法涉及从一大批肽中筛选具有期望的功能或结构的个体成员。肽展示文库的抗体筛选是本领域中熟知的。所展示的肽序列的长度可以为3至5000个或更多个氨基酸,常常长为5至100个氨基酸,并且通常长为约8至25个氨基酸。除了用于产生肽文库的直接化学合成方法之外,有几种重组DNA方法也已得到描述。一种类型涉及在噬菌体或细胞表面上展示肽序列。每个噬菌体或细胞均含有编码具体展示的肽序列的核苷酸序列。这类方法描述于PCT专利公布91/17271、91/18980、91/19818和93/08278。

[0117] 用于产生肽文库的其它系统同时具有体外化学合成方法和重组方法的各方面。参见PCT专利公布92/05258、92/14843和96/19256。还可参见美国专利5,658,754和5,643,768。肽展示文库、载体和筛选试剂盒可从诸如Invitrogen(Carlsbad,CA)和Cambridge antibody Technologies(Cambridgeshire,UK)的供应商商购获得。参见例如美国专利4704692、4939666、4946778、5260203、5455030、5518889、5534621、5656730、5763733、5767260、5856456,转让给Enzon;5223409、5403484、5571698、5837500,转让给Dyax,5427908、5580717,转让给Affymax;5885793,转让给Cambridge antibody Technologies;5750373,转让给Genentech,5618920、5595898、5576195、5698435、5693493、5698417,转让给Xoma,Colligan,出处同上;Ausubel,出处同上;或Sambrook,出处同上,以上专利和出版

物中的每一者以引用方式全文并入本文。

[0118] 使用至少一种抗IL23抗体编码核酸来提供转基因动物或哺乳动物,诸如山羊、奶牛、马、绵羊、兔子等,也可以制备本发明的方法中使用的抗体,这些转基因动物或哺乳动物能够在它们的奶中产生此类抗体。此类动物可使用已知的方法提供。参见例如但不限于美国专利5,827,690;5,849,992;4,873,316;5,849,992;5,994,616;5,565,362;5,304,489等,这些美国专利各自以引用方式全文并入本文。

[0119] 使用至少一种抗IL23抗体编码核酸来提供转基因植物和培养的植物细胞(例如但不限于烟草和玉米),也可以制备本发明的方法中使用的抗体,这些转基因植物和培养的植物细胞在其植物部分或从植物部分培养得到的细胞中产生这种抗体、其特定部分或变体。作为非限制性示例,表达重组蛋白质的转基因烟草叶已成功地用于提供大量重组蛋白质,例如使用诱导型启动子。参见,例如Cramer等人,Curr.Top.Microbol.Immunol.240:95-118(1999),以及其中引用的参考文献。同样,转基因玉米也已用于以商业生产规模表达哺乳动物蛋白质,其生物活性等同于在其他重组系统中生产或从天然来源纯化的那些哺乳动物蛋白质。参见,例如Hood等人,Adv.Exp.Med.Biol.464:127-147(1999),以及其中引用的参考文献。也可由转基因植物种子(包括烟草种子和马铃薯块茎)大量生产抗体,包括抗体片段,诸如单链抗体(scFv)。参见,例如Conrad等人,Plant Mol.Biol.38:101-109(1998),以及其中引用的参考文献。因此,本发明的抗体还可使用转基因植物根据已知方法进行生产。还可参见,例如Fischer等人,Biotechnol.Appl.Biochem.30:99-108(Oct.,1999);Ma等人,Trends Biotechnol.13:522-7(1995);Ma等人,Plant Physiol.109:341-6(1995);Whitelam等人,Biochem.Soc.Trans.22:940-944(1994);以及其中引用的参考文献。以上参考文献中的每一篇参考文献以引用方式全文并入本文。

[0120] 本发明的方法中使用的抗体可以宽范围的亲和力(K_D)结合人IL-23。在一个优选的实施方案中,人mAb可任选地以高亲和力结合人IL-23。例如,人mAb可以等于或小于约10^{-7}M,诸如但不限于0.1-9.9(或其中的任何范围或数值)$\times10^{-7}$、10^{-8}、10^{-9}、10^{-10}、10^{-11}、10^{-12}、10^{-13}或其中的任何范围或数值的K_D结合人IL-23。

[0121] 抗体对抗原的亲和力或亲合力可以使用任何合适的方法通过实验测定。(参见例如Berzofsky等人,“Antibody-Antigen Interactions”,In Fundamental Immunology,Paul,W.E.编辑,Raven Press:New York,NY(1984);Kuby,Janis Immunology,W.H.Freeman and Company:New York,NY(1992);以及本文所述的方法)。如果在不同的条件(例如,盐浓度、pH)下测量,则测得的特定抗体-抗原相互作用的亲和力会不同。因此,亲和力和其他抗原结合参数(例如K_D、K_a、K_d)的测量优选用抗体和抗原的标准溶液以及标准缓冲液(例如本文所述的缓冲液)来进行。

[0122] 核酸分子

[0123] 使用本文提供的信息,例如,编码本文所述的轻链或重链可变区或CDR区中的至少一者的连续氨基酸的至少70%至100%的核苷酸序列,以及本文所公开的其他序列,其指定的片段、变体或共有序列,或者包含这些序列中的至少一者的保藏载体,编码至少一种抗IL-23抗体的本发明的核酸分子可以使用本文所述或如本领域中已知的方法获得。

[0124] 本发明的核酸分子可以是RNA的形式,诸如mRNA、hnRNA、tRNA或任何其他形式,或者为DNA的形式,包括但不限于,通过克隆或合成产生的cDNA和基因组DNA,或它们的任何组

合。DNA可以为三链的、双链的或单链的或它们的任何组合。DNA或RNA的至少一条链的任何部分可以是编码链,也称为有义链,或其可以是非编码链,也称作反义链。

[0125] 本发明的方法中使用的分离的核酸分子可以包括下述核酸分子:包含开放阅读框(ORF)的核酸分子,该ORF任选地具有一个或多个内含子,例如但不限于,至少一个CDR的至少一个指定部分,诸如至少一条重链或轻链的CDR1、CDR2和/或CDR3;包括用于抗IL-23抗体或可变区的核酸分子;以及包含与上述那些显著不同的核苷酸序列,但由于遗传密码的简并性,仍然编码至少一种如本文所述和/或如本领域中已知的抗IL-23抗体的核酸分子。当然,遗传密码是本领域中熟知的。因此,对于本领域技术人员而言,应该可以按常规产生编码本发明的方法中使用的特异性抗IL-23抗体的此类简并核酸变体。参见例如Ausubel等人,出处同上,并且此类核酸变体包括在本发明中。分离的核酸分子的非限制性示例包括分别编码HC CDR1、HC CDR2、HC CDR3、LC CDR1、LC CDR2和LC CDR3的核酸。

[0126] 如本文所指出,包含编码抗IL-23抗体的核酸的核酸分子可包括但不限于单独编码抗体片段的氨基酸序列的那些核酸;整个抗体或其部分的编码序列;抗体、片段或部分的编码序列,以及附加序列,诸如具有或不具有前述附加编码序列的至少一种信号前导肽或融合肽的编码序列,诸如至少一个内含子,连同附加的非编码序列,包括但不限于非编码5'序列和3'序列,诸如在转录、mRNA加工(包括剪接和聚腺苷化信号(例如mRNA的核糖体结合和稳定))中发挥作用的转录的非翻译序列;编码附加氨基酸,诸如提供附加功能的那些氨基酸的附加编码序列。因此,编码抗体的序列可以与标记序列诸如编码肽的序列融合,所述肽可促进包含抗体片段或部分的融合抗体纯化。

[0127] 与如本文所述的多核苷酸选择性杂交的多核苷酸

[0128] 本发明的方法使用在选择性杂交条件下与本文所公开的多核苷酸杂交的分离的核酸。因此,本实施方案的多核苷酸可用于分离、检测和/或定量包含此类多核苷酸的核酸。例如,本发明的多核苷酸可用于鉴定、分离或扩增寄存文库中的部分或全长克隆。在一些实施方案中,多核苷酸是分离的基因组序列或cDNA序列,或与来自人或哺乳动物核酸文库的cDNA互补。

[0129] 优选地,cDNA文库包含至少80%的全长序列,优选地至少85%或90%的全长序列,并且更优选地至少95%的全长序列。cDNA文库可以进行标准化以增加罕见序列的表现。低或中等严格杂交条件一般但不是唯一地用于相对于互补序列具有减少的序列同一性的序列。中等和高严格条件可以任选地用于同一性更大的序列。低严格条件允许具有约70%序列同一性的序列进行选择性杂交,并且可用于鉴定直系同源或旁系同源序列。

[0130] 任选地,多核苷酸将编码抗体的至少一部分。所述多核苷酸包含可以用于与编码本发明抗体的多核苷酸选择性杂交的核酸序列。参见例如Ausubel(出处同上);Colligan(出处同上),各自以引用方式全文并入本文。

[0131] 核酸的构建

[0132] 可以使用如本领域中熟知的(a)重组方法、(b)合成技术、(c)纯化技术和/或(d)它们的组合来制备分离的核酸。

[0133] 所述核酸可方便地包含除了本发明的多核苷酸之外的序列。例如,可以将包含一个或多个内切核酸酶限制位点的多克隆位点插入核酸中以帮助该多核苷酸的分离。此外,可以插入可翻译序列以帮助分离翻译出的本发明多核苷酸。例如,六组氨酸标记序列为纯

化本发明的蛋白质提供了便利手段。本发明的核酸(编码序列除外)任选地为用于克隆和/或表达本发明的多核苷酸的载体、衔接子或接头。

[0134] 可将附加序列添加此类克隆和/或表达序列来优化它们在克隆和/或表达中的功能,以帮助分离所述多核苷酸,或改善该多核苷酸向细胞中的导入。克隆载体、表达载体、衔接子和接头的使用是本领域中熟知的。(参见例如Ausubel,出处同上;或Sambrook,出处同上)。

[0135] 用于构建核酸的重组方法

[0136] 所述分离的核酸组合物(诸如RNA、cDNA、基因组DNA或它们的任何组合)可以使用本领域技术人员已知的多种克隆方法从生物学来源获得。在一些实施方案中,将在严格条件下与本发明多核苷酸选择性杂交的寡核苷酸探针用于在cDNA或基因组DNA文库中鉴定所需序列。RNA的分离,以及cDNA和基因组文库的构建是本领域的普通技术人员熟知的。(参见例如Ausubel,出处同上;或Sambrook,出处同上)。

[0137] 核酸筛选和分离方法

[0138] cDNA或基因组文库可以使用基于本发明的方法中使用的多核苷酸(诸如本文所公开的那些)的序列的探针进行筛选。探针可用于与基因组DNA或cDNA序列杂交以分离相同或不同生物体中的同源基因。本领域的技术人员将会知道,在测定中可以采用各种严格性程度的杂交;并且杂交或洗涤介质可以是严格的。随着用于杂交的条件变得更严格,在探针和靶之间必须存在更高程度的互补性才能使双链体形成得以发生。严格性的程度可以由温度、离子强度、pH和部分变性溶剂(诸如甲酰胺)的存在中的一者或多者来控制。例如,通过例如在0%至50%的范围内操纵甲酰胺的浓度使反应物溶液的极性变化,从而方便地改变杂交的严格性。对于可检测结合所需的互补性程度(序列同一性)将根据杂交介质和/或洗涤介质的严格性而变化。互补性程度将最佳为100%或70%至100%或其中的任何范围或值。然而应当理解,探针和引物中较小的序列变异可以通过减少杂交和/或洗涤介质的严格性进行补偿。

[0139] 扩增RNA或DNA的方法是本领域中熟知的,并且基于本文呈现的教导和指导,无需过度实验即可根据本发明使用。

[0140] 已知的DNA或RNA扩增方法包括但不限于聚合酶链反应(PCR)和相关的扩增方法(参见例如授予Mullis等人的美国专利4,683,195、4,683,202、4,800,159、4,965,188;授予Tabor等人的4,795,699和4,921,794;授予Innis的5,142,033;授予Wilson等人的5,122,464;授予Innis的5,091,310;授予Gyllensten等人的5,066,584;授予Gelfand等人的4,889,818;授予Silver等人的4,994,370;授予Biswas的4,766,067;授予Ringold的4,656,134)以及使用靶序列的反义RNA作为双链DNA合成模板的RNA介导的扩增(授予Malek等人的美国专利号5,130,238,其商品名为NASBA),这些参考文献的全部内容以引用方式并入本文。(参见例如Ausubel,出处同上;或Sambrook,出处同上。)

[0141] 例如,可以使用聚合酶链反应(PCR)技术直接从基因组DNA或cDNA文库扩增本发明的方法中使用的多核苷酸和相关基因的序列。例如PCR和其他体外扩增方法也可用于克隆编码待表达的蛋白质的核酸序列、制备核酸以用作探针来检测样品中所需mRNA的存在,用于核酸测序,或用于其他目的。足以在整个体外扩增方法中指导技术人员的技术的示例可见于Berger(出处同上)、Sambrook(出处同上)和Ausubel(出处同上),以及Mullis等人的美

国专利4,683,202(1987);以及Innis等人,PCR Protocols A Guide to Methods and Applications,Eds.,Academic Press Inc.,San Diego,CA(1990)。用于基因组PCR扩增的可商购获得的试剂盒是本领域中已知的。参见例如,Advantage-GC Genomic PCR Kit (Clontech)。另外,例如,T4基因32蛋白质(Boehringer Mannheim)可用于提高长PCR产物的得率。

[0142] 用于构建核酸的合成方法

[0143] 本发明的方法中使用的分离的核酸还可以通过已知方法,通过直接化学合成进行制备(参见例如Ausubel等人,出处同上)。化学合成一般会产生单链寡核苷酸,其可以通过与互补序列杂交,或通过使用该单链作为模板用DNA聚合酶进行聚合而转变成双链DNA。本领域技术人员将认识到,虽然DNA的化学合成可能限制于约100个或更多个碱基的序列,但较长的序列可以通过连接较短序列来获得。

[0144] 重组表达盒

[0145] 本发明使用包含核酸的重组表达盒。核酸序列,例如编码本发明的方法中使用的抗体的cDNA或基因组序列,可用于构建可导入到至少一种所需宿主细胞中的重组表达盒。重组表达盒通常会包含与转录起始调节序列可操作地连接的多核苷酸,所述转录起始调节序列会引导所述多核苷酸在预定的宿主细胞中的转录。异源和非异源(即内源)启动子两者均可用于引导核酸的表达。

[0146] 在一些实施方案中,可在非异源形式的本发明多核苷酸的适当位置(上游、下游或内含子中)引入作为启动子、增强子或其他元件的分离核酸,以便上调或下调多核苷酸的表达。例如,可通过突变、缺失和/或置换在体内或体外改变内源启动子。

[0147] 载体和宿主细胞

[0148] 本发明还涉及包括分离的核酸分子的载体、用重组载体进行遗传工程改造的宿主细胞以及通过本领域中熟知的重组技术制备至少一种抗IL-23抗体。参见例如Sambrook等人(出处同上);Ausubel等人(出处同上),各自以引用方式全文并入本文。

[0149] 可将所述多核苷酸任选地与包括可选择标记的载体连接,以在宿主中增殖。一般来讲,质粒载体在沉淀物诸如磷酸钙沉淀物中,或在与带电脂质的复合物中被导入。如果载体是病毒,那么它可以使用适当的包装细胞系在体外进行包装并且然后转导进宿主细胞内。

[0150] 应将DNA插入物与适当的启动子可操作地连接。表达构建体还会含有转录起始位点、终止位点以及在转录区中含有用于翻译的核糖体结合位点。该构建体表达的成熟转录物的编码部分将优选地包括在待翻译的mRNA开始处的翻译起始和在该mRNA末端适当位置的终止密码子(例如,UAA、UGA或UAG),对于哺乳动物或真核细胞表达优选UAA和UAG。

[0151] 表达载体将优选但任选地包括至少一个可选择标记。此类标记物包括例如但不限于:对于真核细胞培养物,为甲氨喋呤(MTX)、二氢叶酸还原酶(DHFR,美国专利4,399,216;4,634,665;4,656,134;4,956,288;5,149,636;5,179,017、氨苄青霉素、新霉素(G418)、霉酚酸或谷氨酰胺合成酶(GS,美国专利5,122,464;5,770,359;5,827,739)抗性基因;以及对于大肠杆菌(E.coli)和其他细菌或原核生物培养,为四环素或氨苄青霉素抗性基因(以上专利以引用方式全文并入本文)。用于上述宿主细胞的适当的培养基和条件是本领域中已知的。合适的载体对于技术人员来说将是显而易见的。载体构建体导入宿主细胞可通过磷

酸钙转染、DEAE-葡聚糖介导的转染、阳离子脂质介导的转染、电穿孔、转导、感染或其它已知方法来实现。此类方法已在本领域中有所描述,诸如Sambrook,出处同上,第1-4章和第16-18章;Ausubel,出处同上,第1章、第9章、第13章、第15章、第16章。

[0152] 本发明的方法中使用的至少一种抗体可以修饰形式(诸如融合蛋白质)表达,并且可不仅包括分泌信号,而且还可包括附加异源功能区。例如,可将附加氨基酸(尤其是带电氨基酸)的区域添加至抗体的N-端,以改善纯化期间或随后的处理和储存期间在宿主细胞中的稳定性和持久性。同样,可将肽部分添加至本发明的抗体以帮助纯化。此类区域可在抗体或其至少一个片段的最终制备之前去除。此类方法在许多标准实验室手册中有所描述,诸如Sambrook,出处同上,第17.29-17.42章和第18.1-18.74章;Ausubel,出处同上,第16章、第17章和第18章。

[0153] 本领域技术人员可认识到许多表达系统可用于表达编码本发明的方法中使用的蛋白质的核酸。另选地,核酸可在含有编码抗体的内源DNA的宿主细胞中通过开启(通过操纵)而在宿主细胞中表达。此类方法是本领域中熟知的,例如,如美国专利5,580,734、5,641,670、5,733,746和5,733,761中所述,这些专利以引用方式全文并入本文。

[0154] 可用于生产抗体、其特定部分或变体的例示性细胞培养物是哺乳动物细胞。哺乳动物细胞系统通常将是细胞单层的形式,但也可使用哺乳动物细胞悬浮液或生物反应器。在本领域中已经开发了许多能够表达完整糖基化蛋白的合适宿主细胞系,包括COS-1(例如ATCC CRL 1650)、COS-7(例如ATCC CRL-1651)、HEK293、BHK21(例如ATCC CRL-10)、CHO(例如ATCC CRL 1610)和BSC-1(例如ATCC CRL-26)细胞系,Cos-7细胞、CHO细胞、hep G2细胞、P3X63Ag8.653、SP2/0-Ag14、293细胞、HeLa细胞等,它们可容易地从例如美国典型培养物保藏中心(Manassas,Va(www.atcc.org))获得。优选的宿主细胞包括淋巴来源的细胞,诸如骨髓瘤细胞和淋巴瘤细胞。特别优选的宿主细胞是P3X63Ag8.653细胞(ATCC登记号CRL-1580)和SP2/0-Ag14细胞(ATCC登记号CRL-1851)。在尤其优选的实施方案中,重组细胞是P3X63Ab8.653或SP2/0-Ag14细胞。

[0155] 这些细胞的表达载体可包括以下的表达控制序列中的一者或多者,诸如但不限于:复制起点;启动子(例如,晚期或早期SV40启动子、CMV启动子(美国专利5,168,062;5,385,839)、HSV tk启动子、pgk(磷酸甘油酸激酶)启动子、EF-1α启动子(美国专利5,266,491)、至少一种人免疫球蛋白启动子;增强子和/或加工信息位点诸如核糖体结合位点、RNA剪接位点、聚腺苷酸化位点(例如SV40大T Ag聚A添加位点)和转录终止子序列。参见例如Ausubel等人(出处同上);Sambrook等人(出处同上)。可用于产生本发明的核酸或蛋白质的其它细胞也是已知的和/或可例如从美国典型培养物保藏中心细胞系和杂交瘤目录(www.atcc.org)或其它已知的来源或商业来源得到。

[0156] 当使用真核宿主细胞时,通常会将多腺苷酸化或转录终止序列并入载体内。终止序列的示例是来自牛生长激素基因的多腺苷酸化序列。还可包括用于准确剪接转录物的序列。剪接序列的示例是来自SV40的VP1内含子(Sprague等人,J.Virol.45:773-781(1983))。另外,如本领域中已知的,可将控制在宿主细胞中的复制的基因序列并入载体中。

[0157] 抗体的纯化

[0158] 抗IL-23抗体可通过熟知的方法从重组细胞培养物中回收和纯化,该方法包括但不限于蛋白质A纯化、硫酸铵或乙醇沉淀、酸提取、阴离子或阳离子交换色谱、磷酸纤维素色

谱、疏水相互作用色谱、亲和色谱、羟基磷灰石色谱和凝集素色谱。高效液相色谱("HPLC")也可以用于纯化。参见,例如Colligan,Current Protocols in Immunology或Current Protocols in Protein Science,John Wiley&Sons,NY,NY,(1997-2001),例如第1、4、6、8、9、10章,各自以引用方式全文并入本文。

[0159] 本发明的方法中使用的抗体包括天然纯化的产物、化学合成操作的产物和通过重组技术从真核宿主产生的产物,所述真核宿主包括例如酵母、高等植物、昆虫和哺乳动物细胞。根据重组生产方法中所采用的宿主,抗体可以为糖基化的或可以为非糖基化的,糖基化的为优选的。此类方法描述于许多标准实验室手册中,诸如Sambrook,出处同上,第17.37-17.42节;Ausubel,出处同上,第10章、第12章、第13章、第16章、第18章和第20章;Colligan,Protein Science,出处同上,第12-14章,所有上述参考文献均以引用方式全文并入本文。

[0160] 抗IL-23抗体

[0161] 可用于根据本发明的实施方案的方法的抗IL-23抗体(也称为"抗IL-23特异性抗体")包括含有下述分子的任何蛋白质或肽:该分子包含免疫球蛋白分子的至少一部分,诸如但不限于至少一个配体结合部分(LBP)(诸如但不限于重链或轻链的互补决定区(CDR)或其配体结合部分)、重链或轻链可变区、框架区(例如,FR1、FR2、FR3、FR4或它们的片段,还任选地包含至少一个取代、插入或缺失)、重链或轻链恒定区(例如,包含至少一个C_H1、铰链1、铰链2、铰链3、铰链4、C_H2或C_H3或它们的片段,还任选地包含至少一个取代,插入或缺失),或它们可以掺入抗体中的任何部分。抗体可包括或来源于任何哺乳动物,诸如但不限于人、小鼠、兔、大鼠、啮齿类动物、灵长类动物或它们的任何组合等。

[0162] 本发明的方法中使用的分离的抗体包含本文所公开的由任何合适的多核苷酸编码的抗体氨基酸序列,或者任何分离的或制备的抗体。优选地,人抗体或抗原结合片段结合人IL-23,从而部分或基本上中和该蛋白质的至少一种生物活性。部分或优选地基本上中和至少一种IL-23蛋白质或片段的至少一种生物活性的抗体或其指定的部分或变体可以结合该蛋白质或片段,从而抑制通过IL-23与IL-23受体的结合或通过其他IL-23依赖性的或介导的机制所介导的活性。如本文所用,术语"中和抗体"是指取决于测定法,可以使IL-23依赖性活性被抑制约20%至120%,优选地至少约10%、20%、30%、40%、50%、55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%、100%或更多的抗体。抗IL-23抗体抑制IL-23依赖性活性的能力优选地通过至少一种如本文所述和/或如本领域中已知的合适的IL-23蛋白质或受体测定法来进行评估。人抗体可以为任何类型(IgG、IgA、IgM、IgE、IgD等)或同种型,并且可包含K或λ轻链。在一个实施方案中,人抗体包含IgG重链或确定的片段,例如,同种型IgG1、IgG2、IgG3或IgG4(例如γ1、δγ2、γ3、γ4)中的至少一者。这种类型的抗体可以如本文所述的和/或如本领域中已知的通过使用转基因小鼠或其他转基因非人哺乳动物来制备,这些动物包含至少一种人轻链(例如IgG、IgA和IgM)转基因。在另一个实施方案中,抗IL-23人抗体包含IgG1重链和IgG1轻链。

[0163] 抗体结合至少一种指定的表位,该表位对至少一种IL-23蛋白质、亚基、片段、部分或它们的任何组合为特异性的。该至少一个表位可包含至少一个抗体结合区,该抗体结合区包含蛋白质的至少一部分,该表位优选地由蛋白质的至少一个细胞外的、可溶性的、亲水的、外部的或胞质的部分构成。

[0164] 一般来讲,人抗体或抗原结合片段将包含这样的抗原结合区,该抗原结合区包含

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

[0165] 此类抗体可通过以下方法制备:使用常规技术将抗体的各个部分(例如CDR、框架)化学连接在一起,使用重组DNA技术的常规技术或通过使用任何其它合适的方法制备并表达编码该抗体的(即一种或多种)核酸分子。

[0166] 在一个实施方案中,可用于本发明的抗IL-23抗体包含重链可变区和轻链可变区,该重链可变区包含SEQ ID NO:1的互补决定区重链1(CDRH1)氨基酸序列、SEQ ID NO:2的CDRH2和SEQ ID NO:3的CDRH3;并且该轻链可变区包含SEQ ID NO:4的互补决定区轻链1(CDRL1)氨基酸序列、SEQ ID NO:5的CDRL2和SEQ ID NO:6的CDRL3。

[0167] 可用于本发明的优选的抗IL-23抗体包含具有SEQ ID NO:7的氨基酸序列的重链可变区和具有SEQ ID NO:8的氨基酸序列的轻链可变区。

[0168] 可用于本发明的更优选的抗IL-23是古塞库单抗(也称为CNTO1959,作为Tremfaya®销售)。

[0169] 可用于本发明的其他抗IL-23抗体包括但不限于具有美国专利第7,935,344号中描述的序列的那些,该专利的全部内容通过引用并入本文)。

[0170] 包含另外的治疗活性成分的抗体组合物

[0171] 本发明的方法中使用的组合物还可任选地包含选自以下项中的至少一者的有效量的至少一种化合物或蛋白质:抗感染药物、心血管(CV)系统药物、中枢神经系统(CNS)药物、自主神经系统(ANS)药物、呼吸道药物、胃肠(GI)道药物、激素药物、用于体液或电解质平衡的药物、血液学药物、抗肿瘤药物、免疫调节药物、眼用药物、耳用药物或鼻用药物、局部用药物、营养药物、他汀类药物等。此类药物是本领域中熟知的,包括本文中给出的每种药物的制剂、适应症、给药和施用(参见例如,“Nursing 2001Handbook of Drugs”,第21版,Springhouse Corp.,Springhouse,PA,2001;“Health Professional’s Drug Guide 2001”,ed.,Shannon,Wilson,Stang,Prentice-Hall,Inc,Upper Saddle River,NJ;

[0172] “Pharmcotherapy Handbook”,Wells等人编辑,Appleton&Lange,Stamford,CT,各自以引用方式全文并入本文)。

[0173] 作为可以与用于本发明的方法的抗体组合的药物的示例,抗感染药物可以为选自以下的至少一种:抗阿米巴药或者抗原虫药、抗蠕虫药、抗真菌药、抗疟药、抗结核药或者至少一种抗麻风药、氨基糖苷、青霉素、头孢菌素、四环素类、磺胺药物、氟喹诺、抗病毒素、大环内酯抗感染药和其它抗感染药。激素药物可以为选自以下的至少一种:皮质类固醇、雄激素或者至少一种促合成代谢类甾醇、雌激素或者至少一种孕酮、促性腺激素、抗糖尿病药物或者至少一种胰高血糖素、甲状腺激素、甲状腺激素拮抗剂、垂体激素和甲状旁腺激素样药物。该至少一种头孢菌素可以为选自以下的至少一种:头孢克洛、头孢羟氨苄、头孢唑啉钠、头孢地尼、盐酸头孢吡肟、头孢克肟、头孢美唑钠、头孢尼西钠、头孢哌酮钠、头孢噻肟钠、头

孢替坦二钠、头孢西丁钠、头孢泊肟酯、头孢丙烯、头孢他啶、头孢布烯、头孢唑肟钠、头孢曲松钠、头孢呋辛酯、头孢呋辛钠、盐酸头孢氨苄、头孢氨苄一水合物、头孢拉定和氯碳头孢。

[0174] 该至少一种皮质类固醇可以为选自以下的至少一种:倍他米松、醋酸倍他米松或倍他米松磷酸钠、倍他米松磷酸钠、醋酸可的松、地塞米松、醋酸地塞米松、地塞米松磷酸钠、醋酸氟氢可的松、氢化可的松、醋酸氢化可的松、环戊丙酸氢化可的松、氢化可的松磷酸钠、氢化可的松琥珀酸钠、甲基泼尼松龙、醋酸甲基泼尼松龙、甲基泼尼松龙琥珀酸钠、泼尼松龙、醋酸泼尼松龙、泼尼松龙磷酸钠、泼尼松龙叔丁乙酯、泼尼松、曲安西龙、曲安萘德和二醋酸曲安西龙。该至少一种雄激素或合成代谢类固醇可以为选自以下的至少一种:达那唑、氟甲睾酮、甲基睾酮、癸酸诺龙、苯丙酸诺龙、睾酮、环戊丙酸睾酮、庚酸睾酮、丙酸睾酮和睾酮透皮系统。

[0175] 该至少一种免疫抑制剂可以为选自以下的至少一种:硫唑嘌呤、巴利昔单抗、环孢霉素、达克珠单抗、淋巴细胞免疫球蛋白、莫罗单抗-CD3、麦考酚酸莫酯、盐酸麦考酚酸莫酯、西罗莫司和他克莫司。

[0176] 该至少一种局部抗感染剂可以为选自以下的至少一种:阿昔洛韦、两性霉素B、壬二酸霜、杆菌肽、硝酸布康唑、磷酸克林霉素、克霉唑、硝酸益康唑、红霉素、硫酸庆大霉素、酮康唑、醋酸磺胺米隆、甲硝唑(局部用)、硝酸咪康唑、莫匹罗星、盐酸萘替芬、硫酸新霉素、呋喃西林、制霉菌素、磺胺嘧啶银、盐酸特比萘芬、特康唑、盐酸四环素、噻康唑和托萘酯。该至少一种杀疥剂或杀虱剂可以为选自以下的至少一种:克罗他米通、林丹、扑灭司林和除虫菊酯。该至少一种局部用皮质类固醇可以为选自以下的至少一种:二丙酸倍他米松、戊酸倍他米松、丙酸氯倍他索、地索奈德、去羟米松、地塞米松、地塞米松磷酸钠、醋酸双氟拉松、醋酸氟轻松、氟轻松、氟氢缩松、丙酸氟替卡松、哈西奈德、氢化可的松、醋酸氢化可的松、丁酸氢化可的松、戊酸氢化可的松、糠酸莫米松和曲安奈德。(参见例如Nursing 2001Drug Handbook的第1098-1136页。)

[0177] 抗IL-23抗体组合物还可包括任何合适且有效量的组合物或药物组合物中的至少一种,该组合物或药物组合物包含至少一种与需要调节、治疗或疗法此类的细胞、组织、器官、动物或患者接触或向该细胞、组织、器官、动物或患者施用的抗IL-23抗体,该组合物或药物组合物任选地还包含至少一种选自以下的药剂:至少一种TNF拮抗剂(例如但不限于TNF化学拮抗剂或蛋白质拮抗剂、TNF单克隆或多克隆抗体或片段、可溶性TNF受体(例如p55、p70或p85)或其片段、融合多肽、或者小分子TNF拮抗剂(例如TNF结合蛋白I或II(TBP-1或TBP-II))、奈瑞莫单抗(nerelimonmab)、英夫利昔单抗、依坦西普(eternacept)、CDP-571、CDP-870、阿非莫单抗(afelimomab)、来那西普(lenercept)等)、抗风湿药(例如甲氨蝶呤、金诺芬、硫代葡萄糖金、硫唑嘌呤、依那西普(etanercept)、硫代苹果酸金钠、硫酸羟氯喹、来氟米特(leflunomide)、柳氮磺吡啶)、免疫、免疫球蛋白、免疫抑制剂(例如巴利昔单抗、环孢霉素、达克珠单抗)、细胞因子或细胞因子拮抗剂。此类细胞因子的非限制性示例包括但不限于IL-1至IL-23等中的任一者。(例如IL-1、IL-2等)。合适的剂量是本领域中熟知的。参见例如Wells等人编辑,“Pharmacotherapy Handbook”,第2版,Appleton and Lange,Stamford,CT(2000);“PDR Pharmacopoeia,Tarascon Pocket Pharmacopoeia 2000”,Deluxe编辑,Tarascon Publishing,Loma Linda,CA(2000),这些参考文献中的每一篇参考文献以引用方式全文并入本文。

[0178] 本发明的方法中使用的抗IL-23抗体化合物、组合物或组合可以还包含任何合适的辅助剂中的至少一种,诸如但不限于稀释剂、粘结剂、稳定剂、缓冲剂、盐、亲脂性溶剂、防腐剂、助剂等。药学上可接受的辅助剂是优选的。制备此类无菌溶液的非限制性示例和方法是本领域中熟知的,诸如但不限于Gennaro编辑,Remington's Pharmaceutical Sciences,第18版,Mack Publishing Co.(Easton,PA)1990。可以按常规方式选择适合于抗IL-23抗体、片段或变体组合物的施用方式、溶解性和/或稳定性的药学上可接受的载剂,如本领域中熟知或如本文所述的。

[0179] 用于本发明组合物的药物赋形剂和添加剂包括但不限于:蛋白质、肽、氨基酸、脂质和碳水化合物(例如糖,包括单糖、二糖、三糖、四糖和低聚糖;衍生糖,诸如糖醇、醛糖酸、酯化糖等;以及多糖或糖聚合物),药物赋形剂和添加剂可以单独或组合的方式存在,其单独或组合具有1-99.99重量%或体积%。示例性蛋白质赋形剂包括血清白蛋白,诸如人血清白蛋白(HSA)、重组人白蛋白(rHA)、明胶、酪蛋白等。还可以在缓冲能力方面起作用的代表性氨基酸/抗体成分包括丙氨酸、甘氨酸、精氨酸、甜菜碱、组氨酸、谷氨酸、天冬氨酸、半胱氨酸、赖氨酸、亮氨酸、异亮氨酸、缬氨酸、甲硫氨酸、苯丙氨酸、阿斯巴甜等。一种优选的氨基酸是甘氨酸。

[0180] 适用于本发明的碳水化合物赋形剂包括例如单糖,诸如果糖、麦芽糖、半乳糖、葡萄糖、D-甘露糖、山梨糖等;二糖,诸如乳糖、蔗糖、海藻糖、纤维二糖等;多糖,诸如棉子糖、松三糖、麦芽糖糊精、葡聚糖、淀粉等;以及糖醇,诸如甘露糖醇、木糖醇、麦芽糖醇、乳糖醇、木糖醇、山梨糖醇(葡糖醇)、肌醇等。用于本发明的优选碳水化合物赋形剂是甘露糖醇、海藻糖和棉子糖。

[0181] 抗IL-23抗体组合物还可包含缓冲剂或pH调节剂;通常,缓冲剂是从有机酸或碱制备的盐。代表性缓冲剂包括有机酸盐,诸如柠檬酸、抗坏血酸、葡糖酸、碳酸、酒石酸、琥珀酸、乙酸或邻苯二甲酸的盐;盐酸三羟甲基氨基甲烷或磷酸盐缓冲剂。用于本发明组合物的优选缓冲剂为有机酸盐,诸如柠檬酸盐。

[0182] 另外,抗IL-23抗体组合物可包含聚合物赋形剂/添加剂,诸如聚乙烯吡咯烷酮、聚蔗糖(聚合糖)、葡萄糖结合剂(例如环糊精,诸如2-羟丙基-β-环糊精)、聚乙二醇、调味剂、抗微生物剂、增甜剂、抗氧化剂、抗静电剂、表面活性剂(例如聚山梨醇酯,诸如"TWEEN 20"和"TWEEN 80")、脂质(例如磷脂、脂肪酸)、类固醇(例如胆固醇)和螯合剂(例如EDTA)。

[0183] 适用于根据本发明的抗IL-23抗体、部分或变体组合物的这些和附加的已知药物赋形剂和/或添加剂是本领域中已知的,例如,如在以下文献中列出的:"Remington:The Science&Practice of Pharmacy",第19版,Williams&Williams,(1995),以及"Physician's Desk Reference",第52版,Medical Economics,Montvale,NJ(1998),这些文献的公开内容以引用方式全文并入本文。优选的载体或赋形剂材料是碳水化合物(例如糖和醛醇)和缓冲剂(例如柠檬酸盐)或聚合物试剂。示例性载剂分子为粘多糖透明质酸,其可以用于关节内递送。

[0184] 制剂

[0185] 如上文所指出,本发明提供适用于药用或兽医用途的稳定制剂,其优选包含具有盐水或所选盐的磷酸缓冲液,以及含有防腐剂的防腐溶液和制剂,以及多用途防腐制剂,这些制剂包含药学上可接受的制剂中的至少一种抗IL-23抗体。防腐制剂包括至少一种已知

的防腐剂或任选地选自由以下项组成的组:至少一种溶于含水稀释剂的苯酚、间甲酚、对甲酚、邻甲酚、氯甲酚、苄醇、亚硝酸苯汞、苯氧基乙醇、甲醛、氯代丁醇、氯化镁(例如六水合物)、烷基苯甲酸酯(甲基、乙基、丙基、丁基等)、苯扎氯铵、苄索氯铵、脱氢乙酸钠和硫柳汞或它们的混合物。可以使用如本领域中已知的任何合适的浓度或混合物,例如0.001%至5%或其中的任何范围或值,诸如但不限于:0.001、0.003、0.005、0.009、0.01、0.02、0.03、0.05、0.09、0.1、0.2、0.3、0.4、0.5、0.6、0.7、0.8、0.9、1.0、1.1、1.2、1.3、1.4、1.5、1.6、1.7、1.8、1.9、2.0、2.1、2.2、2.3、2.4、2.5、2.6、2.7、2.8、2.9、3.0、3.1、3.2、3.3、3.4、3.5、3.6、3.7、3.8、3.9、4.0、4.3、4.5、4.6、4.7、4.8、4.9或其中的任何范围或值。非限制性示例包括:无防腐剂、0.1%至2%间甲酚(例如0.2%、0.3%、0.4%、0.5%、0.9%、1.0%)、0.1%至3%苄醇(例如0.5%、0.9%、1.1%、1.5%、1.9%、2.0%、2.5%)、0.001%至0.5%硫柳汞(例如0.005%、0.01%)、0.001%至2.0%苯酚(例如0.05%、0.25%、0.28%、0.5%、0.9%、1.0%)、0.0005%至1.0%对羟基苯甲酸烷基酯(例如0.00075%、0.0009%、0.001%、0.002%、0.005%、0.0075%、0.009%、0.01%、0.02%、0.05%、0.075%、0.09%、0.1%、0.2%、0.3%、0.5%、0.75%、0.9%、1.0%)等。

[0186] 如上文所指出的,本发明的方法使用包括包装材料和至少一个小瓶的制品,该至少一个小瓶包含至少一种抗IL-23特异性抗体与规定的缓冲剂和/或防腐剂的溶液(任选地溶于水性稀释剂中),其中所述包装材料包括标签,该标签指示这种溶液可以在1小时、2小时、3小时、4小时、5小时、6小时、9小时、12小时、18小时、20小时、24小时、30小时、36小时、40小时、48小时、54小时、60小时、66小时、72小时或更长的时段内保存。本发明还使用包括包装材料、第一小瓶和第二小瓶的制品,其中第一小瓶包含冻干的抗IL-23特异性抗体,第二小瓶包含规定的缓冲剂或防腐剂的水性稀释剂,其中所述包装材料包括标签,该标签指导患者在水性稀释剂中复溶抗IL-23特异性抗体,以形成可以在24小时或更长的时段内保存的溶液。

[0187] 根据本发明使用的抗IL-23特异性抗体可以通过重组手段制备,包括从哺乳动物细胞或转基因制剂制备,或者可以从其他生物来源纯化,如本文所述或如本领域中已知的。

[0188] 抗IL-23特异性抗体的范围包括复溶后产生的量,如果在湿润/干燥系统中,则为约1.0μg/ml至约1000mg/ml的浓度,但是更低和更高的浓度也是可行的,并且取决于预期的递送媒介物,例如,溶液制剂将不同于经皮贴剂,肺、经粘膜或者渗透或微量泵方法。

[0189] 优选地,水性稀释剂还任选地包含药学上可接受的防腐剂。优选的防腐剂包括选自由以下项组成的组的那些防腐剂:苯酚、间甲酚、对甲酚、邻甲酚、氯甲酚、苄醇、对羟基苯甲酸烷基酯(甲基酯、乙基酯、丙基酯、丁基酯等)、苯扎氯铵、苄索氯铵、脱氢乙酸钠和硫柳汞或它们的混合物。在制剂中使用的防腐剂的浓度是足以产生抗微生物作用的浓度。该浓度取决于所选防腐剂且容易由技术人员确定。

[0190] 其它赋形剂例如等渗剂、缓冲剂、抗氧化剂和防腐增强剂可任选且优选地添加到稀释剂中。等渗剂诸如甘油常常以已知的浓度使用。优选地添加生理学耐受的缓冲剂以提供改善的pH控制。制剂可以覆盖宽的pH范围,诸如约pH 4至约pH 10,优选的范围是约pH 5至约pH 9,最优选的范围是约6.0至约8.0。优选地本发明的制剂具有介于约6.8和约7.8之间的pH。优选的缓冲剂包括磷酸盐缓冲剂,最优选地磷酸钠,特别是磷酸盐缓冲盐水(PBS)。

[0191] 其他的添加剂,诸如药学上可接受的增溶剂,如Tween 20(聚氧乙烯(20)脱水山梨

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

[0192] 该制剂可通过这样一种方法来制备,该方法包括将至少一种抗IL-23特异性抗体和防腐剂在水性稀释剂中混合,这些防腐剂选自由以下项组成的组:苯酚、间甲酚、对甲酚、邻甲酚、氯甲酚、苄醇、对羟基苯甲酸烷基酯(甲基酯、乙基酯、丙基酯、丁基酯等)、苯扎氯铵,氯化苄乙氧铵、脱氢醋酸钠和硫柳汞或它们的混合物。使用常规的溶解和混合程序将所述至少一种抗IL-23特异性抗体和防腐剂在水性稀释剂中混合。为了制备合适的制剂,例如,将缓冲液中的测定量的至少一种抗IL-23特异性抗体与所需的防腐剂在缓冲液中以足以提供所需浓度的蛋白质和防腐剂的量组合。该方法的变型形式会是本领域普通技术人员认识到的。例如,成分添加的顺序、是否使用附加添加剂、制剂制备时的温度和pH都是可以为所用的施用浓度和方式进行最优化的因素。

[0193] 这些制剂可以作为澄清溶液或作为双小瓶提供给患者,所述双小瓶包括一小瓶冻干的抗IL-23特异性抗体,该抗体用第二小瓶进行复溶,该第二小瓶在水性稀释剂中含有水、防腐剂和/或赋形剂,优选地为磷酸盐缓冲剂和/或盐水和选择的盐。单个溶液小瓶或需要重构的双小瓶都可以多次再使用,并且可以满足患者治疗的单个或多个周期,并且因此可以提供比目前可用的治疗方案更方便的治疗方案。

[0194] 本发明制品可用于从立即到二十四小时或更长的时间里进行施用。因此,本发明受权利要求书保护的制品提供了对于患者而言明显的优点。本发明的制剂可以任选地安全地储存于约2℃至约40℃的温度下,并且在长的时间内保持蛋白质的生物活性,从而允许包装标签指示溶液可在6、12、18、24、36、48、72或96小时或更长的时间段内保持和/或使用。如果使用防腐稀释剂,则此类标签可包括长达1-12个月、半年、一年半和/或两年的使用期。

[0195] 抗IL-23特异性抗体的溶液可以通过包括将至少一种抗体在水性稀释剂中混合的方法来制备。混合是使用常规溶解和混合程序来进行。为了制备合适的稀释液,例如,将水或缓冲液中的测定量的至少一种抗体以一定量合并,所述量足以提供蛋白质和任选的防腐剂或缓冲剂成所需的浓度。该方法的变型形式会是本领域普通技术人员认识到的。例如,成分添加的顺序、是否使用附加添加剂、制剂制备时的温度和pH都是可以为所用的施用浓度和方式进行最优化的因素。

[0196] 受权利要求书保护的产品可以作为澄清溶液或作为双小瓶提供给患者,这些双小瓶包括一小瓶冻干的至少一种抗IL-23特异性抗体,该抗体用装有水性稀释剂的第二小瓶进行复溶。单个溶液小瓶或需要重构的双小瓶都可以多次再使用,并且可以满足患者治疗的单个或多个周期,并且因此提供比目前可用的治疗方案更方便的治疗方案。

[0197] 受权利要求书保护的产品可以通过向药房、门诊或其他此类机构和单位提供澄清溶液或双小瓶来间接地提供给患者,这些双小瓶包括一小瓶冻干的至少一种抗IL-23特异性抗体,该抗体用装有水性稀释剂的第二小瓶进行复溶。在这种情况下澄清溶液剂的容积尺寸可以最多为一升或甚至更大,从而提供大的贮存库,从中可以一次或多次取出较小部

分的至少一种抗体溶液用于转移到较小的小瓶中,且通过药房或门诊提供给它们的顾客和/或患者。

[0198] 公认的包括单小瓶系统的装置包括用于递送溶液的笔式注射器装置,诸如BD笔、BD Autojector®、Humaject®、NovoPen®、B-D®Pen、AutoPen®和OptiPen®、GenotropinPen®、Genotronorm Pen®、Humatro Pen®、Reco-Pen®、Roferon Pen®、Biojector®、Iject®、J-tip Needle-Free Injector®、Intraject®、Medi-Ject®、Smartject®,例如,由Becton Dickensen(Franklin Lakes,NJ,www.bectondickenson.com)、Disetronic(Burgdorf,Switzerland,www.disetronic.com;Bioject,Portland,Oregon(www.bioject.com);National Medical Products,Weston Medical(Peterborough,UK,www.weston-medical.com)、Medi-Ject Corp(Minneapolis,MN,www.mediject.com)制造或开发的,以及类似的合适装置。公认的包括双小瓶系统的装置包括那些用于在筒中将经冻干的药物进行重构的笔式注射器系统,而该筒用于递送该重构溶液,诸如HumatroPen®。其它合适的装置的示例包括预填充注射器、自动注射器、无针注射器和无针IV输注器。

[0199] 这些产品可以包括包装材料。包装材料除了提供管理机构要求的信息之外,还提供本产品可得以使用的条件。对于双小瓶、湿润/干燥产品,本发明的包装材料向患者提供说明书:在适用时,在水性稀释剂中重构至少一种抗IL-23抗体以形成溶液,并在2小时至24小时或更长时间段内使用溶液。对于单个小瓶、溶液产品、预填充注射器或自动注射器,标签表明这种溶液可以在2小时至24小时或更长时间内使用。产品可用于人药物产品用途。

[0200] 本发明的方法中使用的制剂可通过以下方法制备:该方法包括将抗IL-23抗体和所选缓冲剂混合,所选缓冲剂优选为含有盐水或所选盐的磷酸缓冲液。用常规溶解和混合程序将抗IL-23抗体和缓冲液混合在水性稀释剂中。例如,为了制备合适的制剂,将水或缓冲液中的测定量的至少一种抗体与所需缓冲剂在一定量的水中混合,所述量足以提供所述蛋白质和缓冲剂成所需浓度。该方法的变型形式会是本领域普通技术人员认识到的。例如,成分添加的顺序、是否使用附加添加剂、制剂制备时的温度和pH都是可以为所用的施用浓度和方式进行最优化的因素。

[0201] 本发明的方法提供了药物组合物,这些药物组合物包括对于向人或动物患者施用有用和可接受的各种制剂。使用“标准状态”的水作为稀释剂和本领域普通技术人员熟知的常规方法制备这样的药物组合物。例如,可以首先提供缓冲组分(诸如组氨酸和组氨酸单盐酸盐水合物),之后在“标准状态”下添加适当的非最终体积的水稀释剂、蔗糖和聚山梨醇酯80。然后可以添加分离的抗体。最后,使用水作为稀释剂,在“标准状态”条件下将药物组合物的体积调节至所需的最终体积。本领域技术人员将认识到许多适用于制备药物组合物的其它方法。

[0202] 这些药物组合物可以为水性溶液或悬浮液,其在“标准状态”下包含每单位水体积指定质量的每种成分或具有指定pH。如本文所用,术语“标准状态”是指25℃+/-2℃的温度和1大气压的压力。术语“标准状态”在本领域中不是用于表示单个本领域公认的温度或压力,但是相反是参考状态,其指定用于描述在参考“标准状态”条件下具有特定组成的溶液

或悬浮液的温度和压力。这是因为溶液的体积部分为温度和压力的函数。本领域技术人员将认识到,与本文公开的那些相当的药物组合物可以在其它温度和压力下生产。应该在上述确定的“标准状态”条件(例如25℃+/-2℃和1个大气压的压力)下,测定此类药物组合物是否与这里公开的那些药物组合物相同。

[0203] 重要的是,此类药物组合物可以含有每单位体积的药物组合物“约”一定值(例如“约0.53mg L-组氨酸”)的组分质量或具有约一定值的pH值。如果在分离的抗体存在于药物组合物中的同时或在从药物组合物中除去分离的抗体之后(例如,通过稀释),药物组合物中存在的分离的抗体能够结合肽链,,则药物组合物中存在的组分质量或pH值为“约”给定的数值。换句话说,当将分离的抗体置于药物组合物中之后分离的抗体的结合活性维持并且可检测时,诸如组分质量值或pH值的值为“约”给定的数值。

[0204] 进行竞争结合分析以确定IL-23特异性mAb是否与相似的或不同的表位结合和/或彼此竞争。将Abs单独涂覆在ELISA板上。添加竞争mAb,之后添加生物素化的hrIL-23。对于阳性对照,可以使用相同mAb来涂布作为竞争性mAb(“自我竞争”)。使用链霉抗生物素蛋白检测IL-23结合。这些结果证明mAb是否识别IL-23上的相似或部分重叠的表位。

[0205] 在药物组合物的一个实施方案中,分离的抗体浓度为每毫升药物组合物约77mg至约104mg。在药物组合物的另一实施方案中,pH为约5.5至约6.5。

[0206] 可以将稳定或防腐的制剂以澄清溶液或双小瓶的形式提供给患者,这些双小瓶包括一小瓶冻干的至少一种抗IL-23抗体,该抗体用容纳水性稀释剂中的防腐剂或缓冲剂和赋形剂的第二小瓶进行重构。单个溶液小瓶或需要重构的双小瓶都可以多次再使用,并且可以满足患者治疗的单个或多个周期,并且因此提供比目前可用的治疗方案更方便的治疗方案。

[0207] 其他使抗IL-23抗体稳定的制剂或方法可以产生除包含该抗体的冻干粉末的澄清溶液之外的其他溶液。在非澄清溶液中包括含有颗粒悬浮液的制剂,所述颗粒是含有抗IL-23抗体的组合物,该组合物具有可变尺寸的结构并且各自称为微球体、微粒、纳米颗粒、纳米球体或脂质体。通过使包含活性剂和聚合物的水相与非水相接触,然后蒸发非水相以使颗粒从水相中聚结,可形成此类包含活性剂的相对均匀、基本上球形的颗粒制剂,如美国专利4,589,330教导的。多孔微粒可使用包含分散于连续溶剂中的活性剂和聚合物的第一相,并通过冷冻干燥或稀释-提取-沉淀从悬浮液中移除所述溶剂来制备,如美国专利4,818,542教导的。用于此类制备的优选聚合物为天然或合成的共聚物或聚合物,这些天然或合成的共聚物或聚合物选自由以下项组成的组:明胶琼脂、淀粉、阿拉伯半乳聚糖、白蛋白、胶原、聚乙醇酸、聚乳酸、乙交酯-L(-)丙交酯、聚(ε-己内酯)、聚(ε-己内酯-CO-乳酸)、聚(ε-己内酯-CO-乙醇酸)、聚(β-羟基丁酸)、聚环氧乙烷、聚乙烯、聚(2-氰基丙烯酸烷基酯)、聚(甲基丙烯酸羟乙酯)、聚酰胺、聚(氨基酸)、聚(2-羟乙基DL-天冬酰胺)、聚(酯脲)、聚(L-苯丙氨酸/乙二醇/1,6-二异氰酸根合己烷)和聚(甲基丙烯酸甲酯)。特别优选的聚合物为聚酯,诸如聚乙醇酸、聚乳酸、乙交酯-L(-)丙交酯、聚(ε-己内酯)、聚(ε-己内酯-CO-乳酸)和聚(ε-己内酯-CO-乙醇酸)。可用于溶解聚合物和/或活性物的溶剂包括:水、六氟异丙醇、二氯甲烷、四氢呋喃、己烷、苯或六氟丙酮倍半水合物。将含有活性物质的相用第二相分散的方法可以包括施加压力迫使所述第一相穿过喷嘴中的孔口而实现小滴形成。

[0208] 干粉制剂可以由除冻干之外的方法产生,诸如通过喷雾干燥或借助蒸发的溶剂提

取,或者通过结晶组合物的沉淀,之后进行一个或多个步骤以除去水性或非水性溶剂。喷雾干燥的抗体制品的制备在美国专利6,019,968中有所教导。基于抗体的干粉组合物可以通过在提供可吸入干粉的条件下喷雾干燥抗体和任选的赋形剂在溶剂中的溶液或浆液来制备。溶剂可以包括可以易于干燥的极性化合物,诸如水和乙醇。可以通过在不存在氧的情况下进行喷雾干燥程序,诸如在氮气层下或通过使用氮作为干燥气体进行喷雾干燥程序,而使抗体的稳定性得到增强。另一种相对干燥的制剂为分散在悬浮介质中的多个穿孔微结构的分散体,所述悬浮介质通常包含氢氟烷推进剂,如WO9916419教导的。可以使用定量吸入器将稳定化的分散体施用于患者的肺。可用于喷雾干燥药物的商业制备中的设备由Buchi Ltd.或Niro Corp制造。

[0209] 在本文所述的稳定或防腐的制剂或溶液中的抗IL-23抗体可根据本发明经由多种递送方法施用给患者,这些递送方法包括SC或IM注射;经皮、肺部、经粘膜、植入物、渗透泵、药液筒、微型泵或其它技术人员知道的工具,如本领域众中熟知的。

[0210] 治疗应用

[0211] 在一个总的方面,本申请提供了使用本发明的至少一种IL-23抗体来调节或治疗如本领域中已知或如本文所述的细胞、组织、器官、动物或患者中的银屑病关节炎的方法,例如将治疗有效量的IL-23特异性抗体施用给该细胞、组织、器官、动物或患者,或使该细胞、组织、器官、动物或患者与该治疗有效量的IL-23特异性抗体接触。

[0212] 本发明的任何方法都可包括将包含抗IL-23抗体的有效量的组合物或药物组合物施用给需要此类调节、治疗或疗法的细胞、组织、器官、动物或患者。这种方法可以任选地还包括用于治疗此类疾病或障碍的共同施用或联合疗法,其中施用所述至少一种抗IL-23抗体、其指定的部分或变体还包括在这之前、与此同时和/或在这之后施用至少一种选自以下的药剂:至少一种TNF拮抗剂(例如但不限于TNF化学拮抗剂或蛋白质拮抗剂、TNF单克隆或多克隆抗体或片段、可溶性TNF受体(例如p55、p70或p85)或其片段、融合多肽,或者小分子TNF拮抗剂例如TNF结合蛋白I或II(TBP-1或TBP-II)、奈瑞莫单抗、英夫利昔单抗、依那西普(Enbrel™)、阿达木单抗(Humira™)、CDP-571、CDP-870、阿非莫单抗、来那西普等)、抗风湿药物(例如甲氨蝶呤、金诺芬、硫代葡萄糖金、硫唑嘌呤、硫代苹果酸金钠、硫酸羟氯喹、来氟米特、柳氮磺吡啶)、肌肉放松剂、麻醉剂(narcotic)、非甾类抗炎药物(NSAID)、止痛药、麻醉剂(anesthetic)、镇静剂、局部麻醉剂、神经肌肉阻断剂、抗微生物剂(例如氨基糖苷、抗真菌剂、抗寄生虫剂、抗病毒、碳青霉烯类、头孢菌素、氟喹诺酮、大环内酯、青霉素、磺胺药物、四环素、别的抗微生物剂)、抗银屑病剂、皮质类固醇、合成代谢类固醇、糖尿病相关药剂、矿物质、营养剂、甲状腺剂、维生素、钙相关激素、止泻剂、镇咳剂、止吐剂、抗溃疡剂、轻泻剂、抗凝剂、促红细胞生成素(例如红细胞生成素α)、非格司亭(例如G-CSF、Neupogen)、沙格司亭(GM-CSF、Leukine)、免疫接种剂、免疫球蛋白、免疫抑制剂(例如巴利昔单抗、环孢霉素、达克珠单抗)、生长激素、激素替代药物、雌激素受体调节剂、散瞳剂、睫状肌麻痹剂、烷基化剂、抗代谢物、有丝分裂抑制剂、放射性药物、抗抑郁药、抗躁狂剂、抗精神病药物、抗焦虑药物、催眠剂、拟交感神经药物、兴奋剂、多奈哌齐、他克林、哮喘药物、β激动剂、吸入类固醇、白三烯抑制剂、甲基黄嘌呤、色甘酸、肾上腺素或类似物、阿法链道酶(Pulmozyme)、细胞因子或细胞因子拮抗剂。合适的剂量是本领域中熟知的。参见例如Wells等人编辑,“Pharmacotherapy Handbook”,第2版,Appleton and Lange,Stamford,CT(2000);“PDR

Pharmacopoeia,Tarascon Pocket Pharmacopoeia 2000”,豪华版,Tarascon Publishing,Loma Linda,CA(2000);“Nursing 2001Handbook of Drugs,第21版”,Springhouse Corp.,Springhouse,PA,2001;“Health Professional's Drug Guide 2001”,Shannon,Wilson,Stang编辑,Prentice-Hall,Inc,Upper Saddle River,NJ,这些参考文献中的每一篇参考文献均以引用方式全文并入本文。

[0213] 医疗性治疗

[0214] 通常,银屑病关节炎的治疗是通过施用有效量或剂量的抗IL-23抗体组合物来实现的,取决于组合物中含有的活性剂的比活性,这些组合物总计范围为平均每剂量每千克患者至少约0.01毫克至500毫克的抗IL-23抗体,优选地至少约0.1毫克至100毫克抗体/千克患者/单次或多次施用。另选地,有效血清浓度可包括0.1μg/ml至5000μg/ml血清浓度/单次或多次施用。合适的剂量是医学从业者已知的,当然要取决于具体疾病状态、待施用组合物的比活性,以及经历治疗的具体患者。在一些情况下,为了实现所需治疗量,可能有必要提供重复施用,即重复单独施用特定的监控剂量或计量剂量,其中单独施用可以重复直至实现所需日剂量或效果。

[0215] 优选的剂量可以任选地包括0.1、0.2、0.3、0.4、0.5、0.6、0.7、0.8、0.9、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34、35、36、37、38、39、40、41、42、43、44、45、46、47、48、49、50、51、52、53、54、55、56、57、58、59、60、62、63、64、65、66、67、68、69、70、71、72、73、74、75、76、77、78、79、80、81、82、83、84、85、86、87、88、89、90、91、92、93、94、95、96、97、98、99和/或100至500mg/kg/施用,或者它们的任何范围、数值或分数,或者用于实现以下血清浓度:0.1、0.5、0.9、1.0、1.1、1.2、1.5、1.9、2.0、2.5、2.9、3.0、3.5、3.9、4.0、4.5、4.9、5.0、5.5、5.9、6.0、6.5、6.9、7.0、7.5、7.9、8.0、8.5、8.9、9.0、9.5、9.9、10、10.5、10.9、11、11.5、11.9、20、12.5、12.9、13.0、13.5、13.9、14.0、14.5、4.9、5.0、5.5、5.9、6.0、6.5、6.9、7.0、7.5、7.9、8.0、8.5、8.9、9.0、9.5、9.9、10、10.5、10.9、11、11.5、11.9、12、12.5、12.9、13.0、13.5、13.9、14、14.5、15、15.5、15.9、16、16.5、16.9、17、17.5、17.9、18、18.5、18.9、19、19.5、19.9、20、20.5、20.9、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、35、40、45、50、55、60、65、70、75、80、85、90、96、100、200、300、400、500、600、700、800、900、1000、1500、2000、2500、3000、3500、4000、4500和/或5000μg/ml血清浓度/单次或多次施用,或者它们的任何范围、数值或分数。

[0216] 另选地,施用的剂量可根据已知的因素而变化,诸如特定试剂的药效特性及其施用方式和途径;接受者的年龄、健康和体重;症状的性质和程度、同时治疗的种类、治疗的频率以及期望的效果。通常活性成分的剂量可以是约0.1至100毫克/千克体重。通常,每次施用或以缓释形式施用0.1毫克/千克至50毫克/千克,优选地0.1毫克/千克至10毫克/千克,能够有效地获得期望的结果。

[0217] 作为一个非限制性示例,人或动物的治疗可以在第1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34、35、36、37、38、39或40天中的至少一天,或者另选地或除此之外,在第1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34、35、36、37、38、39、40、41、42、43、44、45、46、47、48、49、50、51或52周中的至少一周,或者另选地或除此之外,在第1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19或20年中的至少一年,

或它们的任何组合,使用单次、输注或重复给药,作为0.1mg/kg至100mg/kg的一次或定期给药的至少一种本发明抗体提供,诸如0.5、0.9、1.0、1.1、1.5、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、40、45、50、60、70、80、90或100mg/kg。

[0218] 适合于内部施用的剂型(组合物)通常每单位或容器包含约0.001毫克至约500毫克的活性成分。在这些药物组合物中,基于组合物总重量,活性成分一般会以约0.5重量%至99.999重量%的量存在。

[0219] 对于肠胃外施用,抗体可以配制成溶液剂、混悬剂、乳剂、颗粒剂、粉剂或冻干粉剂,它们与药学上可接受的肠胃外用的介质联合或分开提供。此类介质的示例是水、盐水、林格溶液、葡萄糖溶液和1%至10%的人血清白蛋白。也可以使用脂质体和非水性介质,诸如固定油。介质或冻干粉剂可含有维持等渗性(例如氯化钠、甘露糖醇)和化学稳定性(例如缓冲剂和防腐剂)的添加剂。可通过已知的或合适的技术对制剂进行灭菌。

[0220] 合适的药用载体在Remington's Pharmaceutical Sciences,A.Osol的最近版本(该领域的标准参考文本)中有描述。

[0221] 替代性的施用

[0222] 许多已知和开发的模式根据本发明可用于施用药物有效量的抗IL-23抗体。尽管在下文描述中使用的是经肺施用,但其他施用方式也可根据本发明使用,得到合适的结果。本发明的IL-23特异性抗体可使用适用于通过吸入方式或本文所述或本领域中已知的其他方式施用的多种装置和方法中的任一种装置和方法,在载体中作为溶液剂、乳剂、胶体或混悬剂递送或作为干粉剂递送。

[0223] 肠胃外用制剂及施用

[0224] 用于肠胃外施用的制剂可含有作为普通赋形剂的无菌水或盐水、聚亚烷基二醇诸如聚乙二醇、植物来源的油、氢化萘等。注射用水性或油性混悬剂可通过使用适当的乳化剂或湿润剂和悬浮剂根据已知方法来制备。注射用药剂可以为无毒的、非经口施用的稀释剂,诸如溶于溶剂的水溶液剂、无菌注射液或混悬剂。作为可用的介质或溶剂,允许使用水、林格氏溶液、等渗盐水等;作为普通溶剂或悬浮溶剂,可以使用无菌不挥发油。为了这些目的,可以使用任何种类的不挥发性油和脂肪酸,包括天然的或合成的或半合成的脂肪油或脂肪酸;天然的或合成的或半合成的甘油单酯或甘油二酯或甘油三酯。胃肠外施用是本领域中已知的,包括但不限于常规形式的注射、如美国专利5,851,198中所述的气压式无针注射装置和如美国专利5,839,446中所述的激光穿孔器装置,这些文献以引用方式全文并入本文。

[0225] 另选的递送

[0226] 本发明还涉及通过以下方式施用抗IL-23抗体:肠胃外、皮下、肌内、静脉内、关节内、支气管内、腹内、囊内、软骨内、腔内、体腔内、小脑内、脑室内、结肠内、颈内、胃内、肝内、心肌内、骨内、骨盆内、心包内、腹膜内、胸膜内、前列腺内、肺内、直肠内、肾内、视网膜内、脊柱内、滑膜内、胸内、子宫内、膀胱内、病灶内、快速浓注、阴道、直肠、口腔、舌下、鼻内或透皮方式。可制备抗IL-23抗体组合物以用于肠胃外(皮下、肌内或静脉内)或任何其他施用,特别是以液体溶液或悬浮液的形式;用于阴道或直肠施用,特别是半固体形态,诸如但不限于乳膏和栓剂;用于口腔或舌下施用,诸如但不限于片剂或胶囊剂形式;或鼻内,诸如但不限于粉末、滴鼻剂或气溶胶或某些药剂的形式;或透皮,诸如不限于凝胶、软膏、乳液、悬浮液

或贴剂递送系统,该贴剂递送系统含有化学增强剂如二甲基亚砜以改变皮肤结构或增加透皮贴剂中的药物浓度(Junginger等人,“Drug Permeation Enhancement”,Hsieh,D.S.编辑,第59-90页,(Marcel Dekker,Inc.New York 1994,以引用方式全文并入本文中),或含有氧化剂,其使得包含蛋白质和肽的制剂能够应用于皮肤上(WO 98/53847),或应用电场以产生瞬间转运途径,例如电穿孔,或增加带电药物通过皮肤的运动性,例如离子电渗疗法,或应用超声,例如透皮吸收超声波(美国专利4,309,989和4,767,402)(上述出版物和专利以引用方式全文并入本文)。

[0227] 已总体地描述了本发明,通过参考下面的实施例将更容易理解本发明,这些实施例仅以示例的方式给出并且无意于作为限制。通过以下非限制性实施例说明本发明的进一步细节。说明书中所有引文的公开内容以引用方式明确地并入本文。

[0228] 实施方案

[0229] 实施方案1是一种治疗有需要的受试者的银屑病关节炎(PsA)的方法,所述方法包括向所述受试者皮下施用包含安全且有效量的抗IL-23抗体和药学上可接受的载体的药物组合物,其中所述药物组合物每4(四)周施用一次(q4w)或每8周施用一次(q8w)。

[0230] 实施方案1a是根据实施方案1所述的方法,其中所述抗IL-23抗体包含重链可变区和轻链可变区,所述重链可变区包含SEQ ID NO:1的互补决定区重链1(CDRH1)氨基酸序列、SEQ ID NO:2的CDRH2和SEQ ID NO:3的CDRH3;并且所述轻链可变区包含SEQ ID NO:4的互补决定区轻链1(CDRL1)氨基酸序列、SEQ ID NO:5的CDRL2和SEQ ID NO:6的CDRL3。

[0231] 实施方案1b是根据实施方案1所述的方法,其中所述抗体包含SEQ ID NO:7的氨基酸序列的重链可变区和SEQ ID NO:8的氨基酸序列的轻链可变区。

[0232] 实施方案2是根据实施方案1至1c中任一项所述的方法,其中所述抗体以每次施用25mg至200mg的总剂量,诸如每次施用25mg、50mg、75mg、100mg、125mg、150mg、175mg和200mg,或其间的任何剂量施用。

[0233] 实施方案2a是根据实施方案2所述的方法,其中所述总剂量为每次施用约50mg至约150mg。

[0234] 实施方案2b是根据实施方案2所述的方法,其中所述总剂量为每次施用约100mg。

[0235] 实施方案3是根据实施方案1至2b中任一项所述的方法,其中所述受试者对PsA的标准疗法的应答不足。

[0236] 实施方案3a是根据实施方案3所述的方法,其中所述标准疗法是选自由以下项组成的组的至少一种:非生物性疾病缓解抗风湿药物(DMARD)、口服皮质类固醇、阿普斯特、非甾体抗炎药(NSAID)。

[0237] 实施方案3b是根据实施方案3所述的方法,其中所述标准疗法是选自由以下项组成的组的DMARD:以≤25mg/周向所述受试者施用氨甲喋呤(MTX)、以≤3g/天向所述受试者施用柳氮磺胺吡啶(SSZ)、以≤400mg/天向所述受试者施用羟氯喹(HCQ)或以≤20mg/天向所述受试者施用来氟米特(LEF)。

[0238] 实施方案3c是根据实施方案3所述的方法,其中所述标准疗法是以等效于≤10mg/天泼尼松的量向所述受试者施用口服皮质类固醇。

[0239] 实施方案3d是根据实施方案3所述的方法,其中所述标准疗法是以监管机构批准的销售剂量向所述受试者施用NSAID或其他镇痛剂。

[0240] 实施方案3e是根据实施方案3所述的方法,其中所述标准疗法是以监管机构批准的销售剂量向所述受试者施用阿普斯特。

[0241] 实施方案3f是根据实施方案3至3e中任一项所述的方法,其中所述受试者是未用过生物治疗的。

[0242] 实施方案3g是根据实施方案3至3e中任一项所述的方法,其中所述受试者先前已接受至少一次针对PsA的生物治疗。

[0243] 实施方案3h是根据实施方案3g所述的方法,其中所述受试者对所述至少一种生物治疗的应答不足。

[0244] 实施方案3i是根据实施方案3g或实施方案3h所述的方法,其中所述生物治疗选自由以下项组成的组:古塞库单抗、优特克单抗、苏金单抗(AIN457)、抗肿瘤坏死因子α(TNFα)剂(诸如阿达木单抗(adalimumab)、依那西普(etanercept)、英夫利昔单抗(infliximab)、皮下[SC]或静脉[IV]用戈利木单抗(golimumab)、培赛利珠单抗(certolizumab pegol)或它们各自的生物类似物)、替瑞奇珠单抗(tildrakizumab)(MK3222)、依奇珠单抗(ixekizumab)(LY2439821)、柏达鲁单抗(brodalumab)(AMG827)、利生奇珠单抗(risankizumab)(BI-655066)或用于PsA或银屑病的其他研究生物治疗。

[0245] 实施方案3j是根据实施方案3i所述的方法,其中所述受试者是对抗肿瘤坏死因子α(TNFα)治疗的无应答者。

[0246] 实施方案3k是根据实施方案1至3j中任一项所述的方法,其中所述受试者在所述治疗之前具有至少3%体表面积(BSA)的斑块型银屑病。

[0247] 实施方案3l是根据实施方案1至3j中任一项所述的方法,其中所述受试者在所述治疗之前具有≥2cm直径的至少一个银屑病斑块或与银屑病相符的趾甲变化或有记载的斑块型银屑病史。

[0248] 实施方案3m是根据实施方案1至3l中任一项所述的方法,所述方法任选地还包括向所述受试者施用针对PsA的标准疗法。

[0249] 实施方案3n是根据实施方案1至3l中任一项所述的方法,所述方法任选地还包括向所述受试者施用针对PsA的生物治疗。

[0250] 实施方案4是根据实施方案1至3n中任一项所述的方法,其中所述受试者是对用所述抗体治疗的应答者并且被鉴定为在疾病活动性方面具有统计学上显著的改善,其中疾病活动性通过选自由以下项组成的组的一个或多个标准来确定:美国风湿病学会核心组疾病指数的20%改善(ACR20)、美国风湿病学会核心组疾病指数的50%改善(ACR50)、美国风湿病学会核心组疾病指数的70%改善(ACR70)、健康评估问卷残疾指数(HAQ-DI)、研究者的整体评估(IGA)、疾病活动性评分28(DAS28)C-反应蛋白(CRP)、肌腱端炎的消退、趾炎的消退、利兹肌腱端炎指数(LEI)、趾炎评估评分、心理和身体成分汇总(MCS和PCS)中的短期健康调查(SF-36)、最低疾病活动性(MDA)的实现和极低疾病活动性(VLDA)的实现。

[0251] 实施方案4a是根据实施方案4所述的方法,其中所述改善是在初始治疗后16周、20周、24周、28周、52周、100周或112周或其间的任何时间测量的。

[0252] 实施方案4b是根据实施方案4-4a中任一项所述的方法,其中所述改善是在初始治疗后16周测量的。

[0253] 实施方案4c是根据实施方案4-4a中任一项所述的方法,其中所述改善是在初始治

疗后24周测量的。

[0254] 实施方案4d是根据实施方案4-4a中任一项所述的方法,其中所述改善是在初始治疗后52周测量的。

[0255] 实施方案4e是根据实施方案4-4a中任一项所述的方法,其中所述改善是在初始治疗后100周测量的。

[0256] 实施方案5是根据实施方案4-4e中任一项所述的方法,其中所述受试者是对用所述抗体治疗的应答者并且被鉴定为在疾病活动性方面具有统计学上显著的改善,如到用所述抗体治疗第24周时通过美国风湿病学会核心组疾病指数的20%改善(ACR20)所确定的。

[0257] 实施方案5a是根据实施方案4-4e中任一项所述的方法,其中所述受试者是对用所述抗体治疗的应答者并且被鉴定为在疾病活动性方面具有统计学上显著的改善,如到用所述抗体治疗第16周时通过美国风湿病学会核心组疾病指数的20%改善(ACR20)所确定的。

[0258] 实施方案5b是根据实施方案4-4e中任一项所述的方法,其中所述受试者是对用所述抗体治疗的应答者并且被鉴定为在疾病活动性方面具有统计学上显著的改善,如到用所述抗体治疗第24周时通过美国风湿病学会核心组疾病指数的50%改善(ACR50)所确定的。

[0259] 实施方案5c是根据实施方案4-4e中任一项所述的方法,其中所述受试者是对用所述抗体治疗的应答者并且被鉴定为在疾病活动性方面具有统计学上显著的改善,如到用所述抗体治疗第16周时通过美国风湿病学会核心组疾病指数的50%改善(ACR50)所确定的。

[0260] 实施方案5d是根据实施方案4-4e中任一项所述的方法,其中所述受试者是对用所述抗体治疗的应答者并且被鉴定为在疾病活动性方面具有统计学上显著的改善,如到用所述抗体治疗第24周时通过美国风湿病学会核心组疾病指数的70%改善(ACR70)所确定的。

[0261] 实施方案5e是根据实施方案4-4e中任一项所述的方法,其中所述受试者是对用所述抗体治疗的应答者并且被鉴定为在疾病活动性方面具有统计学上显著的改善,如到用所述抗体治疗第24周时通过健康评估问卷残疾指数(HAQ-DI)所确定的。

[0262] 实施方案5f是根据实施方案4-4e中任一项所述的方法,其中所述受试者是对用所述抗体治疗的应答者并且被鉴定为在疾病活动性方面具有统计学上显著的改善,如到用所述抗体治疗第24周时通过疾病活动性评分28(DAS28)C-反应蛋白(CRP)所确定的。

[0263] 实施方案5g是根据实施方案4-4e中任一项所述的方法中,其中所述受试者是对用所述抗体治疗的应答者并且被鉴定为到用所述抗体治疗第24周时实现研究者的整体评估(IGA)为0(清除)或1(最低)和/或从基线≥2级的IGA降低,其中在所述基线处所述受试者具有>=3% BSA的BSA银屑病累及并且具有>=2的IGA评分。

[0264] 实施方案5h是根据实施方案4-4e中任一项所述的方法,其中所述受试者是对用所述抗体治疗的应答者并且被鉴定为在疾病活动性方面具有统计学上显著的改善,如到用所述抗体治疗第24周时通过肌腱端炎的消退所确定的。

[0265] 实施方案5i是根据实施方案4-4e中任一项所述的方法,其中所述受试者是对用所述抗体治疗的应答者并且被鉴定为在疾病活动性方面具有统计学上显著的改善,如到用所述抗体治疗第24周时通过趾炎的消退所确定的。

[0266] 实施方案5j是根据实施方案4-4e中任一项所述的方法,其中所述受试者是对用所述抗体治疗的应答者并且被鉴定为在疾病活动性方面具有统计学上显著的改善,如到用所述抗体治疗第24周时通过利兹肌腱端炎指数(LEI)所确定的。

[0267] 实施方案5k是根据实施方案4-4e中任一项所述的方法,其中所述受试者是对用所述抗体治疗的应答者并且被鉴定为在疾病活动性方面具有统计学上显著的改善,如到用所述抗体治疗第24周时通过0-3的趾炎评估评分(0＝不存在,1＝轻度,2＝重度,3＝重度)所确定的。

[0268] 实施方案5l是根据实施方案4-4e中任一项所述的方法,其中所述受试者是对用所述抗体治疗的应答者并且被鉴定为在疾病活动性方面具有统计学上显著的改善,如到用所述抗体治疗第24周时通过短期36(SF-36)健康调查所确定的。

[0269] 实施方案5m是根据实施方案4-4e中任一项所述的方法,其中所述受试者是对用所述抗体治疗的应答者并且被鉴定为在疾病活动性方面具有统计学上显著的改善,如到用所述抗体治疗第24周时通过心理和身体成分汇总(MCS和PCS)所确定的。

[0270] 实施方案5n是根据实施方案4-4e中任一项所述的方法,其中所述受试者是

[0271] 对用所述抗体治疗的应答者并且被鉴定为在疾病活动性方面具有统计学上显著的改善,如到用所述抗体治疗第24周时通过最低疾病活动性(MDA)标准所确定的。

[0272] 实施方案5o是根据实施方案4-4e中任一项所述的方法,其中所述受试者是对用所述抗体治疗的应答者并且被鉴定为在疾病活动性方面具有统计学上显著的改善,如通过极低疾病活动性(VLDA)的实现所确定的。

[0273] 实施方案6是根据实施方案4-5o中任一项所述的方法,其中所述改善维持至少12周、24周、36周、48周、60周、72周、84周、100周或112周,或其间的任何时间。

[0274] 实施方案7是根据实施方案1-6中任一项所述的方法,其中所述抗IL-23抗体是古塞库单抗。

[0275] 实施方案8是根据实施方案1-7中任一项所述的方法,所述方法还包括向所述受试者施用一种或多种用于治疗银屑病关节炎的附加药物。

[0276] 实施方案8a是根据实施方案8所述的方法,其中所述附加药物选自由以下项组成的组:免疫抑制剂、非甾体抗炎药(NSAID)、甲氨蝶呤(MTX)、抗B细胞表面标记物抗体、抗CD20抗体、利妥昔单抗、TNF抑制剂、皮质类固醇和共刺激调节剂。

[0277] 实施方案9是一种治疗受试者的银屑病关节炎(PsA)的方法,所述方法包括向所述受试者皮下施用包含安全有效量的抗IL-23抗体和药学上可接受的载体的药物组合物,其中所述药物组合物以初始剂量,之后4周一剂,并且之后以每4周一次(q4w)或每8周一次(q8w)的给药间隔施用,并且其中所述受试者在所述治疗之前具有≥2cm直径的至少一个银屑病斑块或与银屑病相符的趾甲变化或有记载的斑块型银屑病史。

[0278] 实施方案9a是根据实施方案9所述的方法,其中所述抗IL-23抗体包含重链可变区和轻链可变区,所述重链可变区包含SEQ ID NO:1的互补决定区重链1(CDRH1)氨基酸序列、SEQ ID NO:2的CDRH2和SEQ ID NO:3的CDRH3;并且所述轻链可变区包含SEQ ID NO:4的互补决定区轻链1(CDRL1)氨基酸序列、SEQ ID NO:5的CDRL2和SEQ ID NO:6的CDRL3。

[0279] 实施方案9b是根据实施方案9所述的方法,其中所述抗体包含SEQ ID NO:7的氨基酸序列的重链可变区和SEQ ID NO:8的氨基酸序列的轻链可变区。

[0280] 实施方案9c是根据实施方案9所述的方法,其中所述抗IL-23抗体包含SEQ ID NO:9的重链氨基酸序列和SEQ ID NO:10的轻链氨基酸序列。

[0281] 实施方案10是根据实施方案9至9c中任一项所述的方法,其中所述抗体以每次施

用25mg至200mg的总剂量,诸如每次施用25mg、50mg、75mg、100mg、125mg、150mg、175mg和200mg,或其间的任何剂量施用。

[0282] 实施方案10a是根据实施方案10所述的方法,其中所述总剂量为每次施用约50mg至约150mg。

[0283] 实施方案10b是根据实施方案10所述的方法,其中所述总剂量为每次施用约100mg。

[0284] 实施方案11是根据实施方案9至10b中任一项所述的方法,其中所述受试者对PsA的标准疗法的应答不足。

[0285] 实施方案11a是根据实施方案11所述的方法,其中所述标准疗法是选自由以下项组成的组的至少一种:非生物性疾病缓解抗风湿药物(DMARD)、口服皮质类固醇、阿普斯特、非甾体抗炎药(NSAID)。

[0286] 实施方案11b是根据实施方案11所述的方法,其中所述标准疗法是选自由以下项组成的组的DMARD:以≤25mg/周向所述受试者施用氨甲喋呤(MTX)、以≤3g/天向所述受试者施用柳氮磺胺吡啶(SSZ)、以≤400mg/天向所述受试者施用羟氯喹(HCQ)或以≤20mg/天向所述受试者施用来氟米特(LEF)。

[0287] 实施方案11c是根据实施方案11所述的方法,其中所述标准疗法是以等效于≤10mg/天泼尼松的量向所述受试者施用口服皮质类固醇。

[0288] 实施方案11d是根据实施方案11所述的方法,其中所述标准疗法是以监管机构批准的销售剂量向所述受试者施用NSAID或其他镇痛剂。

[0289] 实施方案11e是根据实施方案11所述的方法,其中所述标准疗法是以监管机构批准的销售剂量向所述受试者施用阿普斯特。

[0290] 实施方案11f是根据实施方案11至11e中任一项所述的方法,其中所述受试者是未用过生物治疗的。

[0291] 实施方案11g是根据实施方案11至11e中任一项所述的方法,其中所述受试者先前已接受至少一次针对PsA的生物治疗。

[0292] 实施方案11h是根据实施方案11g所述的方法,其中所述受试者对所述至少一种生物治疗的应答不足。

[0293] 实施方案11i是根据实施方案11g或实施方案11h所述的方法,其中所述生物治疗选自由以下项组成的组:古塞库单抗、优特克单抗、苏金单抗(AIN457)、抗肿瘤坏死因子α(TNFα)剂(诸如阿达木单抗(adalimumab)、依那西普(etanercept)、英夫利昔单抗(infliximab)、皮下[SC]或静脉[IV]用戈利木单抗(golimumab)、培赛利珠单抗(certolizumab pegol)或它们各自的生物类似物)、替瑞奇珠单抗(tildrakizumab)(MK3222)、依奇珠单抗(ixekizumab)(LY2439821)、柏达鲁单抗(brodalumab)(AMG827)、利生奇珠单抗(risankizumab)(BI-655066)或用于PsA或银屑病的其它研究生物治疗。

[0294] 实施方案11j是根据实施方案11i所述的方法,其中所述受试者是对抗肿瘤坏死因子α(TNFα)治疗的无应答者。

[0295] 实施方案11k是根据实施方案9至11j中任一项所述的方法,其中所述受试者在所述治疗之前具有至少3%体表面积(BSA)的斑块型银屑病。

[0296] 实施方案11l是根据实施方案9至11j中任一项所述的方法,其中所述受试者在所

述治疗之前具有≥2cm直径的至少一个银屑病斑块或与银屑病相符的趾甲变化或有记载的斑块型银屑病史。

[0297] 实施方案11m是根据实施方案9至111中任一项所述的方法,所述方法任选地还包括向所述受试者施用针对PsA的标准疗法。

[0298] 实施方案11n是根据实施方案9至111中任一项所述的方法,所述方法任选地还包括向所述受试者施用针对PsA的生物治疗。

[0299] 实施方案12是根据实施方案9至11n中任一项所述的方法,其中所述受试者是对用所述抗体治疗的应答者并且被鉴定为在疾病活动性方面具有统计学上显著的改善,其中疾病活动性通过选自由以下项组成的组的一个或多个标准来确定:美国风湿病学会核心组疾病指数的20%改善(ACR20)、美国风湿病学会核心组疾病指数的50%改善(ACR50)、美国风湿病学会核心组疾病指数的70%改善(ACR70)、健康评估问卷残疾指数(HAQ-DI)、研究者的整体评估(IGA)、疾病活动性评分28(DAS28)C-反应蛋白(CRP)、肌腱端炎的消退、趾炎的消退、利兹肌腱端炎指数(LEI)、趾炎评估评分、心理和身体成分汇总(MCS和PCS)中的短期健康调查(SF-36)、最低疾病活动性(MDA)的实现和极低疾病活动性(VLDA)的实现。

[0300] 实施方案12a是根据实施方案12所述的方法,其中所述改善是在初始治疗后16周、20周、24周、28周、52周、100周或112周或其间的任何时间测量的。

[0301] 实施方案12b是根据实施方案12-12a中任一项所述的方法,其中所述改善是在初始治疗后16周测量的。

[0302] 实施方案12c是根据实施方案12-12a中任一项所述的方法,其中所述改善是在初始治疗后24周测量的。

[0303] 实施方案12d是根据实施方案12-12a中任一项所述的方法,其中所述改善是在初始治疗后52周测量的。

[0304] 实施方案12e是根据实施方案12-12a中任一项所述的方法,其中所述改善是在初始治疗后100周测量的。

[0305] 实施方案13是根据实施方案12-12e中任一项所述的方法,其中所述受试者是对用所述抗体治疗的应答者并且被鉴定为在疾病活动性方面具有统计学上显著的改善,如到用所述抗体治疗第24周时通过美国风湿病学会核心组疾病指数的20%改善(ACR20)所确定的。

[0306] 实施方案13a是根据实施方案12-12e中任一项所述的方法,其中所述受试者是对用所述抗体治疗的应答者并且被鉴定为在疾病活动性方面具有统计学上显著的改善,如到用所述抗体治疗第16周时通过美国风湿病学会核心组疾病指数的20%改善(ACR20)所确定的。

[0307] 实施方案13b是根据实施方案12-12e中任一项所述的方法,其中所述受试者是对用所述抗体治疗的应答者并且被鉴定为在疾病活动性方面具有统计学上显著的改善,如到用所述抗体治疗第24周时通过美国风湿病学会50%改善标准(ACR50)所确定的。

[0308] 实施方案13c是根据实施方案12-12e中任一项所述的方法,其中所述受试者是对用所述抗体治疗的应答者并且被鉴定为在疾病活动性方面具有统计学上显著的改善,如到用所述抗体治疗第16周时通过美国风湿病学会50%改善标准(ACR50)所确定的。

[0309] 实施方案13d是根据实施方案12-12e中任一项所述的方法,其中所述受试者是对

用所述抗体治疗的应答者并且被鉴定为在疾病活动性方面具有统计学上显著的改善,如到用所述抗体治疗第24周时通过美国风湿病学会核心组疾病指数的70％改善(ACR70)所确定的。

[0310] 实施方案13e是根据实施方案12-12e中任一项所述的方法,其中所述受试者是对用所述抗体治疗的应答者并且被鉴定为在疾病活动性方面具有统计学上显著的改善,如到用所述抗体治疗第24周时通过健康评估问卷残疾指数(HAQ-DI)所确定的。

[0311] 实施方案13f是根据实施方案12-12e中任一项所述的方法,其中所述受试者是对用所述抗体治疗的应答者并且被鉴定为在疾病活动性方面具有统计学上显著的改善,如到用所述抗体治疗第24周时通过疾病活动性评分28(DAS28)C-反应蛋白(CRP)所确定的。

[0312] 实施方案13g是根据实施方案12-12e中任一项所述的方法中,其中所述受试者是对用所述抗体治疗的应答者并且被鉴定为到用所述抗体治疗第24周时实现研究者的整体评估(IGA)为0(清除)或1(最低)和/或从基线≥2级的降低,其中在所述基线处所述受试者具有>＝3％ BSA的BSA银屑病累及并且具有>＝2的IGA评分。

[0313] 实施方案13h是根据实施方案12-12e中任一项所述的方法,其中所述受试者是对用所述抗体治疗的应答者并且被鉴定为在疾病活动性方面具有统计学上显著的改善,如到用所述抗体治疗第24周时通过肌腱端炎的消退所确定的。

[0314] 实施方案13i是根据实施方案12-12e中任一项所述的方法,其中所述受试者是对用所述抗体治疗的应答者并且被鉴定为在疾病活动性方面具有统计学上显著的改善,如到用所述抗体治疗第24周时通过趾炎的消退所确定的。

[0315] 实施方案13j是根据实施方案12-12e中任一项所述的方法,其中所述受试者是对用所述抗体治疗的应答者并且被鉴定为在疾病活动性方面具有统计学上显著的改善,如到用所述抗体治疗第24周时通过利兹肌腱端炎指数(LEI)所确定的。

[0316] 实施方案13k是根据实施方案12-12e中任一项所述的方法,其中所述受试者是对用所述抗体治疗的应答者并且被鉴定为在疾病活动性方面具有统计学上显著的改善,如到用所述抗体治疗第24周时通过0-3的趾炎评估评分(0＝不存在,1＝轻度,2＝中度,3＝重度)所确定的。

[0317] 实施方案13l是根据实施方案12-12e中任一项所述的方法,其中所述受试者是对用所述抗体治疗的应答者并且被鉴定为在疾病活动性方面具有统计学上显著的改善,如到用所述抗体治疗第24周时通过短期36(SF-36)健康调查所确定的。

[0318] 实施方案13m是根据实施方案12-12e中任一项所述的方法,其中所述受试者是对用所述抗体治疗的应答者并且被鉴定为在疾病活动性方面具有统计学上显著的改善,如到用所述抗体治疗第24周时通过心理和身体成分汇总(MCS和PCS)所确定的。

[0319] 实施方案13n是根据实施方案12-12e中任一项所述的方法,其中所述受试者是

[0320] 对用所述抗体治疗的应答者并且被鉴定为在疾病活动性方面具有统计学上显著的改善,如到用所述抗体治疗第24周时通过最低疾病活动性(MDA)标准所确定的。

[0321] 实施方案13o是根据实施方案12-12e中任一项所述的方法,其中所述受试者是对用所述抗体治疗的应答者并且被鉴定为在疾病活动性方面具有统计学上显著的改善,如通过极低疾病活动性(VLDA)的实现所确定的。

[0322] 实施方案14是根据实施方案12-13o中任一项所述的方法,其中所述改善维持至少

12周、24周、36周、48周、60周、72周、84周、100周、112周,或其间的任何时间。

[0323] 实施方案15是根据实施方案9-14中任一项所述的方法,其中所述抗IL-23抗体是古塞库单抗。

[0324] 实施方案16是根据实施方案9-15中任一项所述的方法,所述方法还包括向所述受试者施用一种或多种用于治疗银屑病关节炎的附加药物。

[0325] 实施方案16a是根据实施方案16所述的方法,其中所述附加药物选自由以下项组成的组:免疫抑制剂、非甾体抗炎药(NSAID)、甲氨蝶呤(MTX)、抗B细胞表面标记物抗体、抗CD20抗体、利妥昔单抗、TNF抑制剂、皮质类固醇和共刺激调节剂。

[0326] 实施方案17是根据实施方案1-16a中任一项所述的方法,其中所述治疗在至少24周、52周或112周的治疗期期间临床证实是安全的并且临床证实是有效的。

[0327] 实施方案18是根据实施方案1-17中任一项所述的方法,其中所述治疗在至少24周、52周或112周的治疗期期间抑制或减缓银屑病关节炎的影像学进展。

[0328] 实施方案19是一种抗IL-23抗体的药物组合物,所述药物组合物包含:

[0329] a.抗体,所述抗体包含:(i)重链可变区和轻链可变区,所述重链可变区包含:SEQ ID NO:1的互补决定区重链1(CDRH1)氨基酸序列;SEQ ID NO:2的CDRH2氨基酸序列;和SEQ ID NO:3的CDRH3氨基酸序列;并且所述轻链可变区包含:SEQ ID NO:4的互补决定区轻链1(CDRL1)氨基酸序列;SEQ ID NO:5的CDRL2氨基酸序列;和SEQ ID NO:6的CDRL3氨基酸序列;(ii)SEQ ID NO:7的氨基酸序列的重链可变区和SEQ ID NO:8的氨基酸序列的轻链可变区;或(iii)SEQ ID NO:9的氨基酸序列的重链和SEQ ID NO:10的氨基酸序列的轻链;并且

[0330] b.其中所述抗体可用于治疗患有中度至重度活动性银屑病关节炎的成年男性和女性,临床证实是安全的,并且临床证实在至少112周的治疗期期间是有效的。

[0331] 实施方案20是一种销售包含古塞库单抗的药物产品的方法,所述方法包括:制造古塞库单抗;宣传包含古塞库单抗的疗法在约100周的初始治疗后,对于治疗患有银屑病关节炎的受试者是安全且有效的,其中执行所述步骤a)和步骤b)导致医疗保健专业人员(HCP)购买所述药物产品;从而销售所述药物产品。

[0332] 实施例

[0333] 缩写和首字母缩略词

[0334]	ACR	美国风湿病学会
[0335]	AMDF	期望函数的算术平均值
[0336]	AE	不良事件
[0337]	ALT	丙氨酸转氨酶
[0338]	ANOVA	方差分析
[0339]	ARC	预期事件审查委员会
[0340]	AST	天冬氨酸转氨酶
[0341]	BASDAI	巴斯强直性脊椎炎疾病活动指数
[0342]	BCG	卡介苗
[0343]	BQL	低于测定的最低可定量样品浓度
[0344]	BSA	体表面积
[0345]	CASPAR	银屑病关节炎的分类标准

[0346]	CRF	病例报告表格(适用于该研究的纸质或电子结果)
[0347]	CRP	C反应蛋白质
[0348]	DAS28	疾病活动性评分28
[0349]	DBL	数据库锁
[0350]	DLQI	皮肤病生活质量指数
[0351]	DMARD	改善疾病的抗风湿药物
[0352]	DMC	数据监测委员会
[0353]	DNA	脱氧核糖核酸
[0354]	ECG	心电图
[0355]	eC-SSRS	哥伦比亚自杀严重程度评定电子量表;
[0356]	eDC	电子数据捕集
[0357]	EDTA	乙二胺四乙酸
[0358]	EQ-5D	EuroQol五维度问卷
[0359]	FACIT	慢性病疗法的功能评估
[0360]	FAS	全分析集
[0361]	FSH	促卵泡激素
[0362]	GCP	良好的临床实践
[0363]	GRACE	GRAppa综合评分
[0364]	GRAppa	银屑病和银屑病关节炎的研究和评估小组
[0365]	HAQ	健康评估问卷
[0366]	HAQ-DI	健康评估问卷的残疾指数
[0367]	HBV	乙型肝炎病毒
[0368]	HCP	健康护理专业人员
[0369]	HCQ	羟氯喹
[0370]	HCV	丙型肝炎病毒
[0371]	HIV	人免疫缺陷病毒
[0372]	ICF	知情同意书
[0373]	ICH	国际协调会议
[0374]	IEC	独立伦理委员会
[0375]	IGA	研究者的整体评估
[0376]	IJA	独立关节评估员
[0377]	IL	白介素
[0378]	IRB	机构审查委员会
[0379]	IV	静脉内
[0380]	IWRS	交互式网络响应系统
[0381]	JAK	Janus激酶
[0382]	JSN	关节间隙狭窄
[0383]	LEF	来氟米特
[0384]	LEI	利兹肌腱端炎指数;

[0385]	mAb	单克隆抗体
[0386]	MCP	掌指
[0387]	mCPDAI	修正的复合银屑病活动指数
[0388]	MCS	心理成分汇总
[0389]	MDA	最低疾病活动性
[0390]	MI	多重插补
[0391]	MRI	磁共振成像
[0392]	MTX	甲氨蝶呤
[0393]	NAb	中和抗体
[0394]	NSAID	非甾体类抗炎药
[0395]	PASDAS	银屑病关节炎疾病活动性评分;
[0396]	PASI	银屑病面积和严重程度指数
[0397]	PCS	生理成分汇总
[0398]	PD	药效
[0399]	PFS	预填充注射器
[0400]	PFS-U	具有UltraSafe PLUSTM被动针头保护套的预填充注射器
[0401]	PGA	医师的整体评估
[0402]	PIP	近端指间
[0403]	PK	药代动力学
[0404]	PQC	产品质量投诉
[0405]	PRO	患者报告的结果(适用于该研究的纸质或电子结果)
[0406]	PROMIS-29	患者报告的结果测量信息系统-29
[0407]	PsA	银屑病关节炎
[0408]	PsARC	银屑病关节炎应答标准
[0409]	q4w	每4周一次
[0410]	q8w	每8周一次
[0411]	RA	类风湿性关节炎
[0412]	RNA	核糖核酸
[0413]	SAE	严重不良事件
[0414]	SAP	统计分析计划
[0415]	SC	皮下
[0416]	SD	标准偏差
[0417]	SDC	最小可检测的变化
[0418]	SF-36	36项短期健康调查
[0419]	SSZ	柳氮磺吡啶
[0420]	SUSAR	疑似出乎意料严重的不良反应
[0421]	TB	结核病
[0422]	Th17	T辅助细胞17
[0423]	TNFα	肿瘤坏死因子α

[0424] UV 紫外线

[0425] VAS 视觉模拟量表

[0426] vdH-S van der Heijde-Sharp(评分)

[0427] WPAI 工作效率和活动能力下降问卷

[0428] 实施例1:评价在患有活动性银屑病关节炎的受试者中皮下施用的古塞库单抗的功效和安全性的3期、多中心、随机化、双盲、安慰剂对照研究(CNTO1959PSA3002)

[0429] CNTO1959PSA3002是在患有活动性PsA的受试者中对古塞库单抗的3期随机化、双盲、安慰剂对照、多中心、3组臂研究,这些受试者是生物原初的并且对标准疗法(例如,非生物DMARD、阿普斯特、NSAID)应答不足。该研究由至多6周的筛查期、大约2年(即100周)的盲法治疗期(包括第0周至第24周的安慰剂对照期和第24周至第100周的积极治疗期)和研究药剂最后一次施用之后12周的安全随访期组成。研究将招募大约684名受试者。允许但不要求稳定剂量的伴随NSAID、口服皮质类固醇和选择的非生物DMARD(限于MTX、SSZ、羟氯喹[HCQ]、LEF)。

[0430] 该3期研究的目的是定义古塞库单抗在减轻体征和症状、改善身体机能、抑制结构损伤进展方面的临床功效,以及评价古塞库单抗在PsA治疗中的安全特性。

[0431] 方法

[0432] 研究设计

[0433] 研究设计的图解示意图示于图1中。第0周,使用通过基线非生物DMARD使用(是,否)分层的排列区块随机化和使用随机化之前最新可用的CRP值(<2.0mg/dL对比≥2.0mg/dL),将满足所有纳入和排除标准的大约684名受试者以1:1:1的比率随机分配至以下3个治疗组中的1个治疗组:

[0434] • 第I组(n=228):第0周至第100周每4周一次(q4w)古塞库单抗100mg SC。

[0435] • 第II组(n=228):第0周和第4周,然后q8w(第12、20、28、36、44、52、60、68、76、84、92和100周)古塞库单抗100mg SC,并且在其他访视时(第8、16、24、32、40、48、56、64、72、80、88和96周)注射安慰剂以维持盲法。

[0436] • 第III组(n=228):第0周至第20周安慰剂SC q4w,并且在第24周交叉以从第24周至第100周接受古塞库单抗100mg SC q4w。

[0437] 在第16周时,第I组、第II组和第III组中压痛和肿胀关节数两者中相对于基线的改善<5%的所有受试者被考虑为满足早期脱离(EE)标准。这些受试者保持他们在第0周时随机分配的给药方案,但允许开始或增加所容许的伴随药物之一的剂量直至方案中指定的最大允许剂量,滴定至第24周访视时完成的药物的稳定剂量。

[0438] 功效评价包括关节评估(肿胀和压痛关节数)、患者的疼痛评估、患者对疾病活动性的整体评估(关节炎和银屑病)、患者对疾病活动性的整体评估(关节炎)、医师对疾病活动性的整体评估、健康评估问卷-残疾指数(HAQ-DI)、CRP、患者对皮肤疾病活动性的评估、银屑病的体表面积(BSA)、银屑病面积和严重程度指数(PASI)、研究者对银屑病的整体评估(IGA)、皮肤病生活质量指数(DLQI)、趾炎评估、肌腱端炎评估、巴斯强直性脊椎炎疾病活动指数(BASDAI;在患有伴有外周关节炎的脊椎炎的主要PsA亚型的受试者中)、成像评价(van der Heijde Sharp[vdH-S]评分)、美国风湿病学会(ACR)应答、最低疾病活动性(MDA)和极低疾病活动性(VLDA)、银屑病关节炎疾病活动性评分(PASDAS)、银屑病和银屑病关节炎的

研究和评估小组(GRAPPA)综合评分(GRACE)指数、使用CRP的疾病活动指数评分28(DAS28)、修正的综合银屑病病活动指数(mCPDAI)、银屑病关节炎的疾病活动指数(DAPSA)、修正的银屑病关节炎应答者标准(PsARC)、36项短期健康调查(SF-36)、EuroQol五维度问卷(EQ 5D问卷)和慢性病疗法的功能评估(FACIT)疲劳。

[0439] 研究人群

[0440] 目标人群由患有活动性PsA的成年男性或女性组成,他们是生物原初的并且对标准疗法(例如,非生物DMARD、阿普斯特和/或NSAID)应答不足。另外,需要具有CRP≥0.6mg/dL的生物原初人群以使该人群富集影像学进展并增加检测对影像学终点的治疗效果的能力。

[0441] 纳入标准

[0442] 为了符合该研究的条件,受试者在知情同意时必须至少18岁,在第一次施用研究药剂之前诊断患有PsA至少6个月,并且在筛查时满足银屑病关节炎分类标准(CASPAR)48。受试者必须患有活动性PsA,定义为在筛查和基线时≥5处压痛和≥5个肿胀关节,并且在筛查时CRP≥0.6mg/dL。在首次施用研究药剂之前,受试者已经有记载的应答不足的证据或对标准PsA疗法(包括非生物DMARD(≥3个月)、阿普斯特(≥4个月)和/或NSAID(≥4周))不耐受的证据。

[0443] 受试者必须至少有1种PsA亚组:远端趾间(DIP)关节累及、没有类风湿结节的多关节炎、残毁性关节炎、不对称外周关节炎或伴有外周关节炎的脊椎炎。另外,受试者必须具有活性斑块型银屑病,具有至少1个≥2cm直径的银屑病斑块或与银屑病相符的趾甲变化或有记载的斑块型银屑病史。

[0444] 容许受试者在研究期间继续稳定剂量的非生物DMARD(限于MTX[≤25mg/周]、SSZ[≤3g/天]、HCQ[≤400mg/天]或LEF[≤20mg/天])、低剂量口服皮质类固醇(≤10mg泼尼松/天或等效物)或NSAID和其他镇痛剂治疗。如果受试者在基线时没有在使用这些药物,则这些药物必须在第一次施用研究药剂之前停止≥4周(对于MTX、SSZ或HCQ)、≥12周(LEF)或≥2周(对于NSAID和其他镇痛剂或口服皮质类固醇)。另外,受试者必须满足筛查实验室试验结果和TB史和检验结果的标准,在研究期间同意使用适当的节育措施,避免长时间的日光暴露,并且避免使用日光浴或其他紫外光源。

[0445] 剂量和施用

[0446] 所有研究药剂(古塞库单抗和安慰剂)通过SC注射施用。基于使用来自患有PsA的受试者的2期研究(CNTO1959PSA2001)的数据进行的古塞库单抗临床功效、安全性、PK数据和暴露应答建模分析,选择2个剂量方案用于在古塞库单抗3期PsA程序中进行评价,并且将合格受试者随机分配为在第0周接受以下3种治疗中的1种治疗:

[0447] • 古塞库单抗100mg q4w:第0周至第100周古塞库单抗100mg SC q4w。

[0448] • 第0周和第4周,然后q8w古塞库单抗100mg(此后称为古塞库单抗100mg q8w组):第0周和第4周,然后q8w(第12、20、28、36、44、52、60、68、76、84、92和100周)古塞库单抗100mg SC,并且在其他访视时(第8、16、24、32、40、48、56、64、72、80、88和96周)注射安慰剂以维持盲法。

[0449] • 安慰剂:第0周至第20周安慰剂SC q4w,并且在第24周交叉以从第24周至第100周接受古塞库单抗100mg SC q4w。

[0450] 第0周和第4周然后每8周一次的古塞库单抗100mg剂量方案的基本原理

[0451] • 在2期PsA研究(CNTO1959PSA2001)中和在银屑病的3项全球3期研究中对该剂量方案进行评价。在CNTO1959PSA2001研究中,用该剂量方案在PsA的所有重要领域(包括患有活动性PsA和≥3%体表面积(BSA)的银屑病的患者的关节体征和症状、身体机能、银屑病、肌腱端炎、趾炎和生活质量),观察到稳健的功效和临床上有意义的改善。另外,在3期银屑病研究中,用该剂量方案对中度至重度银屑病患者的斑块型银屑病也观察到显著益处。

[0452] • 在第4周包括另一剂以确保古塞库单抗谷水平不会下降到稳态水平下所获得的水平以下。这种附加的第4周剂量导致前12周的Cmax和C谷略高于稳态时的Cmax和C谷(分别为~21%和~18%),并且可导致更快速的应答发生。然而,预计该给药方案在第24周不会产生比维持期间(即从第24周起)q8w给药所达到的显著更高水平的功效。

[0453] • 该给药方案的安全性已经在大规模银屑病发展计划中建立。此外,在患有PsA和RA的患者的2期研究中的安全特性与在银屑病程序中所看到的一致。

[0454] 每4周一次的古塞库单抗100mg剂量方案的基本原理

[0455] • 包括100mg q4w的剂量方案以确定更频繁的给药是否可以在PsA中实现更高的功效,包括结构损伤的抑制。

[0456] • 基于来自CNTO1959PSA2001的数据的建模分析表明,更高或更频繁的剂量方案可以在PsA中实现更好的功效。

[0457] • 基于3期银屑病程序中的暴露-安全性分析,预计用100mg q4w剂量方案治疗会产生可接受的安全性。

[0458] • 已经证实古塞库单抗在多个患者人群中具有可接受的安全特性,包括在2期类风湿关节炎研究中研究的较高剂量方案(200mgq8w)。

[0459] 总的来说,预计选择用于该研究的古塞库单抗的2个剂量方案(100mg q4w和100mg q8w)会提供古塞库单抗在PsA中的最佳益处/风险概况的充分评估(关于剂量基本原理的其他细节,参考方案的1.2.3节)。

[0460] 在第0周和第4周由健康护理专业人员(HCP)在现场施用研究药剂。第8周开始,根据研究者和受试者的判断,并且在适当且有记载的训练之后,受试者可以选择在HCP的监督下在研究场所自我施用研究药剂或继续由HCP进行研究药剂注射。

[0461] 到第24周,从研究药剂施用的预定日起±4日发生现场的研究药剂施用。研究药剂施用必须间隔至少14天。

[0462] 功效评估

[0463] 主要终点

[0464] 主要终点是在第24周时实现ACR 20应答的受试者的比例。

[0465] 重要次要终点

[0466] 1.第24周时的HAQ-DI评分相对于基线的变化。

[0467] 2.在第24周时实现ACR 50应答的受试者比例。

[0468] 3.在第24周时具有IGA的银屑病应答(即,IGA银屑病评分为0[清除]或1[最低]且从基线降低≥2级)的受试者占基线时具有≥3% BSA银屑病累及且IGA评分≥2(轻度)的受试者的比例。

[0469] 4.在第16周时实现ACR 20应答的受试者比例。

[0470] 5.在第24周时修正的vdH-S评分相对于基线的变化。

[0471] 6.在基线时具有肌腱端炎的受试者中在第24周时具有肌腱端炎消退的受试者的比例。

[0472] 7.第24周时具有趾炎消退的受试者占基线时具有趾炎的受试者的比例。

[0473] 8.在基线时患有肌腱端炎的受试者中,第24周时肌腱端炎评分(基于LEI)相对于基线的变化。

[0474] 9.在基线时患有趾炎的受试者中,第24周时趾炎评分相对于基线的变化。

[0475] 10.在第24周时SF-36PCS相对于基线的变化。

[0476] 11.在第24周时DAS28(CRP)相对于基线的变化。

[0477] 12.在第24周时SF-36MCS相对于基线的变化。

[0478] 13.在第16周时实现ACR 50应答的受试者比例。

[0479] 14.在第24周时实现ACR 70应答的受试者比例。

[0480] 其他次要终点

[0481] 与减少体征和症状及身体机能相关的终点

[0482] 1.随时间推移到第24周访视实现ACR 20、ACR 50和ACR 70应答的受试者的比例。

[0483] 2.随时间推移到第24周访视,ACR组成部分相对于基线的百分比变化。

[0484] 3.随时间推移到第24周访视,HAQ-DI评分相对于基线的变化。

[0485] 4.在基线时HAQ-DI评分≥0.35的那些受试者中,随时间推移到第24周访视实现HAQ-DI评分的临床上有意义的改善(相对于基线改善≥0.35)的受试者的比例。

[0486] 5.随时间推移到第24周访视,实现DAS28(CRP)应答的受试者的比例。

[0487] 6.随时间推移到第24周访视,实现DAS28(CRP)缓解的受试者的比例。

[0488] 7.随时间推移到第24周访视,DAS28(CRP)相对于基线的变化。

[0489] 8.随时间推移到第24周访视,基于修正的PsARC实现应答的受试者的比例。

[0490] 9.在基线时具有肌腱端炎的受试者中,随时间推移到第24周访视,具有肌腱端炎消退的受试者的比例。

[0491] 10.在基线时具有趾炎的受试者中,随时间推移到第24周访视,具有趾炎消退的受试者的比例。

[0492] 11.在基线时患有肌腱端炎的受试者中,随时间推移到第24周访视,肌腱端炎评分(基于LEI)相对于基线的变化。

[0493] 12.在基线时患有趾炎的受试者中,随时间推移到第24周访视,趾炎评分相对于基线的变化。

[0494] 13.随时间推移到第24周访视,PASDAS相对于基线的变化。

[0495] 14.随时间推移到第24周访视,GRACE指数相对于基线的变化。

[0496] 15.随时间推移到第24周访视,WPAI评分相对于基线的变化。

[0497] 16.随时间推移到第24周访视,mCPDAI评分相对于基线的变化。

[0498] 17.随时间推移到第24周访视,DAPSA评分相对于基线的变化。

[0499] 18.随时间推移到第24周访视,实现MDA的受试者的比例。

[0500] 19.在具有脊椎炎和外周关节累及作为其PsA的原发性关节炎表现的受试者中,随时间推移到第24周访视,实现BASDAI评分从基线改善≥20%、≥50%、≥70%和≥90%的受

试者的比例。

[0501] 与皮肤疾病相关的终点

[0502] 1.在基线时具有≥3% BSA银屑病累及和IGA评分≥2(轻度)的受试者中,随时间推移到第24周访视,实现PASI评分从基线改善≥75%、≥90%和≥100%的受试者的比例。

[0503] 2.在基线时具有≥3% BSA银屑病累及和IGA评分≥2(轻度)的受试者中,随时间推移到第24周访视,IGA评分为0(清除)的受试者的比例。

[0504] 3.在基线时具有≥3% BSA银屑病累及和IGA评分≥2(轻度)的受试者中,随时间推移到第24周访视,PASI评分相对于基线的变化。

[0505] 4.在基线时具有基线DLQI评分>1且具有≥3% BSA银屑病累及和IGA评分≥2(轻度)的受试者中,随时间推移到第24周访视,实现DLQI评分为0或1的受试者的比例。

[0506] 5.在基线时具有基线DLQI评分≥5且具有≥3% BSA银屑病累及和IGA评分≥2(轻度)的受试者中,随时间推移到第24周访视,实现DLQI评分从基线改善≥5分的受试者的比例。

[0507] 6.在基线时具有≥3% BSA银屑病累及和IGA评分≥2(轻度)的受试者中,随时间推移到第24周访视,DLQI评分相对于基线的变化。

[0508] 7.在基线时具有≥3% BSA银屑病累及和IGA评分≥2(轻度)的受试者中,随时间推移到第24周访视,实现PASI 75和ACR 20应答两者的受试者的比例。

[0509] 8.在基线时具有≥3% BSA银屑病累及和IGA评分≥2(轻度)的受试者中,随时间推移到第24周访视,实现PASI 75和修正的PsARC应答两者的受试者的比例。

[0510] 与关节结构损伤相关的终点

[0511] 1.在第24周时修正的vdH-S评分相对于基线的变化。

[0512] 2.在第24周时修正的vdH-S侵蚀评分相对于基线的变化。

[0513] 3.在第24周时修正的vdH-S JSN评分相对于基线的变化。

[0514] 4.在第24周时修正的vdH-S评分按照损伤的区域和类型(即,手侵蚀、手JSN、脚侵蚀、脚JSN子评分)相对于基线的变化。

[0515] 5.在第24周时修正的vdH-S评分相对于基线的变化≤0的受试者的比例和相对于基线的变化≤0.5的受试者的比例。

[0516] 6.在第24周时修正的vdH-S侵蚀评分相对于基线的变化≤0的受试者的比例和相对于基线的变化≤0.5的受试者的比例。

[0517] 7.在第24周时修正的vdH-S JSN评分相对于基线的变化≤0的受试者的比例和相对于基线的变化≤0.5的受试者的比例。

[0518] 8.在第24周时相对于基线具有影像学进展(基于SDC)的受试者的比例。

[0519] 9.在第24周时相对于基线具有影像学关节侵蚀进展(基于SDC)的受试者的比例。

[0520] 10.在第24周时相对于基线具有影像学JSN进展(基于SDC)的受试者的比例。

[0521] 11.在第24周时具有铅笔帽样(pencil in cup)畸形或大范围骨质溶解畸形的受试者的比例。

[0522] 与健康相关的生活质量相关的终点

[0523] 1.随时间推移到第24周访视,SF-36的PCS评分相对于基线的变化。

[0524] 2.随时间推移到第24周访视,SF-36的MCS评分相对于基线的变化。

[0525] 3.随时间推移到第24周访视,SF-36的领域量表评分相对于基线的变化。

[0526] 4.随时间推移到第24周访视,实现SF-36MCS评分从基线改善≥5分的受试者的比例。

[0527] 5.随时间推移到第24周访视,实现SF 36PCS评分从基线改善≥5分的受试者的比例。

[0528] 6.随时间推移到第24周访视,FACIT疲劳相对于基线的变化。

[0529] 7.随时间推移到第24周访视,实现FACIT疲劳评分从基线改善≥4分的受试者的比例。

[0530] 8.随时间推移到第24周访视,EQ-5D VAS和EQ-5D指数评分相对于基线的变化。

[0531] 用于ACR核心组测量的PsA的基线疾病特征

[0532] 来自ACR核心组结果测量的PsA的基线临床特征指示受试者患有中度至重度活动性的PsA,并且在治疗组之间是可比较的;然而,古塞库单抗100mg q8w组(1.310mg/dL)的中值CRP略高于古塞库单抗100mg q4w组(1.160mg/dL)和安慰剂组(1.155mg/dL;表1)。

表 1: 基线时 ACR 组成部分的 PsA 疾病特征的汇总; 全分析集 1 (研究 CNTO1959PSA3002)

[0533]

		古塞库单抗			
	安慰剂	100mg q8w	100mg q4w	联合	总计
分析集: 全分析集 1	246	248	245	493	739
肿胀关节数 (0-66)					
N	246	248	245	493	739
平均值 (SD)	12.3 (6.86)	11.7 (6.82)	12.9 (7.83)	12.3 (7.36)	12.3 (7.19)
中值	10.0	9.5	11.0	10.0	10.0
范围	(5; 55)	(5; 46)	(5; 56)	(5; 56)	(5; 56)
IQ 范围	(8.0; 15.0)	(7.0; 14.0)	(7.0; 16.0)	(7.0; 15.0)	(7.0; 15.0)
压痛关节数 (0-68)					
N	246	248	245	493	739
平均值 (SD)	21.6 (13.06)	19.8 (11.86)	22.4 (13.54)	21.1 (12.78)	21.3 (12.87)
中值	18.0	16.0	19.0	18.0	18.0
范围	(5; 68)	(5; 64)	(5; 66)	(5; 66)	(5; 68)
IQ 范围	(12.0; 27.0)	(11.0; 25.0)	(12.0; 28.0)	(12.0; 27.0)	(12.0; 27.0)
患者疼痛评估 (VAS; 0-10cm)					
N	246	248	245	493	739

表 1: 基线时 ACR 组成部分的 PsA 疾病特征的汇总；全分析集 1（研究 CNTO1959PSA3002）

		古塞库单抗			
	安慰剂	100mg q8w	100mg q4w	联合	总计
平均值（SD）	6.28（1.773）	6.31（1.958）	6.15（1.987）	6.23（1.972）	6.25（1.907）
中值	6.50	6.45	6.50	6.50	6.50
范围	（0.8; 10.0）	（1.0; 10.0）	（0.5; 10.0）	（0.5; 10.0）	（0.5; 10.0）
IQ 范围	（5.00; 7.50）	（4.90; 7.90）	（4.90; 7.50）	（4.90; 7.70）	（4.90; 7.60）
患者对疾病活动性的整体评估（关节炎，VAS；0-10cm）					
N	246	248	245	493	739
平均值（SD）	6.51（1.790）	6.53（1.932）	6.39（1.943）	6.46（1.937）	6.48（1.888）
中值	6.65	6.60	6.70	6.60	6.60
范围	（1.3; 10.0）	（0.9; 10.0）	（0.3; 10.0）	（0.3; 10.0）	（0.3; 10.0）
IQ 范围	（5.30; 7.80）	（5.15; 8.10）	（5.20; 7.90）	（5.20; 7.90）	（5.20; 7.90）
医师对疾病活动性的整体评估（VAS；0-10cm）					
N	246	248	245	493	739
平均值（SD）	6.65（1.490）	6.56（1.606）	6.62（1.538）	6.59（1.571）	6.61（1.544）
中值	6.70	6.70	6.80	6.70	6.70
范围	（2.8; 9.8）	（1.5; 10.0）	（1.8; 9.8）	（1.5; 10.0）	（1.5; 10.0）
IQ 范围	（5.70; 7.80）	（5.45; 7.80）	（5.70; 7.60）	（5.50; 7.70）	（5.50; 7.70）
HAQ 残疾指数(0-3)					
N	245	248	245	493	738
平均值（SD）	1.2949（0.55755）	1.2848（0.62676）	1.2490（0.56732）	1.2670（0.59762）	1.2763（0.58439）
中值	1.3750	1.2500	1.2500	1.2500	1.2500
范围	（0.000; 2.750）	（0.000; 2.750）	（0.000; 2.750）	（0.000; 2.750）	（0.000; 2.750）

[0534]

表 1: 基线时 ACR 组成部分的 PsA 疾病特征的汇总; 全分析集 1（研究 CNTO1959PSA3002）

		古塞库单抗			
	安慰剂	100mg q8w	100mg q4w	联合	总计
IQ 范围	(0.8750; 1.6250)	(0.8750; 1.7500)	(0.8750; 1.7500)	(0.8750; 1.7500)	(0.8750; 1.7500)
CRP（mg/dL）					
[0535] N	246	248	245	493	739
平均值（SD）	2.116 (2.6652)	2.036 (2.3528)	1.807 (2.2247)	1.922 (2.2906)	1.986 (2.4217)
中值	1.155	1.310	1.160	1.210	1.200
范围	(0.01; 19.30)	(0.03; 18.80)	(0.01; 19.00)	(0.01; 19.00)	(0.01; 19.30)
IQ 范围	(0.514; 2.590)	(0.688; 2.530)	(0.591; 2.270)	(0.649; 2.410)	(0.600; 2.510)

关键词: IQ=四分位数

[0536] [TSIDEM04.RTF]

[0537] [CNTO1959\PSA3002\DBR_WEEK_24\RE_WEEK_24\PROD\TSIDEM04.SAS]

[0538] 09AUG2019,09:23

[0539] 结果

[0540] 药代动力学、免疫原性、药效学和药物基因组学结果

[0541] 在PK评价中包括总共492名受试者,这些受试者接受至少1剂古塞库单抗并且在古塞库单抗给药后收集至少1份有效样品。仅接受安慰剂的受试者从PK评价中排除。

[0542] 在图2中图形展示了古塞库单抗治疗组和直到第24周访视的谷血清古塞库单抗浓度的中值和IQ范围。在SC施用古塞库单抗之后,对于古塞库单抗100mg q8w组到第20周以及对于古塞库单抗100mg q4w组到第12周,谷血清古塞库单抗浓度通常达到稳态(图2)。在古塞库单抗100mg q8w组中,在第20周时中值稳态谷血清古塞库单抗浓度为1.05μg/mL。在古塞库单抗100mg q4w组中,中值稳态谷血清古塞库单抗浓度在第12周时为3.35μg/mL并维持到第24周(3.98μg/mL)。古塞库单抗100mg q4w组中的稳态谷血清古塞库单抗浓度与古塞库单抗100mg q8w组中的浓度相比是大约3倍至4倍(图2)。

[0543] 在古塞库单抗100mg q8w组中,在第20周时在满足或不满足EE标准的受试者中的中值稳态谷古塞库单抗浓度分别为0.58μg/mL和1.06μg/mL。在古塞库单抗100mg q4w组中,在第12周时在满足或不满足EE标准的受试者中的中值稳态谷古塞库单抗浓度为2.86μg/mL和3.43μg/mL。中值稳态谷古塞库单抗浓度在满足EE标准的受试者中似乎较低。然而,应当注意,对于每个治疗组而言,满足EE标准的受试者的数量低(n≤13)。

[0544] 古塞库单抗的抗体发生率

[0545] 在古塞库单抗抗体评价中包括总共490名受试者,这些受试者接受至少1剂古塞库单抗并且具有适当的样品用于检测古塞库单抗抗体。

[0546] 在患有PsA的受试者中,到第24周古塞库单抗的总体抗体发生率较低(2.0%,10/490)(表2)。在古塞库单抗100mg q8w组中,到第24周的古塞库单抗的抗体发生率为2.0%(5/247)。在古塞库单抗100mg q4w组中,到第24周的古塞库单抗的抗体发生率为2.1%(5/243)。在100mg q4w组中观察到的古塞库单抗的抗体最高滴度为1:640。

[0547] 在基线时在有或没有MTX的情况下,古塞库单抗的抗体发生率分别为1.4%(4/284)和2.9%(6/206)(附件TIR03)。在基线时在有或没有使用DMARD的情况下,古塞库单抗的抗体发生率分别为1.8%(6/337)和2.6%(4/153)(附件TIR04)。总的来说,与不伴随使用MTX或DMARD的受试者相比,在伴随使用MTX或DMARD的受试者中到第24周古塞库单抗的抗体发生率似乎更低。然而,应当注意的是,与伴随MTX或DMARD使用无关,具有古塞库单抗的阳性抗体的受试者的数量小并且古塞库单抗的抗体发生率低。

[0548]

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

	古塞库单抗		
	100mg q8w	100mg q4w	联合
分析集: 免疫原性分析集	247	243	490
具有适当样品的受试者 [d]	247	243	490
抗古塞库单抗抗体阳性的受试者 [b,c]	5 (2.0%)	5 (2.1%)	10 (2.0%)

[0549]

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

	古塞库单抗		
	100mg q8w	100mg q4w	联合
峰值滴度			
1:10	3	1	4
1:40	1	0	1
1:160	1	1	2
1:640	0	3	3
抗古塞库单抗抗体阴性的受试者 [b,d]	242 (98.0%)	238 (97.9%)	480 (98.0%)

[a] 具有适当样品的受试者具有在其第一次古塞库单抗施用之后获得的 1 个或多个可评价样品。
[b] 分母是具有适当样品的受试者。
[c] 包括在基线后至第 24 周的任何时间具有至少 1 个阳性样品的所有受试者。
[d] 包括在直至第 24 周的所有时间具有阴性样品的所有受试者, 并且排除在直至第 24 周的任何时间为阳性的受试者。

[0550] [TIR01.RTF][CNTO1959\PSA3002\DBR_WEEK_24\RE_WEEK_24\PROD\TIR01.SAS]

[0551] 21MAY2019,10:40

[0552] 古塞库单抗的抗体和药代动力学

[0553] 用古塞库单抗治疗的受试者中的血清古塞库单抗浓度按治疗组和直到第24周的古塞库单抗抗体状态汇总(附件TPKIR01)。在图3中按照到第24周古塞库单抗的抗体状态图形呈现了到第24周的血清古塞库单抗浓度的中值和IQ范围。对于古塞库单抗抗体为阳性的受试者,还列出了到第24周的个体血清古塞库单抗浓度。

[0554] 在古塞库单抗100mg q8w组中,与具有古塞库单抗抗体阴性状态的受试者相比,具有古塞库单抗抗体阳性状态的受试者中的中值血清古塞库单抗浓度似乎更低(图3)。然而,应当注意,古塞库单抗抗体为阳性的受试者的数量非常少(n=10),这限制了免疫原性对古塞库单抗PK的影响的确定性结论。

[0555] 功效结果

[0556] 主要功效终点分析

[0557] 第24周的ACR 20应答

[0558] 基于全球(除美国以外)和美国特定多重检验程序两者(全球和美国特定调整的p<0.001),与安慰剂组的受试者相比(32.9%),在古塞库单抗100mg q4w组和古塞库单抗100mg q8w组中显著更大比例的受试者(分别为63.7%和64.1%)在第24周实现ACR 20应答(表3)。

[0559]

表 3: 基于综合估计在第 24 周时实现 ACR 20 应答的受试者的数量（初步分析）；全分析集 1（研究 CNTO1959PSA3002）

	安慰剂	古塞库单抗 100mg q8w	古塞库单抗 100mg q4w
分析集：全分析集 1	246	248	245
第 24 周时可评价 ACR 20 应答的受试者[a]	245	246	245
具有 ACR 20 应答的受试者[b,h]	81（33.1%）	159（64.6%）	156（63.7%）
所有受试者（包括那些具有插补数据的受试者）	246	248	245
具有 ACR 20 应答的受试者[b,c,h]	81（32.9%）	159（64.1%）	156（63.7%）
差异%（95% CI）[d]		31.2（22.9，39.5）	30.8（22.4，39.1）
p 值[e]		<0.001	<0.001

[a]受试者具有观察到的 ACR 20 应答状态或满足治疗失败（TF）标准。
[b]定义为在第 24 周之前没有满足任何 TF 标准的观察到的应答者。
[c]缺失数据的受试者被假设为无应答者。
[d]置信区间基于 Wald 统计。
[e]p-值（标称值）基于 CMH 检验，通过非生物 DMARD 的基线使用（是，否）和随机化前的 CRP（<2.0mg/dL 对比≥2.0mg/dL）进行分层。[h]ACR 20 应答被定义为在压痛关节数（68 个关节）和肿胀关节数（66 个关节）两个方面相对于基线改善≥20%，并且在 5 项评估中的至少 3 项中相对于基线改善≥20%：患者的疼痛评估、患者对疾病活动性的整体评估、医师对疾病活动性的整体评估、HAQ-DI 和 CRP。

[0560] [TEFACR01.RTF]

[0561] [CNTO1959\PSA3002\DBR_WEEK_24\RE_WEEK_24\PROD\TEFACR01.SA

[0562] S]09AUG2019,09:55

[0563] 重要次要终点分析

[0564] 第24周时的HAQ-DI评分相对于基线的变化

[0565] 在第24周,基于综合估计,与安慰剂组相比在古塞库单抗100mg q4w组和古塞库单

抗100mg q8w组中都观察到HAQ-DI评分从基线的显著更大的降低(全球和美国特定调整的p<0.001;表4)。

[0566]

表 4: 使用 MI 和 ANCOVA 模型基于综合估计的第 24 周时 HAQ-DI 评分相对于基线的变化的汇总; 全分析集 1（研究 CNTO1959PSA3002）

		古塞库单抗	
	安慰剂	100mg q8w	100mg q4w
分析集: 全分析集 1	246	248	245
HAQ-DI 相对于基线的变化 [a,h]			
可评价的受试者 [b]			
N	244	246	245
平均值（SD）	-0.1527（0.51258）	-0.3892（0.53778）	-0.4097（0.50084）
中值	-0.1250	-0.2500	-0.3750
范围	（-2.250; 1.375）	（-2.250; 1.125）	（-2.000; 1.000）
IQ 范围	（-0.3750; 0.1250）	（-0.6250; 0.0000）	（-0.7500; 0.0000）
所有受试者（包括那些具有插补数据的受试者）[a,c,h]			
N	246	248	245
平均值（SE）[d]	-0.1557（0.03280）	-0.3891（0.03407）	-0.4097（0.03200）
平均值变化的基于模型的估计 [a,c,h]			
最小二乘均值（95% CI）[e]	-0.1300（-0.1912, -0.0687）	-0.3672（-0.4282, -0.3062）	-0.4004（-0.4617, -0.3390）
最小二乘均值差异（95% CI）		-0.2372（-0.3210, -0.1534）	-0.2704（-0.3544, -0.1864）
p 值 [f]		<0.001	<0.001

表 4: 使用 MI 和 ANCOVA 模型基于综合估计的第 24 周时 HAQ-DI 评分相对于基线的变化的汇总; 全分析集 1（研究 CNTO1959PSA3002）

	安慰剂	古塞库单抗 100mg q8w	古塞库单抗 100mg q4w

[a]定义为如果受试者在第 24 周之前满足治疗失败（TF）标准，则相对于基线的变化使用观察到的数据或 0（无改善）。
[b]受试者已经在此次访视时观察到相对于基线的变化或在访视前满足 TF 标准。
[c]假设缺失数据为随机缺失（MAR），并使用多重插补法（MI）来插补。
[d]呈现对所有 MI 数据集取的均值的平均值。均值方差是平均的插补内方差和插补间方差的加权和。
[e]对于第 24 周时相对于基线的变化，基于协方差分析（ANCOVA）模型计算每个 MI 数据集的最小二乘均值。呈现了组合最小二乘均值，其是对所有 MI 数据集取的最小二乘均值的平均值。
[f]p 值（标称值）基于组合最小二乘均值的近似正态分布。[h]HAQ 评分是所计算的类别评分（穿衣、起床、进食、行走、卫生、抓握及日常生活）的平均值。评分越低指示功能越好。

[0567]

[0568] [TEFHAQ03.RTF]

[0569] [CNTO1959\PSA3002\DBR_WEEK_24\RE_WEEK_24\PROD\TEFHAQ03.SA

[0570] S]09AUG2019,08:09

[0571] 第24周的银屑病IGA应答

[0572] 在具有≥3% BSA银屑病累及且IGA评分≥2的543名(73.5%)受试者中,基于综合估计,与安慰剂组相比,在古塞库单抗100mg q4w组和古塞库单抗100mg q8w组中显著更大比例的受试者在第24周实现了银屑病IGA应答为0(清除)或1(最低)并且IGA银屑病评分从基线降低≥2级(全球和美国特定调整的p<0.001;表5)。

表 5: 基于综合估计在第 24 周实现研究者整体评估（IGA）评分为 0（清除）或 1（最低）且从基线降低≥2 级的受试者数量; 在基线时具有≥3%体表面积（BSA）的银屑病累及且 IGA 评分≥2（轻度）的受试者中的全分析集 1（研究 CNTO1959PSA3002）

[0573]

	安慰剂	古塞库单抗 100mg q8w	古塞库单抗 100mg q4w
分析集: 在基线时具有≥3%体表面积（BSA）银屑病累及且 IGA 评分≥2（轻度）的受试者中的全分析集 1	183	176	184

表 5: 基于综合估计在第 24 周实现研究者整体评估（IGA）评分为 0（清除）或 1（最低）且从基线降低≥2 级的受试者数量；在基线时具有≥3%体表面积（BSA）的银屑病累及且 IGA 评分≥2（轻度）的受试者中的全分析集 1（研究 CNTO1959PSA3002）

[0574]

	安慰剂	古塞库单抗 100mg q8w	古塞库单抗 100mg q4w
第 24 周时可评价 IGA 应答的受试者 [a]	182	175	183
具有 IGA 应答的受试者 [b,h]	35（19.2%）	124（70.9%）	126（68.9%）
所有受试者（包括那些具有插补数据的受试者）	183	176	184
具有 IGA 应答的受试者 [b,c,h]	35（19.1%）	124（70.5%）	126（68.5%）
差异%（95% CI）[d]		50.9（42.2，59.7）	49.8（41.2，58.4）
p 值 [e]		<0.001	<0.001

[a]受试者具有观察到的 IGA 应答状态或满足治疗失败（TF）标准。
[b]定义为在第 24 周之前没有满足任何 TF 标准的观察到的应答者。
[c]缺失数据的受试者被假设为无应答者。
[d]置信区间基于 Wald 统计。
[e]p-值（标称值）基于 CMH 检验，通过非生物 DMARD 的基线使用（是，否）和随机化前的 CRP（<2.0mg/dL 对比≥2.0mg/dL）进行分层。
[h]IGA 记载研究者对患者银屑病的评估，并将病变分级为硬结、红斑和鳞屑，各自使用 5 分量表：0（无证据）、1（最低）、2（轻度）、3（中度）和 4（重度）。银屑病的 IGA 评分基于硬结、红斑和鳞屑评分的平均值。IGA 应答被定义为 IGA 评分为 0（清除）或 1（最低）并且从基线降低≥2 级。

[0575] [TEFIGA01.RTF]

[0576] [CNTO1959\PSA3002\DBR_WEEK_24\RE_WEEK_24\PROD\TEFIGA01.SA

[0577] S]01APR2019,16:32

[0578] 在第24周时修正的vdH-S评分相对于基线的变化。

[0579] 在第24周,基于治疗政策估计与安慰剂组相比,在古塞库单抗100mg q4w组和古塞库单抗100mg q8w组中都观察到修正的vdH-S评分相对于基线在数值上更小(进展更少)的变化(表6)。

[0580]

表 6: 使用 MI 和 ANCOVA 模型基于治疗政策估计，第 24 周时修正的 vdH-S 评分相对于基线的变化的汇总（阅读活动 1）；结构损伤的全分析集 1（研究 CNTO1959PSA3002）

		古塞库单抗	
	安慰剂	100mg q8w	100mg q4w
分析集：结构损伤的全分析集 1	246	248	245
修正的 vdH-S 评分相对于基线的变化 [a,h]			
可评价的受试者 [b]			
N	245	247	240
平均值（SD）	0.90（3.142）	0.45（2.376）	0.25（2.521）
中值	0.00	0.00	0.00
范围	（-4.5；28.5）	（-8.5；17.5）	（-17.5；13.5）
IQ 范围	（0.00；1.00）	（-0.50；1.00）	（-0.50；0.50）
所有受试者（包括那些具有插补数据的受试者）[a,c,h]			
N	246	248	245
平均值（SE）[d]	0.90（0.201）	0.46（0.151）	0.28（0.163）
平均值变化的基于模型的估计 [a,b,h]			
最小二乘均值（95% CI）[e]	0.95（0.61，1.29）	0.52（0.18，0.86）	0.29（-0.05，0.63）
最小二乘均值差异（95% CI）		-0.43（-0.90，0.03）	-0.66（-1.13，-0.19）
p 值 [f]		0.068	0.006

表 6: 使用 MI 和 ANCOVA 模型基于治疗政策估计，第 24 周时修正的 vdH-S 评分相对于基线的变化的汇总（阅读活动 1）；结构损伤的全分析集 1（研究 CNTO1959PSA3002）

		古塞库单抗	
	安慰剂	100mg q8w	100mg q4w

[0581] [a]定义为不管是否满足治疗失败（TF）标准，使用观察到的数据相对于基线的变化。[b]受试者具有相对于基线观察到的变化。[c]假设缺失数据为随机缺失（MAR），并使用多重插补法（MI）来插补。[d]呈现对所有 MI 数据集取的均值的平均值。均值方差是平均的插补内方差和插补间方差的加权和。[e]对于第 24 周时相对于基线的变化，基于协方差分析（ANCOVA）模型计算每个 MI 数据集的最小二乘均值。呈现了组合最小二乘均值，其是对所有 MI 数据集取的最小二乘均值的平均值。[f]p 值（标称值）基于组合最小二乘均值的近似正态分布。[h]修正的 vdH-S 评分是侵蚀评分（手、脚）和关节间隙狭窄（JSN）评分（手、脚）之和。关节侵蚀评分是两只手的 40 个关节和 2 只脚的 12 个关节的总侵蚀严重程度，最大侵蚀评分为 320。每个关节评分为 0-5，0 指示没有侵蚀，5 指示骨完全塌陷。JSN 评分是与上述相同的 52 个关节中的总 JSN 评分。每个关节评分为 0-4，0 指示没有 JSN，4 指示不存在关节间隙，最大 JSN 评分为 208。最大修正的 vdH-S 评分为 528。

[0582] [TEFXRAY01.RTF]

[0583] [CNTO1959\PSA3002\DBR_WEEK_24\RE_WEEK_24\PROD\TEFXRAY01.S

[0584] AS]09AUG2019,08:30

[0585] 在第24周时SF-36PCS相对于基线的变化

[0586] 在第24周,基于综合估计与安慰剂组相比,在古塞库单抗100mg q4w组和古塞库单抗100mg q8w组中都观察到SF-36PCS评分相对于基线在数值上更大的改善(表7)

表 7: 使用 MI 和 ANCOVA 模型基于综合估计的第 24 周时 SF-36 PCS 评分相对于基线的变化的汇总；全分析集 1（研究 CNTO1959PSA3002）

		古塞库单抗	
	安慰剂	100mg q8w	100mg q4w
分析集：全分析集 1	246	248	245

[0587]

SF-36 PCS 评分相对于基线的变化 [a,h]			
可评价的受试者 [b]			
N	244	246	245
平均值（SD）	3.639（6.8590）	7.525（8.0557）	6.935（6.9780）
中值	3.590	7.085	6.210

表 7: 使用 MI 和 ANCOVA 模型基于综合估计的第 24 周时 SF-36 PCS 评分相对于基线的变化的汇总; 全分析集 1（研究 CNTO1959PSA3002）

	安慰剂	古塞库单抗 100mg q8w	古塞库单抗 100mg q4w
范围	(-17.33; 29.22)	(-11.63; 33.13)	(-9.23; 27.39)
IQ 范围	(-0.240; 7.765)	(1.310; 12.080)	(1.450; 11.350)
所有受试者（包括那些具有插补数据的受试者）[a,c,h]			
N	246	248	245
平均值（SE）[d]	3.630（0.4374）	7.511（0.5108）	6.935（0.4458）
平均值变化的基于模型的估计 [a,c,h]			
最小二乘均值（95% CI）[e]	3.42（2.53, 4.32）	7.39（6.50, 8.29）	7.04（6.14, 7.94）
最小二乘均值差异（95% CI）		3.97（2.74, 5.20）	3.62（2.39, 4.85）
p 值 [f]		<0.001	<0.001

[a]定义为如果受试者在第 24 周之前满足治疗失败（TF）标准，则相对于基线的变化使用观察到的数据或 0（无改善）。
[b]受试者已经在此次访视时观察到相对于基线的变化或在访视前满足 TF 标准。
[c]假设缺失数据为随机缺失（MAR），并使用多重插补法（MI）来插补。
[d]呈现对所有 MI 数据集取的均值的平均值。均值方差是平均的插补内方差和插补间方差的加权和。
[e]对于第 24 周时相对于基线的变化，基于协方差分析（ANCOVA）模型计算每个 MI 数据集的最小二乘均值。呈现了组合最小二乘均值，其是对所有 MI 数据集取的最小二乘均值的平均值。
[f]p 值（标称值）基于组合最小二乘均值的近似正态分布。[h]基于具有 36 个问题的 SF-36 健康相关生活质量工具的 8 个量表计算身体成分汇总（PCS）和心理成分汇总（MCS）评分。评分越高指示健康越佳。

[0588]

[0589] [TEFPCS03.RTF]

[0590] [CNTO1959\PSA3002\DBR_WEEK_24\RE_WEEK_24\PROD\TEFPCS03.SAS]

[0591] 09AUG2019,08:22

[0592] 在第24周时SF-36MCS相对于基线的变化

[0593] 在第24周,基于综合估计与安慰剂组相比,在古塞库单抗100mg q4w组和古塞库单抗100mg q8w组中都观察到SF-36MCS评分相对于基线在数值上更大的改善(表8)。

表 8: 使用 MI 和 ANCOVA 模型基于综合估计的第 24 周时 SF-36 MCS 评分相对于基线的变化的汇总; 全分析集 1（研究 CNTO1959PSA3002）

	安慰剂	古塞库单抗 100mg q8w	古塞库单抗 100mg q4w
分析集: 全分析集 1	246	248	245
SF-36 MCS 评分相对于基线的变化 [a,h]			
可评价的受试者 [b]			
N	244	246	245
平均值（SD）	2.132（9.5188）	4.128（9.7835）	3.793（8.9873）
中值	0.210	2.630	2.100
范围	(-36.92; 37.06)	(-30.75; 34.78)	(-23.21; 39.88)
IQ 范围	(-3.310; 7.925)	(-1.450; 9.920)	(-0.910; 8.070)
所有受试者（包括那些具有插补数据的受试者）[a,c,h]			
N	246	248	245
平均值（SE）[d]	2.198（0.6097）	4.116（0.6210）	3.793（0.5742）
平均值变化的基于模型的估计 [a,c,h]			
最小二乘均值（95% CI）[e]	2.14（1.07, 3.21）	4.17（3.10, 5.23）	4.22（3.14, 5.29）
最小二乘均值差异（95% CI）		2.02（0.56, 3.49）	2.07（0.60, 3.54）
p 值 [f]		0.007	0.006

[a]定义为如果受试者在第 24 周之前满足治疗失败（TF）标准，则相对于基线的变化使用观察到的数据或 0（无改善）。
[b]受试者已经在此次访视时观察到相对于基线的变化或在访视前满足 TF 标准。
[c]假设缺失数据为随机缺失（MAR），并使用多重插补法（MI）来插补。
[d]呈现对所有 MI 数据集取的均值的平均值。均值方差是平均的插补内方差和插补间方差的加权和。
[e]对于第 24 周时相对于基线的变化，基于协方差分析（ANCOVA）模型计算每个 MI 数据集的最小二乘均值。呈现了组合最小二乘均值，其是对所有 MI 数据集取的最小二乘均值的平均值。
[f]p 值（标称值）基于组合最小二乘均值的近似正态分布。[h]基于具有 36 个问题的 SF-36 健康相关生活质量工具的 8 个量表计算身体成分汇总（PCS）和心理成分汇总（MCS）评分。评分越高指示健康越佳。

[0594]

表 8: 使用 MI 和 ANCOVA 模型基于综合估计的第 24 周时 SF-36 MCS 评分相对于基线的变化的汇总; 全分析集 1（研究 CNTO1959PSA3002）

[0595]

	安慰剂	古塞库单抗 100mg q8w	古塞库单抗 100mg q4w

[0596] [TEFMCS03.RTF]

[0597] [CNTO1959\PSA3002\DBR_WEEK_24\RE_WEEK_24\PROD\TEFMCS03.SAS]

[0598] 09AUG2019,08:15第24周时肌腱端炎的消退

[0599] 在基线时患有肌腱端炎的506名(68.5%)受试者中,在第24周与安慰剂组(30.3%)相比,在古塞库单抗100mg q4w组和古塞库单抗100mg q8w组中在数值上更大比例的受试者(分别为43.5%和53.8%)实现了肌腱端炎消退(分别标称p=0.017和p<0.001;表9)。仅基于CNTO1959PSA3001数据,在基于LEI在基线时患有肌腱端炎的222名(58.3%)受试者中,在第24周与安慰剂组(27.3%)相比,在古塞库单抗100mg q4w组(47.9%)和古塞库单抗100mg q8w组(40.3%)中在数值上更大比例的受试者实现了肌腱端炎消退(分别标称p=0.013和p=0.094;表9)。对于这两项研究,与安慰剂组相比,两个古塞库单抗组的治疗效果在数值上更大,并且允许针对这一终点对两个剂量进行合并分析。

表9: 基于综合估计在第24周具有肌腱端炎消退(基于LEI)的受试者的数量;在基线时患有肌腱端炎(基于LEI)的受试者中的全分析集1(研究CNTO1959PSA3001和CNTO1959PSA3002)

[0600]

	CNTO1959PSA3001			CNTO1959PSA3002		
		古塞库单抗			古塞库单抗	
	安慰剂	100mg q8w	100mg q4w	安慰剂	100mg q8w	100mg q4w
分析集:在基线时患有肌腱端炎(基于LEI)的受试者中的全分析集1	77	72	73	178	158	170
第24周时可评价肌腱端炎消退的受试者[a]	77	72	73	178	158	170
有肌腱端炎消退的受试者	21 (27.3%)	29 (40.3%)	35 (47.9%)	54 (30.3%)	85 (53.8%)	74 (43.5%)
应答率的95% CI[b]	(16.7%, 37.9%)	(28.3%, 52.3%)	(35.8%, 60.1%)	(23.3%, 37.4%)	(45.7%, 61.9%)	(35.8%, 51.3%)
应答率差异(95% CI)[b]		13.0 (-1.6, 27.5)	19.8 (4.9, 34.6)		23.3 (13.1, 33.5)	12.3 (2.6, 22.1)
p值[c]		0.094	0.013		<0.001	0.017

表 9: 基于综合估计在第 24 周具有肌腱端炎消退（基于 LEI）的受试者的数量；在基线时患有肌腱端炎（基于 LEI）的受试者中的全分析集 1（研究 CNTO1959PSA3001 和 CNTO1959PSA3002）

	CNTO1959PSA3001			CNTO1959PSA3002		
		古塞库单抗			古塞库单抗	
	安慰剂	100mg q8w	100mg q4w	安慰剂	100mg q8w	100mg q4w

[0601]

	2 研究组合 古塞库单抗		
	安慰剂	100mg q8w	100mg q4w
分析集：在基线时患有肌腱端炎（基于 LEI）的受试者中的全分析集 1	255	230	243
第 24 周时可评价肌腱端炎消退的受试者 [a]	255	230	243
有肌腱端炎消退的受试者	75	114	109
应答率的 95% CI [b]	（29.4%） （23.6%，35.2%）	（49.6%） （42.9%，56.2%）	（44.9%） （38.4%，51.3%）
应答率差异（95% CI）[b]		20.1 （11.8，28.5）	14.6（6.4，22.7）
p 值 [c]		<0.001	<0.001

[0602] 第24周时趾炎的消退

[0603] 仅基于CNTO1959PSA3002数据,在基线时患有趾炎的331名(44.8%)受试者中,在第24周与安慰剂组(38.4%)相比,在古塞库单抗100mg q4w组和古塞库单抗100mg q8w组中在数值上更大比例的受试者(分别为63.6%和56.8%)实现了趾炎消退(分别标称p<0.001和p=0.007;表10和表11)。仅基于CNTO1959PSA3001数据,在基线时患有趾炎的142名(37.3%)受试者中,在第24周与安慰剂组(49.1%)相比,在古塞库单抗100mg q4w组(63.2%)和古塞库单抗100mg q8w组(65.3%)中在数值上更大比例的受试者实现了趾炎消退(分别标称p=0.212和p=0.088;表10和表11)。对于这两项研究,与安慰剂组相比,两个古塞库单抗组的治疗效果在数值上更大,并且允许针对这一终点对两个剂量进行合并分析。

[0604] 表10:基于综合估计在第24周实具有肌腱端炎消退(基于LEI)的受试者的数量;在基线时患有肌腱端炎(基于LEI)的受试者中的全分析集1(研究CNTO1959PSA3001和CNTO1959PSA3002)

[0605]

	CNTO1959PSA3001			CNTO1959PSA3002		
		古塞库单抗			古塞库单抗	
	安慰剂	100mg q8w	100mg q4w	安慰剂	100mg q8w	100mg q4w
分析集：在基线时患有趾炎的受试者中的全分析集 1	55	49	38	99	111	121
第 24 周时可评价趾炎消退的受试者 [a]	55	49	38	99	111	121
有趾炎消退的受试者	27（49.1%）	32（65.3%）	24（63.2%）	38（38.4%）	63（56.8%）	77（63.6%）
应答率的 95% CI [b]	（35.0%，63.2%）	（51.0%，79.7%）	（46.5%，79.8%）	（28.3%，48.5%）	（47.1%，66.4%）	（54.7%，72.6%）
应答率差异（95% CI）[b]		16.6（-1.5，34.8）	13.4（-6.9，33.7）		18.7（5.7，31.7）	24.5（11.8，37.1）
p 值 [c]		0.088	0.212		0.007	<0.001
应答率差异（95% CI）[d]			-1.9（-22.0，18.3）			6.2（-6.3，18.8）
p 值 [e]			0.859			0.338

[0606] 表11:基于综合估计在第24周实具有肌腱端炎消退(基于LEI)的受试者的数量;在基线时患有肌腱端炎(基于LEI)的受试者中的全分析集1(研究CNTO1959PSA3001和CNTO1959PSA3002组合)

[0607]

	2 研究组合		
		古塞库单抗	
	安慰剂	100mg q8w	100mg q4w
分析集：在基线时患有趾炎的受试者中的全分析集 1	154	160	159
第 24 周时可评价趾炎消退的受试者 a	154	160	159
有趾炎消退的受试者	65（42.2%）	95（59.4%）	101（63.5%）
应答率的 95% CI [b]	（34.1%，50.3%）	（51.5%，67.3%）	（55.7%，71.3%）
应答率差异（95% CI）[b]		18.0（7.4，28.6）	21.3（10.5，32.0）
p 值 [c]		0.001	<0.001
应答率差异（95% CI）[d]			4.1（-6.6，14.7）
p 值 [e]			0.461

[0608] 在全球(除美国以外)检验程序中针对多重性进行控制以及在美国特定检验程序中有条件地进行控制的重要次要终点

[0609] 在第24周时DAS28(CRP)相对于基线的变化

[0610] 在第24周,基于综合估计,与安慰剂组相比在古塞库单抗100mg q4w组和古塞库单抗100mg q8w组中都观察到DAS28(CRP)评分从基线的显著更大的降低(全球调整的p<0.001;)(表12)。

表 12: 使用 MI 和 ANCOVA 模型基于综合估计的第 24 周时 DAS 28（CRP）评分相对于基线的变化的汇总；全分析集 1（研究 CNTO1959PSA3002）

	安慰剂	古塞库单抗 100mg q8w	古塞库单抗 100mg q4w
分析集：全分析集 1	246	248	245
DAS28（CRP）相对于基线的变化 [a,h]			
可评价的受试者 [b]			
N	243	246	245
平均值（SD）	-0.99（1.102）	-1.56（1.085）	-1.61（1.016）
中值	-0.82	-1.41	-1.54
范围	（-4.5；1.3）	（-4.2；0.5）	（-5.0；0.2）
IQ 范围	（-1.64；-0.09）	（-2.42；-0.71）	（-2.33；-0.92）
所有受试者（包括那些具有插补数据的受试者）[a,c,h]			
N	246	248	245
平均值（SE）[d]	-0.98（0.070）	-1.56（0.069）	-1.61（0.065）
平均值变化的基于模型的估计 [a,c,h]			
最小二乘均值（95% CI）[e]	-0.97（-1.11，-0.84）	-1.59（-1.72，-1.45）	-1.62（-1.76，-1.49）
最小二乘均值差异（95% CI）		-0.61（-0.80，-0.43）	-0.65（-0.83，-0.47）
p 值 [f]		<0.001	<0.001

[a]定义为如果受试者在第 24 周之前满足治疗失败（TF）标准，则相对于基线的变化使用观察到的数据或 0（无改善）。
[b]受试者已经在此次访视时观察到相对于基线的变化或在访视前满足 TF 标准。
[c]假设缺失数据为随机缺失（MAR），并使用多重插补法（MI）来插补。
[d]呈现对所有 MI 数据集取的均值的平均值。均值方差是平均的插补内方差和插补间方差的加权和。
[e]对于第 24 周时相对于基线的变化，基于协方差分析（ANCOVA）模型计算每个 MI 数据集的最小二乘均值。呈现了组合最小二乘均值，其是对所有 MI 数据集取的最小二乘均值的平均值。
[f]p 值（标称值）基于组合最小二乘均值的近似正态分布。[h]基于压痛关节（28）、肿胀关节（28）、患者对疾病活动性的整体评估和 CRP 计算 DAS 评分。

[0611]

[0612] [TEFDAS04.RTF][CNTO1959\PSA3002\DBR_WEEK_24\RE_WEEK_24\PROD\TEFDAS04.SAS]

[0613] 03APR2019,18:41

[0614] 第16周的ACR 20应答

[0615] 基于综合估计与安慰剂组相比,在古塞库单抗100mg q4w和古塞库单抗100mg q8w组中在第16周实现ACR 20应答的受试者的比例在数值上更高(表13)。

[0616]

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

		古塞库单抗	
	安慰剂	100mg q8w	100mg q4w
分析集: 全分析集 1	246	248	245
第 16 周时可评价 ACR 20 应答的受试者 [a]	244	247	242
具有 ACR 20 应答的受试者 [b,h]	83（34.0%）	137（55.5%）	137（56.6%）
所有受试者（包括那些具有插补数据的受试者）	246	248	245
具有 ACR 20 应答的受试者 [b,c,h]	83（33.7%）	137（55.2%）	137（55.9%）
差异%（95% CI）[d]		21.5（13.1, 30.0）	22.2（13.7, 30.7）
p 值 [e]		<0.001	<0.001

[a]受试者具有观察到的 ACR 20 应答状态或满足治疗失败（TF）标准。
[b]定义为在第 16 周之前没有满足任何 TF 标准的观察到的应答者。
[c]缺失数据的受试者被假设为无应答者。
[d]置信区间基于 Wald 统计。
[e]p-值（标称值）基于 CMH 检验，通过非生物 DMARD 的基线使用（是，否）和随机化前的 CRP（<2.0mg/dL 对比≥2.0mg/dL）进行分层。在表[TEFMULT01]中提供了用于全球多重性调整的 p 值。
[h]ACR 20 应答被定义为在压痛关节数（68 个关节）和肿胀关节数（66 个关节）两个方面相对于基线改善≥20%，并且在 5 项评估中的至少 3 项中相对于基线改善≥20%: 患者的疼痛评估、患者对疾病活动性的整体评估、医师对疾病活动性的整体评估、HAQ-DI 和 CRP。

[0617] [TEFACR05.RTF]

[0618] [CNTO1959\PSA3002\DBR_WEEK_24\RE_WEEK_24\PROD\TEFACR05.SAS]

[0619] 09AUG2019,07:46

[0620] 第24周的ACR 50应答

[0621] 基于综合估计与安慰剂组相比,在古塞库单抗100mg q4w和古塞库单抗100mg q8w组中在第24周实现ACR 50应答的受试者的比例在数值上更高(表14)。

[0622]

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

	安慰剂	古塞库单抗 100mg q8w	古塞库单抗 100mg q4w
分析集: 全分析集 1	246	248	245
第 24 周时可评价 ACR 50 应答的受试者 [a]	244	246	244
具有 ACR 50 应答的受试者 [b,h]	35（14.3%）	78（31.7%）	81（33.2%）
所有受试者（包括那些具有插补数据的受试者）	246	248	245
具有 ACR 50 应答的受试者 [b,c,h]	35（14.2%）	78（31.5%）	81（33.1%）
差异%（95% CI）[d]		17.2（10.0, 24.4）	18.8（11.5, 26.1）
p 值 [e]		<0.001	<0.001

[a]受试者具有观察到的 ACR 50 应答状态或满足治疗失败（TF）标准。
[b]定义为在第 24 周之前没有满足任何 TF 标准的观察到的应答者。
[c]缺失数据的受试者被假设为无应答者。
[d]置信区间基于 Wald 统计。
[e]p-值（标称值）基于 CMH 检验，通过非生物 DMARD 的基线使用（是，否）和随机化前的 CRP（<2.0mg/dL 对比≥2.0mg/dL）进行分层。[h]ACR 50 应答被定义为在压痛关节数（68 个关节）和肿胀关节数（66 个关节）两个方面相对于基线改善≥50%，并且在 5 项评估中的至少 3 项中相对于基线改善≥50%：患者的疼痛评估、患者对疾病活动性的整体评估、医师对疾病活动性的整体评估、HAQ-DI 和 CRP。

[0623] [TEFACR04.RTF]

[0624] [CNTO1959\PSA3002\DBR_WEEK_24\RE_WEEK_24\PROD\TEFACR04.SAS]09AUG2019,

[0625] 07:46

[0626] 第16周的ACR 50应答

[0627] 基于综合估计与安慰剂组相比,在古塞库单抗100mg q4w和古塞库单抗100mg q8w组中在第16周实现ACR 50应答的受试者的比例在数值上更高(表15)。

表 15: 基于综合估计在第 16 周时实现 ACR 50 应答的受试者的数量; 全分析集 1（研究 CNTO1959PSA3002）

		古塞库单抗	
	安慰剂	100mg q8w	100mg q4w
分析集: 全分析集 1	246	248	245
第 16 周时可评价 ACR 50 应答的受试者[a]	245	248	241
具有 ACR 50 应答的受试者[b,h]	23（9.4%）	71（28.6%）	51（21.2%）
所有受试者（包括那些具有插补数据的受试者）	246	248	245
具有 ACR 50 应答的受试者[b,c,h]	23（9.3%）	71（28.6%）	51（20.8%）
差异%（95% CI）[d]		19.3（12.6，25.9）	11.5（5.2，17.7）
p 值[e]		<0.001	<0.001

[a]受试者具有观察到的 ACR 50 应答状态或满足治疗失败（TF）标准。
[b]定义为在第 16 周之前没有满足任何 TF 标准的观察到的应答者。
[c]缺失数据的受试者被假设为无应答者。
[d]置信区间基于 Wald 统计。
[e]p-值（标称值）基于 CMH 检验，通过非生物 DMARD 的基线使用（是，否）和随机化前的 CRP（<2.0mg/dL 对比≥2.0mg/dL）进行分层。[h]ACR 50 应答被定义为在压痛关节数（68 个关节）和肿胀关节数（66 个关节）两个方面相对于基线改善≥50%，并且在 5 项评估中的至少 3 项中相对于基线改善≥50%: 患者的疼痛评估、患者对疾病活动性的整体评估、医师对疾病活动性的整体评估、HAQ-DI 和 CRP。

[0628]

[0629] [TEFACR06.RTF]

[0630] [CNTO1959\PSA3002\DBR_WEEK_24\RE_WEEK_24\PROD\TEFACR06.SAS]

[0631] 09AUG2019,07:46

[0632] 第24周的ACR 70应答

[0633] 基于综合估计与安慰剂组相比,在古塞库单抗100mg q4w和古塞库单抗100mg q8w组中在第24周实现ACR 70应答的受试者的比例在数值上更高(表16)。

表 16: 基于综合估计在第 24 周时实现 ACR 70 应答的受试者的数量; 全分析集 1（研究 CNTO1959PSA3002）

[0634]

		古塞库单抗	
	安慰剂	100mg q8w	100mg q4w
分析集: 全分析集 1	246	248	245

表 16: 基于综合估计在第 24 周时实现 ACR 70 应答的受试者的数量; 全分析集 1（研究 CNTO1959PSA3002）

[0635]

	安慰剂	古塞库单抗 100mg q8w	古塞库单抗 100mg q4w
第 24 周时可评价 ACR 70 应答的受试者 [a]	245	246	244
具有 ACR 70 应答的受试者 [b,h]	10（4.1%）	46（18.7%）	32（13.1%）
所有受试者（包括那些具有插补数据的受试者）	246	248	245
具有 ACR 70 应答的受试者 [b,c,h]	10（4.1%）	46（18.5%）	32（13.1%）
差异%（95% CI）[d]		14.5（9.1，19.9）	9.0（4.1，13.8）
p 值 [e]		<0.001	<0.001

[a]受试者具有观察到的 ACR 70 应答状态或满足治疗失败（TF）标准。
[b]定义为在第 24 周之前没有满足任何 TF 标准的观察到的应答者。
[c]缺失数据的受试者被假设为无应答者。
[d]置信区间基于 Wald 统计。
[e]p-值（标称值）基于 CMH 检验，通过非生物 DMARD 的基线使用（是，否）和随机化前的 CRP（<2.0mg/dL 对比≥2.0mg/dL）进行分层。[h]ACR 70 应答被定义为在压痛关节数（68 个关节）和肿胀关节数（66 个关节）两个方面相对于基线改善≥70%，并且在 5 项评估中的至少 3 项中相对于基线改善≥70%：患者的疼痛评估、患者对疾病活动性的整体评估、医师对疾病活动性的整体评估、HAQ-DI 和 CRP。

[0636] [TEFACR07.RTF]

[0637] [CNTO1959\PSA3002\DBR_WEEK_24\RE_WEEK_24\PROD\TEFACR07.SAS]

[0638] 03APR2019,19:49

[0639] 第24周时的肌腱端炎评分相对于基线的变化

[0640] 仅基于CNTO1959PSA3002数据,在基线时患有肌腱端炎的506名(68.5%)受试者中,与安慰剂组相比,在古塞库单抗100mg q4w组和古塞库单抗100mg q8w组中都观察到第24周时LEI评分相对于基线在数值上更大的降低(分别标称p=0.002和p<0.001;表17)。仅基于CNTO1959PSA3001数据,在基线时患有肌腱端炎的222名(58.3%)受试者中,与安慰剂组相比,在古塞库单抗100mg q4w组和古塞库单抗100mg q8w组中都观察到第24周时LEI评分相对于基线在数值上更大的降低(分别标称p=0.004和p=0.185;表17)。对于这两项研究,与安慰剂组相比,两个古塞库单抗组的治疗效果在数值上更大,并且允许针对这一终点对两个剂量进行合并分析。

表 17: 使用 MI 和 ANCOVA 模型基于综合估计的第 24 周时肌腱端炎评分（基于 LEI）相对于基线的变化；在基线时患有肌腱端炎（基于 LEI）的受试者中的全分析集 1（研究 CNTO1959PSA3001 和 CNTO1959PSA3002）

	CNTO1959PSA3001			CNTO1959PSA3002			2 研究组合		
		古塞库单抗			古塞库单抗			古塞库单抗	
	安慰剂	100mg q8w	100mg q4w	安慰剂	100mg q8w	100mg q4w	安慰剂	100mg q8w	100mg q4w
分析集：在基线时患有肌腱端炎（LEI）的受试者中的全分析集 1	77	72	73	178	158	170	255	230	243
第 24 周									
第 24 周的所有受试者（包括那些缺失变化通过 MI 插补的受试者）[a,b]	77	72	73	178	158	170	255	230	243
NC 平均值（SE）[c]	-0.883 (0.1783)	-1.194 (0.2190)	-1.726 (0.2252)	-1.033 (0.1244)	-1.519 (0.1390)	-1.620 (0.1255)	-0.987 (0.1020)	-1.418 (0.1177)	-1.652 (0.1106)
基于模型的估计									
最小二乘均值（95% CI）[d]	-1.01 (-1.37, -0.66)	-1.35 (-1.72, -0.98)	-1.75 (-2.13, -1.38)	-1.03 (-1.25, -0.81)	-1.60 (-1.84, -1.37)	-1.52 (-1.75, -1.29)	-1.02 (-1.22, -0.82)	-1.52 (-1.73, -1.31)	-1.59 (-1.79, -1.38)
最小二乘均值差异（95% CI）[d]		-0.33 (-0.83, 0.16)	-0.74 (-1.24, -0.24)		-0.57 (-0.89, -0.26)	-0.49 (-0.80, -0.19)		-0.50 (-0.77, -0.23)	-0.57 (-0.83, -0.31)
p 值[e]		0.185	0.004		<0.001	0.002		<0.001	<0.001
最小二乘均值差异（95% CI）[d]			-0.41 (-0.91, 0.10)			0.08 (-0.24, 0.40)			-0.07 (-0.34, 0.20)

[0641]

表 17: 使用 MI 和 ANCOVA 模型基于综合估计的第 24 周时肌腱端炎评分（基于 LEI）相对于基线的变化；在基线时患有肌腱端炎（基于 LEI）的受试者中的全分析集 1（研究 CNTO1959PSA3001 和 CNTO1959PSA3002）

	CNTO1959PSA3001			CNTO1959PSA3002			2 研究组合		
		古塞库单抗			古塞库单抗			古塞库单抗	
	安慰剂	100mg q8w	100mg q4w	安慰剂	100mg q8w	100mg q4w	安慰剂	100mg q8w	100mg q4w
p 值 [e]			0.114			0.617			0.623

[0642] [a]估计是在满足 TF 标准之前使用观察到的数据并且在满足 TF 标准之后使用 0（相对于基线没有改善）定义为相对于基线的变化。假设缺失数据为随机缺失（MAR）。
[b]缺失变化值的受试者通过多重插补法（MI）插补。仅在研究 CNTO1959PSA3002 中收集的第 2 周的数据被包括在 MI 程序中以插补研究 CNTO1959PSA3002 缺失的变化值，然而，从 2 研究组合的合并数据分析中排除。
[c]呈现对所有 MI 数据集取的均值的平均值。均值方差是平均的插补内方差和插补间方差的加权和。
[d]对于访视时相对于基线的变化，基于协方差分析（ANCOVA）模型计算每个 MI 数据集的最小二乘均值。呈现了组合最小二乘均值，其是对所有 MI 数据集取的最小二乘均值的平均值。
[e]p 值基于组合最小二乘均值的近似正态分布。
肌腱端炎评分（基于 LEI）是 6 个评价部位（左和右：肱骨外上髁、股骨内侧髁、跟腱附着点）的总评分，范围为 0 至 6。相对于基线的负变化指示改善。

[0643] 改编自[TEFENTC01S12.RTF]

[0644] [CNTO1959\Z_SCE\DBR_2019_04\RE_PSA_SBLA\PROD\TEFENTC01S12.SAS] 09AUG2019,12:17第24周时的趾炎评分相对于基线的变化

[0645] 仅基于CNTO1959PSA3002数据,在基线时患有趾炎的331名(44.8%)受试者中,与安慰剂组相比,在古塞库单抗100mg q4w组和古塞库单抗100mg q8w组中都观察到第24周时趾炎评分相对于基线在数值上更大的降低(两者标称p＝0.002;表18)。仅基于CNTO1959PSA3001数据,在基线时患有趾炎的142名(37.3%)受试者中,与安慰剂组相比,在古塞库单抗100mg q4w组和古塞库单抗100mg q8w组中都观察到第24周时趾炎评分相对于基线在数值上更大的降低(分别标称p＝0.225和p＝0.121;表18)。对于这两项研究,与安慰剂组相比,两个古塞库单抗组的治疗效果在数值上更大,并且允许针对这一终点对两个剂量进行合并分析。

表 18: 使用 MI 和 ANCOVA 模型基于综合估计的第 24 周时趾炎评分相对于基线的变化; 在基线时患有趾炎的受试者中的全分析集 1（研究 CNTO1959PSA3001 和 CNTO1959PSA3002）

	CNTO1959PSA3001			CNTO1959PSA3002			2 研究组合		
		古塞库单抗			古塞库单抗			古塞库单抗	
	安慰剂	100mg q8w	100mg q4w	安慰剂	100mg q8w	100mg q4w	安慰剂	100mg q8w	100mg q4w
分析集: 在基线时患有趾炎的受试者中的全分析集 1	55	49	38	99	111	121	154	160	159
第 24 周									
第 24 周的所有受试者（包括那些缺失变化通过 MI 插补的受试者）[a,b]									
N	55	49	38	99	111	121	154	160	159
平均值（SE）[c]	-3.018（0.7365）	-6.102（1.4772）	-6.474（1.7809）	-4.151（0.7686）	-5.809（0.7410）	-6.215（0.7099）	-3.746（0.5599）	-5.899（0.6822）	-6.277（0.6848）
基于模型的估计最小二乘均值（95% CI）[d]	-4.30（-5.96，-2.63）	-6.11（-7.81，-4.41）	-5.82（-7.82，-3.83）	-4.03（-4.96，-3.10）	-5.95（-6.83，-5.08）	-5.88（-6.74，-5.01）	-4.21（-5.05，-3.36）	-6.10（-6.92，-5.27）	-5.97（-6.84，-5.11）
最小二乘均值差异（95% CI）[d]		-1.82（-4.12，0.49）	-1.53（-4.00，0.95）		-1.92（-3.15，-0.70）	-1.85（-3.04，-0.65）		-1.89（-2.99，-0.79）	-1.77（-2.87，-0.66）
p 值[e]		0.121	0.225		0.002	0.002		<0.001	0.002
最小二乘均值差异（95% CI）[d]			0.29（-2.25，2.83）			0.08（-1.09，1.24）			0.12（-0.97，1.22）
p 值[e]			0.822			0.897			0.823

[0646]

表 18: 使用 MI 和 ANCOVA 模型基于综合估计的第 24 周时趾炎评分相对于基线的变化; 在基线时患有趾炎的受试者中的全分析集 1（研究 CNTO1959PSA3001 和 CNTO1959PSA3002）

	CNTO1959PSA3001			CNTO1959PSA3002			2 研究组合		
		古塞库单抗			古塞库单抗			古塞库单抗	
	安慰剂	100mg q8w	100mg q4w	安慰剂	100mg q8w	100mg q4w	安慰剂	100mg q8w	100mg q4w

[0647]

[a]估计是在满足 TF 标准之前使用观察到的数据并且在满足 TF 标准之后使用 0（相对于基线没有改善）定义为相对于基线的变化。假设缺失数据为随机缺失（MAR）。

[b]缺失变化值的受试者通过多重插补法（MI）插补。仅在研究 CNTO1959PSA3002 中收集的第 2 周的数据被包括在 MI 程序中以插补研究 CNTO1959PSA3002 缺失的变化值，然而，从 2 研究组合的合并数据分析中排除。

[c]呈现对所有 MI 数据集取的均值的平均值。均值方差是平均的插补内方差和插补间方差的加权和。

[d]对于访视时相对于基线的变化，基于协方差分析（ANCOVA）模型计算每个 MI 数据集的最小二乘均值。呈现了组合最小二乘均值，其是对所有 MI 数据集取的最小二乘均值的平均值。

[e]p 值基于组合最小二乘均值的近似正态分布。

趾炎评分是使用从 0（无趾炎）至 3（严重趾炎）的评分系统每趾中趾炎的存在和严重程度的总评分。最终趾炎评分的范围为 0 至 60。相对于基线的负变化指示改善。

[0648] 改编自[TEFDACC01S12.RTF]

[0649] [CNTO1959\Z_SCE\DBR_2019_04\RE_PSA_SBLA\PROD\TEFDACC01S12.SAS] 09AUG2019,12:12与关节体征和症状减少相关的其他功效终点

[0650] 到第24周的ACR 20、ACR 50和ACR70应答

[0651] 在第24周,基于综合估计,与安慰剂组相比,两个古塞库单抗治疗组具有在数值上更大比例的具有ACR 20、ACR 50和ACR 70应答的受试者(所有标称p<0.001)(图4、图5、图6)。

[0652] 到第24周的ACR组成部分测量

[0653] ACR应答的7个组成部分是肿胀和压痛关节数、患者的疼痛评估(通过VAS)、患者和医师对疾病活动性的整体评估(通过VAS)、HAQ DI和CRP。在附件TEFACR12中提供了到第24周基于治疗政策估计在可评价的受试者中通过访视获得的ACR组成部分的汇总。早在第4周,与安慰剂组相比,在两个古塞库单抗组中都看到所有ACR组成部分在数值上更大的改善,除肿胀关节数以外,其中在第8周看到古塞库单抗组与安慰剂组相比在数值上更大的改善。与安慰剂组相比,在两个古塞库单抗组中每个ACR组成部分的改善到第24周随时间持续增加。

[0654] 在第24周,与安慰剂组相比,古塞库单抗100mg q4w组和古塞库单抗100mg q8w组中ACR组成部分相对于基线的中值百分比变化如下:

[0655] • 肿胀关节数量:与-65.5%相比,分别为-81.5%和-85.7%

[0656] • 压痛关节数量:与-33.3%相比,分别为-66.7%和-60.0%

[0657] • 患者的疼痛评估:与-11.59%相比,分别为-38.45%和-37.21%

[0658] • 患者对疾病活动性的整体评估:与-13.33%相比,分别为-37.09%和-34.04%

[0659]

[0660] • 医师对疾病活动性的整体评估:与-34.57%相比,分别为-63.86%和-62.87%

[0661]

[0662] • HAQ-DI:与-8.3333%相比,分别为-33.3333%和-27.2727%

[0663] • CRP:与-17.494%相比,分别为-48.218%和-53.175%

[0664] 到第24周的PASI50、PASI75、PASI 90和PASI 100应答

[0665] 在第24周,与安慰剂组相比,在古塞库单抗100mg q4w组和古塞库单抗100mg q8w组中实现PASI 50、PASI 75、PASI 90和PASI 100应答的受试者的比例(所有标称$p<0.001$)如下:

[0666] • PASI 50:与37.7%相比,分别为90.2%和92.6%

[0667] • PASI 75:与23.0%相比,分别为78.3%和79.0%

[0668] • PASI 90:与9.8%相比,分别为60.9%和68.8%

[0669] • PASI 100:与2.7%相比,分别为44.6%和45.5%

[0670] 到第24周的PASI 75和ACR 20应答

[0671] 在基线时具有≥3% BSA银屑病皮肤累及且IGA评分≥2的543名(73.5%)受试者中,与安慰剂组相比,在第16周和第24周两个古塞库单抗组中实现PASI 75应答和ACR 20应答两者的受试者的比例在数值上更大(所有标称$p<0.001$;表19)。与随时间推移的PASI和ACR应答一致,实现PASI 75和ACR 20两者的受试者的比例从第16周至第24周增加,并且在古塞库单抗100mg q4w组和古塞库单抗100mg q8w组之间大体相似。

[0672] 在第24周,基于综合估计,与安慰剂组相比,在两个古塞库单抗组中实现PASI 75和ACR 20应答的受试者的比例在数值上更高(两者标称$p<0.001$)。

[0673] 表 19: 基于综合估计到第 24 周访视实现 PASI 75 和 ACR 20 应答的受试者的数量; 在基线时具有≥3%体表面积(BSA)的银屑病累及且 IGA 评分≥2(轻度)的受试者中的全分析集 1(研究 CNTO1959PSA3002)

		古塞库单抗	
	安慰剂	100mg q8w	100mg q4w

表 19: 基于综合估计到第 24 周访视实现 PASI 75 和 ACR 20 应答的受试者的数量；在基线时具有≥3%体表面积（BSA）的银屑病累及且 IGA 评分≥2（轻度）的受试者中的全分析集 1（研究 CNTO1959PSA3002）

		古塞库单抗	
	安慰剂	100mg q8w	100mg q4w
分析集：在基线时具有≥3%体表面积（BSA）的银屑病累及且 IGA 评分≥2（轻度）的受试者中的全分析集 1	183	176	184
第 16 周			
可评价 PASI 75 和 ACR 20 应答的受试者 [a]	181	175	181
具有 PASI 75 和 ACR 20 应答的受试者 [b,h]	19（10.5%）	86（49.1%）	89（49.2%）
所有受试者（包括那些具有插补数据的受试者）	183	176	184
具有 PASI 75 和 ACR 20 应答的受试者 [b,c,h]	19（10.4%）	86（48.9%）	89（48.4%）
差异%（95% CI）[d]		38.4（29.9，46.9）	37.7（29.4，46.1）
p 值 [e]		<0.001	<0.001
第 24 周			
可评价 PASI 75 和 ACR 20 应答的受试者 [a]	182	175	183
具有 PASI 75 和 ACR 20 应答的受试者 [b,h]	21（11.5%）	100（57.1%）	105（57.4%）
所有受试者（包括那些具有插补数据的受试者）	183	176	184
具有 PASI 75 和 ACR 20 应答的受试者 [b,c,h]	21（11.5%）	100（56.8%）	105（57.1%）
差异%（95% CI）[d]		45.1（36.5，53.6）	45.8（37.4，54.2）
p 值 [e]		<0.001	<0.001

[0674]

表 19: 基于综合估计到第 24 周访视实现 PASI 75 和 ACR 20 应答的受试者的数量；在基线时具有≥3%体表面积（BSA）的银屑病累及且 IGA 评分≥2（轻度）的受试者中的全分析集 1（研究 CNTO1959PSA3002）

	古塞库单抗	
安慰剂	100mg q8w	100mg q4w

[a]受试者具有观察到的 PASI 75 和 ACR 20 应答状态或满足治疗失败（TF）标准。
[b]定义为在评估终点的特定访视之前不满足任何 TF 标准的观察到的应答者。
[c]在访视时缺失数据的受试者被假设为该访视时的无应答者。
[d]置信区间基于 Wald 统计。
[e]如果不满足 Mantel Fleiss 标准，则使用 Fisher 精确检验。否则，使用通过在随机化之前非生物 DMARD（是，否）和 CRP 的基线使用进行分层的 CMH 检验（<2.0mg/dL 对比≥2.0mg/dL）计算 p 值。符号 "†" 将作为上标附加到使用 Fisher 精确检验计算的那些 p 值上。
[h]PASI 评分是全身红斑、硬结和鳞屑的状态以及银屑病病变累及面积的综合。PASI 评分在 0 至 72 的范围内，评分越高指示疾病越严重。PASI 75 应答定义为 PASI 评分相对于基线改善≥75%。
ACR 20 应答被定义为在压痛关节数（68 个关节）和肿胀关节数（66 个关节）两个方面相对于基线改善≥20%，并且在 5 项评估中的至少 3 项中相对于基线改善≥20%：患者的疼痛评估、患者对疾病活动性的整体评估、医师对疾病活动性的整体评估、HAQ-DI 和 CRP。

[0675]

[0676] [TEFPASI07.RTF]

[0677] [CNTO1959\PSA3002\DBR_WEEK_24\RE_WEEK_24\PROD\TEFPASI07.SAS]

[0678] 09AUG2019,08:22

[0679] 到第24周的PASI 75和修正的PsARC应答

[0680] 在基线时具有≥3% BSA银屑病皮肤累及且IGA评分≥2的543名(73.5%)受试者中,与安慰剂组相比,在第16周和第24周两个古塞库单抗组中实现PASI 75应答和修正的PsARC应答两者的受试者的比例在数值上更大(所有标称p<0.001;附件TEFPASI08)。比例从第16周至第24周增加,并且在古塞库单抗100mg q4w组和古塞库单抗100mg q8w组之间大体相似。

[0681] 在第24周,实现PASI 75和修正的PsARC应答的受试者的比例在古塞库单抗100mg q4w组和古塞库单抗100mg q8w组中分别为60.9%和65.3%,相比之下,在安慰剂组中为15.3%(两者标称p<0.001)。

[0682] 到第24周的银屑病IGA应答

[0683] 在基线时具有≥3% BSA银屑病皮肤累及且IGA评分≥2的543名(73.5%)受试者中,与安慰剂组相比,在第16周和第24周,在两个古塞库单抗组中数值上更大比例的受试者实现0(清除)或1(最低)的银屑病IGA应答和相对于基线降低≥2级。

[0684] 在第16周,与安慰剂组(15.3%)相比,在古塞库单抗100mg q4w组和古塞库单抗100mg q8w组中在数值上更大比例的受试者(分别为65.8%和62.5%)实现了银屑病IGA应答(两者标称p<0.001)。比例从第16周至第24周增加,并且在古塞库单抗100mg q4w组和古塞库单抗100mg q8w组之间大体相似。

[0685] 到第24周的银屑病IGA评分为0(清除)

[0686] 在基线时具有≥3% BSA银屑病皮肤累及且IGA评分≥2的543名(73.5%)受试者

中,与安慰剂组相比,在第16周和第24周,在两个古塞库单抗组中数值上更大比例的受试者实现IGA评分为0(清除)(表20)。比例从第16周至第24周增加,并且在古塞库单抗100mg q4w组和古塞库单抗100mg q8w组之间相似。

[0687] 在第24周,实现IGA评分为0(清除)的受试者的比例在古塞库单抗100mg q4w组和古塞库单抗100mg q8w组中分别为50.5%和50.0%,相比之下,在安慰剂组中为7.7%(两者标称p<0.001)。

表 20: 基于综合估计到第 24 周访视时 IGA 评分为 0 的受试者的数量; 在基线时具有≥3%体表面积(BSA)的银屑病累及且 IGA 评分≥2(轻度)的受试者中的全分析集 1(研究 CNTO1959PSA3002)

[0688]

	安慰剂	古塞库单抗 100mg q8w	古塞库单抗 100mg q4w
分析集: 在基线时具有≥3%体表面积(BSA)的银屑病累及且 IGA 评分≥2(轻度)的受试者中的全分析集 1	183	176	184
第 16 周			
可评价 IGA 评分为 0 的受试者 [a]	182	176	182
IGA 评分为 0 的受试者 [b,h]	11(6.0%)	68(38.6%)	75(41.2%)

表 20: 基于综合估计到第 24 周访视时 IGA 评分为 0 的受试者的数量；在基线时具有≥3%体表面积（BSA）的银屑病累及且 IGA 评分≥2（轻度）的受试者中的全分析集 1（研究 CNTO1959PSA3002）

		古塞库单抗	
	安慰剂	100mg q8w	100mg q4w
所有受试者（包括那些具有插补数据的受试者）	183	176	184
IGA 评分为 0 的受试者 [b,c,h]	11（6.0%）	68（38.6%）	75（40.8%）
差异%（95% CI）[d]		32.4（24.6，40.2）	34.8（27.0，42.6）
p 值 [e]		<0.001	<0.001
第 24 周 可评价 IGA 评分为 0 的受试者 [a]	182	175	183
IGA 评分为 0 的受试者 [b,h]	14（7.7%）	88（50.3%）	93（50.8%）

[0689]

所有受试者（包括那些具有插补数据的受试者）	183	176	184
IGA 评分为 0 的受试者 [b,c,h]	14（7.7%）	88（50.0%）	93（50.5%）
差异%（95% CI）[d]		42.2（33.9，50.4）	43.1（35.0，51.1）
p 值 [e]		<0.001	<0.001

[a]受试者具有观察到的 IGA 应答状态或满足治疗失败（TF）标准。
[b]定义为在评估终点的特定访视之前不满足任何 TF 标准的观察到的应答者。
[c]在访视时缺失数据的受试者被假设为该访视时的无应答者。
[d]置信区间基于 Wald 统计。
[e]如果不满足 Mantel Fleiss 标准，则使用 Fisher 精确检验。否则，使用通过在随机化之前非生物 DMARD（是，否）和 CRP 的基线使用进行分层的 CMH 检验（<2.0mg/dL 对比≥2.0mg/dL）计算 p 值。符号“†”将作为上标附加到使用 Fisher 精确检验计算的那些 p 值上。
[h]IGA 记载研究者对患者银屑病的评估，并将病变分级为硬结、红斑和鳞屑，各自使用 5 分量表：0（无证据）、1（最低）、2（轻度）、3（中度）和 4（重度）。银屑病的 IGA 评分基于硬结、红斑和鳞屑评分的平均值。

[0690] [TEFIGA02.RTF][CNTO1959\PSA3002\DBR_WEEK_24\RE_WEEK_24\PROD\TEFIGA02.SAS]

[0691] 01APR2019,16:32与肌腱端炎相关的其他功效终点

[0692] 到第24周随时间推移的肌腱端炎消退

[0693] 在第16周,基于综合估计,古塞库单抗100mg q4w组和古塞库单抗100mg q8w组中实现肌腱端炎消退的受试者分别为40.6%和47.5%,相比之下,在安慰剂组中为30.9%(分别标称p=0.070和p=0.002)。两个古塞库单抗组的应答率从第16周至第24周增加。从第8

周至第24周,与古塞库单抗100mg q4w组相比,古塞库单抗100mg q8w组的应答率在数值上更高。

[0694] 在第16周仅基于CNTO1959PSA3001数据,在基线时患有肌腱端炎的222名(58.3%)受试者中,与安慰剂组相比,古塞库单抗q8w组中具有肌腱端炎消退的受试者的比例在数值上更小;因此,对于古塞库单抗100mg q8w组,从这些研究合并第16周的数据是不合理的。然而,对于两项研究,与安慰剂组相比,古塞库单抗100mg q4w组的治疗效果在数值上更大,并且允许针对这一终点对古塞库单抗100mg q4w组进行合并分析。

[0695] 在基于来自CNTO1959PSA3001和CNTO1959PSA3002的合并数据在基线时患有肌腱端炎的728名(65.0%)受试者中,基于综合评估,与安慰剂组相比,古塞库单抗100mg q4w组中数值上更大比例(42.0%)的受试者在第16周实现肌腱端炎消退。

[0696] 基于合并数据在第16周基于治疗政策估计的分析(其中使用针对终点收集的观察数据并且没有应用治疗失败规则)证实了主要分析的结果。

[0697] 肌腱端炎评分随时间推移相对于基线的变化

[0698] 与随时间推移实现肌腱端炎消退的受试者比例的数据一致,当到第24周仅基于来自CNTO1959PSA3002的数据评估肌腱端炎时,每次访视与安慰剂组相比,在两个古塞库单抗组中观察到LEI评分相对于基线在数值上更大的降低。

[0699] 在第16周,基于综合估计与安慰剂组相比,在两个古塞库单抗组中观察到LEI评分相对于基线在数值上更大的降低。在两个古塞库单抗组中,LEI评分的降低从第16周至第24周继续增加。与古塞库单抗100mg q8w组相比,古塞库单抗100mg q4w组的效果通常更强。

[0700] 在第16周仅基于CNTO1959PSA3001数据,在基线时患有肌腱端炎的222名(58.3%)受试者中,基于综合估计与安慰剂组相比,在两个古塞库单抗组中LEI评分相对于基线的变化的降低在数值上更大。对于这两项研究,与安慰剂组相比,两个古塞库单抗组的治疗效果在数值上更大,并且允许针对这一终点对两个剂量进行合并分析。

[0701] 在基于来自CNTO1959PSA3001和CNTO1959PSA3002的合并数据在基线时患有肌腱端炎的728名(65.0%)受试者中,基于综合估计,与安慰剂组(-0.93;分别标称$p<0.001$和$p=0.038$)相比,在古塞库单抗100mg q4w组(-1.42)和古塞库单抗100mg q8w组(-1.23)中观察到第16周时LEI评分相对于基线在数值上更大的降低。

[0702] 与趾炎相关的其他功效终点

[0703] 到第24周随时间推移的趾炎消退

[0704] 仅基于CNTO1959PSA3002数据,在基线时患有趾炎的331名(44.8%)受试者中,从第2周至第24周的每次访视时,与安慰剂组相比,在两个古塞库单抗组中实现趾炎消退的受试者的数量在数值上更高。

[0705] 在第16周,基于综合估计,古塞库单抗100mg q4w组和古塞库单抗100mg q8w组中实现趾炎消退的受试者分别为52.1%和45.0%,相比之下,在安慰剂组中为36.4%(分别标称$p=0.024$和$p=0.192$)。两个古塞库单抗组的应答率从第16周至第24周增加。从第4周至第24周,与古塞库单抗100mg q8w组相比,古塞库单抗100mg q4w组的应答率在数值上更高。

[0706] 在第16周仅基于CNTO1959PSA3001数据,在基线时患有趾炎的142名(37.3%)受试者中,基于综合估计,在第16周与安慰剂组(43.6%)相比,在古塞库单抗100mg q4w组和古塞库单抗100mg q8w组中在数值上更大比例的受试者(分别为57.9%和59.2%)实现了趾炎

消退(分别标称p＝0.169和p＝0.124)。对于这两项研究,与安慰剂组相比,两个古塞库单抗组的治疗效果在数值上更大,并且允许针对这一终点对两个剂量进行合并分析。

[0707] 基于来自CNTO1959PSA3001和CNTO1959PSA3002的合并数据在基线时患有趾炎的473名(42.2%)受试者中,基于综合估计(附件TEFDAC01S12),在第16周与安慰剂组(39.0%)相比,在古塞库单抗100mg q4w和古塞库单抗100mg q8w组中在数值上更大比例的受试者(分别为53.5%和49.4%)实现了趾炎消退(分别标称p＝0.008和p＝0.053)。

[0708] 到第24周的趾炎评分相对于基线的变化

[0709] 在6.3.4.2节中描述了在第24周时趾炎评分相对于基线的变化的数据。

[0710] 与随时间推移实现趾炎消退的受试者比例的数据一致,当从第2周到第24周仅基于来自CNTO1959PSA3002的数据评估趾炎时,每次访视与安慰剂组相比,在两个古塞库单抗组中观察到趾炎评分相对于基线在数值上更大的降低。在第16周和第24周与古塞库单抗100mg q8w组相比,古塞库单抗100mg q4w组的效果更强。

[0711] 与BASDAI相关的其他功效终点

[0712] 只有具有外周关节炎作为其PsA的原发性关节炎表现的患有脊椎炎的受试者完成BASDAI。在基线时患有脊椎炎和外周关节炎的受试者包括接受古塞库单抗100mg q4w、古塞库单抗100mg q8w和安慰剂的86名、73名和99名受试者。在基线时患有脊椎炎和外周关节炎并且在基线时BASDAI评分>0的受试者分别包括古塞库单抗100mg q4w组、古塞库单抗100mg q8w组和安慰剂组中的83名、67名和92名受试者。

[0713] 在基线时患有脊椎炎和外周关节炎的258名(34.9%)受试者中,在每次访视时与安慰剂组相比在两个古塞库单抗组中观察到BASDAI相对于基线在数值上更大的降低,从第8周至第24周评价BASDAI(表21)。BASDAI评分的降低在古塞库单抗治疗组之间大体相似。

[0714] 在第24周,基于综合估计,与安慰剂组相比在古塞库单抗100mg q4w组和古塞库单抗100mg q8w组中都观察到BASDAI相对于基线在数值上更大的降低(两者标称p<0.001)。

表 21: 使用 MMRM 模型基于综合估计到第 24 周访视，巴斯强直性脊椎炎疾病活动指数（BASDAI）相对于基线的变化的汇总；在基线时患有脊椎炎和外周关节炎的受试者中的全分析集 1（研究 CNTO1959PSA3002）

[0715]

	安慰剂	古塞库单抗 100mg q8w	古塞库单抗 100mg q4w
分析集：在基线时患有脊椎炎和外周关节炎的受试者中的全分析集 1	99	73	86
基线 BASDAI=0 的受试者 [a,h]	0	0	0
基线 BASDAI>0 的受试者 [a,h]	92	67	83
第 8 周			
可评价的受试者 [b]			

表 21: 使用 MMRM 模型基于综合估计到第 24 周访视，巴斯强直性脊椎炎疾病活动指数（BASDAI）相对于基线的变化的汇总；在基线时患有脊椎炎和外周关节炎的受试者中的全分析集 1（研究 CNTO1959PSA3002）

		古塞库单抗	
	安慰剂	100mg q8w	100mg q4w
N	92	66	82
平均值（SD）	-0.790（1.8049）	-1.602（2.2637）	-1.582（1.7255）
中值	-0.765	-1.120	-1.370
范围	（-6.67；3.24）	（-8.46；4.54）	（-6.42；1.56）
IQ 范围	（-1.900；0.510）	（-2.550；0.040）	（-2.510；-0.130）
平均值变化的基于模型的估计 [a,c]			
最小二乘均值（95% CI）[d]	-0.645（-1.039，-0.251）	-1.429（-1.914，-0.944）	-1.523（-1.937，-1.109）
最小二乘均值差异（95% CI）		-0.784（-1.347，-0.220）	-0.878（-1.404，-0.352）
p 值 [d]		0.007	0.001
第 16 周			
可评价的受试者 [b]			
N	92	66	81
平均值（SD）	-1.168（2.1668）	-2.312（2.5152）	-2.265（1.9895）
中值	-0.810	-2.105	-2.060
范围	（-7.93；2.91）	（-7.07；2.65）	（-7.62；2.50）
IQ 范围	（-2.610；0.270）	（-4.240；-0.440）	（-3.510；-0.950）
平均值变化的基于模型的估计 [a,c]			
最小二乘均值（95% CI）[d]	-1.023（-1.466，-0.580）	-2.139（-2.680，-1.597）	-2.207（-2.675，-1.740）
最小二乘均值差异（95% CI）		-1.115（-1.761，-0.470）	-1.184（-1.789，-0.579）
p 值 [d]		<0.001	<0.001
第 24 周			
可评价的受试者 [b]			
N	92	65	82
平均值（SD）	-1.369（2.3488）	-2.589（2.4080）	-2.560（2.0137）
中值	-0.770	-2.180	-2.535
范围	（-9.12；3.19）	（-8.19；1.07）	（-7.30；1.09）

[0716]

表 21: 使用 MMRM 模型基于综合估计到第 24 周访视，巴斯强直性脊椎炎疾病活动指数（BASDAI）相对于基线的变化的汇总；在基线时患有脊椎炎和外周关节炎的受试者中的全分析集 1（研究 CNTO1959PSA3002）

[0717]

	安慰剂	古塞库单抗 100mg q8w	古塞库单抗 100mg q4w
IQ 范围	(-2.885; 0.020)	(-4.150; -0.610)	(-4.190; -1.060)
平均值变化的基于模型的估计 [a,c]			
最小二乘均值（95% CI）[d]	-1.224（-1.681，-0.767）	-2.431（-2.989，-1.873）	-2.500（-2.981，-2.019）
最小二乘均值差异（95% CI）		-1.207（-1.877，-0.538）	-1.276（-1.902，-0.651）
p 值 [d]		<0.001	<0.001

[a]定义为如果受试者满足治疗失败（TF）标准，则相对于基线的变化使用观察到的数据或 0（无改善）。
[b]受试者已经在此次访视时观察到相对于基线的变化或在此次访视前满足 TF 标准。
[c]假设缺失数据为 MAR。
[d]最小二乘均值和 p 值基于 MMRM 分析。
[h] BASDAI 基于通过患者的自我评估，与强直性脊椎炎的 5 个主要症状有关的 6 个问题。评分越高指示疾病严重程度越高。

[0718] [TEFBASDAI07.RTF]

[0719] [CNTO1959\PSA3002\DBR_WEEK_24\RE_WEEK_24\PROD\TEFBASDAI07.SAS]

[0720] 01APR2019,15:47

[0721] 到第24周实现SF 36MCS评分相对于基线改善5分的受试者

[0722] 从第8周至第24周,与安慰剂组相比,在两个古塞库单抗组中实现SF-36MCS评分相对于基线在临床上有意义的≥5分改善的受试者的比例在数值上更大(附件TEFMCS06)。在古塞库单抗100mg q4w组中,到第24周随时间推移比例增加。对于古塞库单抗100mg q8w组,相对于基线实现≥5分改善的受试者的比例在第16周最高(42.3%)。从第8周至第24周,与古塞库单抗100mg q4w组相比,古塞库单抗100mg q8w组的应答率在数值上更高。

[0723] 在第24周,基于综合估计,古塞库单抗100mg q4w组和古塞库单抗100mg q8w组中实现SF-36MCS评分相对于基线≥5分改善的受试者的比例分别为34.3%和37.5%,相比之下,在安慰剂组中为30.9%(分别标称p=0.424和p=0.124)。

[0724] 对于所评价的每个SF-36量表,从第8周到第24周,与安慰剂组相比,在两个古塞库单抗组中观察到基于常模的评分(norm-based score)相对于基线在数值上更大的增加。与古塞库单抗100mg q4w组相比,古塞库单抗100mg q8w组中基于常模的评分相对于基线的增加通常更高。

[0725] 在第24周,与安慰剂组相比,古塞库单抗100mg q4w组和100mg q8w组中基于常模的SF-36分量表相对于基线的变化的估计最小二乘均值如下:

[0726] • 身体机能:与3.254相比,分别为6.624和6.703

[0727] • 躯体角色:与3.365相比,分别为6.241和6.549

[0728] • 身体疼痛:与3.482相比,分别为7.739和7.811

[0729] • 总体健康:与2.290相比,分别为5.269和5.794

[0730] • 活力:与3.835相比,分别为7.009和7.373

[0731] • 社会功能:与2.978相比,分别为5.922和5.806

[0732] • 情感角色:与1.813相比,分别为4.255和4.382

[0733] • 心理健康:与2.335相比,分别为4.767和4.490

[0734] FACIT-疲劳评分

[0735] 到第24周FACIT-疲劳评分相对于基线的变化

[0736] 在评价FACIT疲劳的每次访视时,与安慰剂组相比,在两个古塞库单抗组中观察到FACIT-疲劳评分相对于基线在数值上更大的增加(改善)(第8周、第16周和第24周;所有标称p<0.001;表22)。到第24周随时间推移古塞库单抗组的评分继续增加,并且在每次访视时,与古塞库单抗100mg q4w组相比,古塞库单抗100mg q8w组的评分在数值上更高。

表 22: 使用 MMRM 模型基于综合估计，到第 24 周访视 FACIT-疲劳评分相对于基线的变化的汇总；全分析集 1（研究 CNTO1959PSA3002）

	安慰剂	古塞库单抗 100mg q8w	古塞库单抗 100mg q4w
分析集：全分析集 1	246	248	245

[0737]

FACIT 疲劳评分相对于基线的变化 [a,h]			
第 8 周			
可评价的受试者 [b]			
N	245	247	245
平均值（SD）	2.657（7.8676）	5.194（8.3307）	4.441（7.8590）

表 22: 使用 MMRM 模型基于综合估计，到第 24 周访视 FACIT-疲劳评分相对于基线的变化的汇总；全分析集 1（研究 CNTO1959PSA3002）

	安慰剂	古塞库单抗 100mg q8w	古塞库单抗 100mg q4w
中值	3.000	5.000	4.000
范围	(-23.00; 35.00)	(-19.00; 36.00)	(-32.00; 31.00)
IQ 范围	(-3.000; 7.000)	(0.000; 10.000)	(0.000; 8.000)
平均值变化的基于模型的估计 [a,c]			
最小二乘均值（95% CI）[d]	2.451（1.508，3.395）	5.031（4.092，5.970）	4.850（3.905，5.795）
最小二乘均值差异（95% CI）		2.580（1.283，3.876）	2.398（1.096，3.701）
p 值 [d]		<0.001	<0.001
第 16 周			
可评价的受试者 [b]			
N	244	248	243
平均值（SD）	3.943（8.4140）	7.101（9.3559）	6.169（8.7188）
中值	4.000	7.000	5.000
范围	(-25.00; 38.00)	(-17.00; 37.00)	(-26.00; 35.00)
IQ 范围	(-1.000; 9.000)	(0.000; 13.000)	(0.000; 11.000)
平均值变化的基于模型的估计 [a,c]			
最小二乘均值（95% CI）[d]	3.696（2.675，4.717）	6.977（5.963，7.992）	6.598（5.574，7.622）
最小二乘均值差异（95% CI）		3.281（1.874，4.689）	2.902（1.486，4.318）
p 值 [d]		<0.001	<0.001
第 24 周			
可评价的受试者 [b]			
N	244	246	245
平均值（SD）	3.734（8.6950）	7.691（9.8682）	6.702（8.6340）
中值	2.000	6.000	5.000
范围	(-16.00; 37.00)	(-19.00; 41.00)	(-26.00; 35.00)

[0738]

表 22: 使用 MMRM 模型基于综合估计，到第 24 周访视 FACIT-疲劳评分相对于基线的变化的汇总；全分析集 1（研究 CNTO1959PSA3002）

	安慰剂	古塞库单抗 100mg q8w	古塞库单抗 100mg q4w
IQ 范围	(-1.000; 9.000)	(1.000; 14.000)	(1.000; 11.000)
平均值变化的基于模型的估计 [a,c]			
最小二乘均值（95% CI）[d]	3.559（2.500，4.619）	7.550（6.496，8.603）	7.111（6.051，8.171）
最小二乘均值差异（95% CI）		3.990（2.526，5.454）	3.551（2.082，5.021）
p 值 [d]		<0.001	<0.001

[a]定义为如果受试者满足治疗失败（TF）标准，则相对于基线的变化使用观察到的数据或 0（无改善）。
[b]受试者已经在此次访视时观察到相对于基线的变化或在此次访视前满足 TF 标准。
[c]假设缺失数据为 MAR。
[d]最小二乘均值和 p 值基于 MMRM 分析。
[h]基于 FACIT 疲劳问卷计算 FACIT 疲劳评分，该问卷包括 13 个问题，每个问题以 5 分量表（0-4）分级。FACIT 疲劳评分可以在 0 至 52 的范围内，评分越高指示疲劳越低。

[0739]

[0740] [TEFFACIT01.RTF]

[0741] [CNTO1959\PSA3002\DBR_WEEK_24\RE_WEEK_24\PROD\TEFFACIT01.SAS]

[0742] 01APR2019,16:30

[0743] EQ-5D-5L问卷

[0744] 在第24周,基于综合估计,与安慰剂组(最小二乘均值:0.053)相比在古塞库单抗100mg q4w组(最小二乘均值:0.116)和古塞库单抗100mg q8w组(最小二乘均值:0.115)中都观察到EQ-5D指数评分相对于基线在数值上更大的增加(两者标称p<0.001)。

[0745] 在第24周,基于综合估计,与安慰剂组(最小二乘均值:6.796)相比在古塞库单抗100mg q4w组(最小二乘均值:18.089)和古塞库单抗100mg q8w组(最小二乘均值:18.371)中都观察到EQ-5D健康状态VAS评分相对于基线在数值上更大的增加(两者标称p<0.001)。

[0746] 到第24周PASDAS相对于基线的变化

[0747] 在评价PASDAS的每次访视时,与安慰剂组相比,在两个古塞库单抗组中观察到PASDAS评分相对于基线在数值上更大的降低(改善)(第8周、第16周和第24周;所有标称p<0.001;)。

[0748] 在第24周,基于综合估计,与安慰剂组(最小二乘均值:-1.336)相比在古塞库单抗100mg q4w组(最小二乘均值:-2.399)和古塞库单抗100mg q8w组(最小二乘均值:-2.403)中都观察到PASDAS评分相对于基线在数值上更大的降低(两者标称p<0.001)。

[0749] 到第24周GRACE指数相对于基线的变化。

[0750] 在评价GRACE指数的每次访视时,与安慰剂组相比,在两个古塞库单抗组中都观察到GRACE指数相对于基线在数值上更大的降低(改善)(第16周和第24周;所有标称p<0.001;

附件TEFGRACE01)。在每次访视时古塞库单抗组之间GRACE指数的降低相似。

[0751] 在第24周,基于综合估计,与安慰剂组(最小二乘均值:-1.197)相比在古塞库单抗100mg q4w组(最小二乘均值:-2.589)和古塞库单抗100mg q8w组(最小二乘均值:-2.592)中都观察到GRACE指数相对于基线在数值上更大的降低(两者标称p<0.001)。

[0752] 到第24周mCPDAI相对于基线的变化

[0753] 在评价mCPDAI评分的每次访视时,与安慰剂组相比,在两个古塞库单抗组中都观察到mCPDAI评分相对于基线在数值上更大的降低(改善)(第16周和第24周;所有标称p<0.001)。在两次访视时,与古塞库单抗100mg q8w组相比,古塞库单抗100mg q4w组的mCPDAI评分的降低略高。

[0754] 在第24周,基于综合估计,与安慰剂组(最小二乘均值:-1.30)相比在古塞库单抗100mg q4w组(最小二乘均值:-3.09)和古塞库单抗100mg q8w组(最小二乘均值:-2.94)中都观察到mCPDAI评分相对于基线在数值上更大的降低(两者标称p<0.001)。

[0755] 至第24周基于mCPDAI的低疾病活动性

[0756] 在基线时,在古塞库单抗100mg q4w组、古塞库单抗100mg q8w组和安慰剂组中,具有基于mCPDAI指数的低疾病活动性的受试者的比例分别为1.6%、6.5%和1.6%。

[0757] 与mCPDAI评分随时间推移相对于基线的变化一致,在第16周实现基于mCPDAI评分的低疾病活动性的受试者的比例在古塞库单抗100mg q4w组和古塞库单抗100mg q8w组中与安慰剂组(12.6%)相比更高(分别为34.4%和34.7%)(两者标称p<0.001)。从第16周至第24周,古塞库单抗组中的比例增加,并且古塞库单抗100mg q8w组与古塞库单抗100mg q4w组相比在数值上更高。

[0758] 在第24周,基于综合估计,古塞库单抗100mg q4w组和古塞库单抗100mg q8w组中实现基于mCPDAI评分的低疾病活动性的受试者的比例分别为41.2%和46.4%,相比之下,在安慰剂组中为14.2%(两者标称p<0.001)。

[0759] 到第24周的MDA标准

[0760] 在基线时,古塞库单抗100mg q4w组中的1名(0.4%)受试者满足MDA标准(表23)。

[0761] 与安慰剂组相比,两个古塞库单抗组中在第16周和第24周满足MDA标准的受试者的比例在数值上更大(所有标称p<0.001)。在两次访视时,与古塞库单抗100mg q4w组相比,古塞库单抗100mg q8w组中满足MDA标准的比例在数值上更大。

表 23: 基于综合估计到第 24 周访视实现最低疾病活动性（MDA）标准的受试者的数量；全分析集 1（研究 CNTO1959PSA3002）

	安慰剂	古塞库单抗 100mg q8w	古塞库单抗 100mg q4w
分析集：全分析集 1	246	248	245
基线			
可评价 MDA 应答的受试者 [a]	246	248	245
具有 MDA 应答的受试者 [b,h]	0	0	1（0.4%）
第 16 周			
可评价 MDA 应答的受试者 [a]	245	248	243
具有 MDA 应答的受试者 [b,h]	8（3.3%）	42（16.9%）	32（13.2%）
所有受试者（包括那些具有插补数据的受试者）	246	248	245
具有 MDA 应答的受试者 [b,c,h]	8（3.3%）	42（16.9%）	32（13.1%）
差异%（95% CI）[d]		13.7（8.5，18.8）	9.8（5.1，14.5）

[0762]

表 23: 基于综合估计到第 24 周访视实现最低疾病活动性（MDA）标准的受试者的数量；全分析集 1（研究 CNTO1959PSA3002）

	安慰剂	古塞库单抗 100mg q8w	古塞库单抗 100mg q4w
p 值 [e]		<0.001	<0.001
第 24 周			
可评价 MDA 应答的受试者 [a]	245	246	245
具有 MDA 应答的受试者 [b,h]	15（6.1%）	62（25.2%）	46（18.8%）
所有受试者（包括那些具有插补数据的受试者）	246	248	245
具有 MDA 应答的受试者 [b,c,h]	15（6.1%）	62（25.0%）	46（18.8%）
差异%（95% CI）[d]		18.9（12.8，25.0）	12.7（7.0，18.4）
p 值 [e]		<0.001	<0.001

[a]受试者具有观察到的 MDA 应答状态或满足治疗失败（TF）标准。
[b]定义为在评估终点的特定访视之前不满足任何 TF 标准的观察到的应答者。
[c]在访视时缺失数据的受试者被假设为该访视时的无应答者。
[d]置信区间基于 Wald 统计。
[e]如果不满足 Mantel Fleiss 标准，则使用 Fisher 精确检验。否则，使用通过在随机化之前非生物 DMARD（是，否）和 CRP 的基线使用进行分层的 CMH 检验（<2.0mg/dL 对比≥2.0mg/dL）计算 p 值。符号 "†" 将作为上标附加到使用 Fisher 精确检验计算的那些 p 值上。
[h]如果满足 7 个标准中的至少 5 个标准，则实现 MDA（压痛关节数≤1，肿胀关节数≤1，银屑病活动性和严重程度指数≤1，患者的疼痛评估≤15，患者对疾病活动性的整体评估≤20，HAQ-DI 评分≤0.5，压痛肌腱端点≤1）。

[0763]

[0764] [TEFMDA01.RTF]

[0765] [CNTO1959\PSA3002\DBR_WEEK_24\RE_WEEK_24\PROD\TEFMDA01.SAS]

[0766] 09AUG2019,08:21

[0767] 到第24周的VLDA标准

[0768] 在基线时,古塞库单抗组或安慰剂组中没有受试者满足VLDA标准。与安慰剂组相比,两个古塞库单抗组中在第16周和第24周满足VLDA标准的受试者的比例低但在数值上更大。在两次访视时,与古塞库单抗100mg q8w组相比,古塞库单抗100mg q4w组的比例略高。

[0769] 在第24周,基于综合,古塞库单抗100mg q4w组和古塞库单抗100mg q8w组中满足VLDA标准的受试者的比例分别为4.9％和4.4％,相比之下,在安慰剂组中为1.2％(分别标称p＝0.018和p＝0.032)

[0770] 功效和药代动力学

[0771] 基于PK分析集(参见5.1节)评估所选功效终点与谷血清古塞库单抗浓度之间的关系。在以下分析中使用没有缺失数据插补的临床功效数据(综合估计)和各自的谷血清古塞库单抗浓度:

[0772] • 通过第12周时的谷血清古塞库单抗浓度分析的第12周时的ACR 20或ACR 50应

答或DAS28(CRP)相对于基线的变化。

[0773] • 通过第20周时的稳态谷血清古塞库单抗浓度分析的第20周或第24周时的ACR 20或ACR 50应答或DAS28(CRP)相对于基线的变化。

[0774] • 通过第20周时的稳态谷血清古塞库单抗浓度分析的第24周时的IGA应答(在基线时具有≥3% BSA银屑病累及且IGA评分≥2的受试者中)。

[0775] ACR 20和ACR 50应答及谷血清古塞库单抗浓度

[0776] 附件TPKACR02中示出了通过第12周时的谷血清古塞库单抗浓度四分位数确定在第12周时实现ACR 20或ACR 50应答的受试者的比例。

[0777] 通过某一周时的谷古塞库单抗浓度四分位数,确定第12周时ACR 20或ACR 50应答率不存在明显的暴露-应答关系。

[0778] 通过第20周时的谷古塞库单抗浓度四分位数,对于第20周或第24周时的ACR 20应答率没有观察到一致的暴露-应答关系(图7)。通过第20周时的谷古塞库单抗浓度四分位数,对于第20周或第24周时的ACR 50应答率似乎存在弱的暴露-应答关系(图8)。

[0779] 通过谷血清古塞库单抗浓度确定的DAS28(CRP)相对于基线的变化通过第12周时的谷古塞库单抗浓度四分位数确定第12周时DAS28(CRP)相对于基线的平均变化不存在明显的暴露-应答关系(通过第20周时的谷古塞库单抗浓度四分位数确定第20周或第24周时DAS28(CRP)相对于基线的平均变化也不存在明显的暴露-应答关系

[0780] IGA应答和谷血清古塞库单抗浓度

[0781] 在基线时具有≥3% BSA银屑病累及且IGA评分≥2的受试者中,通过第20周时的谷古塞库单抗浓度四分位数确定第24周时的IGA应答不存在明显的暴露-应答关系(图9)。

[0782] 功效概述

[0783] 主要终点

[0784] • 基于全球(除美国以外)和美国特定多重检验程序(两者调整的$p<0.001$)与安慰剂组的受试者相比(32.9%),在古塞库单抗100mg q4w组和古塞库单抗100mg q8w组中显著更大比例的受试者(分别为63.7%和64.1%)在第24周实现ACR 20应答。

[0785] 重要次要终点

[0786] 在全球(除美国以外)和美国特定检验程序中针对多重性进行控制的重要次要终点

[0787] • 与安慰剂组(最小二乘均值:-0.1300)相比在古塞库单抗100mg q4w组(最小二乘均值:-0.4004)和古塞库单抗100mg q8w组(最小二乘均值:-0.3672)中都观察到第24周时的HAQ-DI评分相对于基线显著更大的降低(全球和美国特定调整的$p<0.001$)。

[0788] • 在基线时具有≥3% BSA银屑病累及且IGA评分≥2(轻度)的543名(73.5%)受试者中,与安慰剂组(19.1%)相比,在古塞库单抗100mg q4w组和古塞库单抗100mg q8w组中显著更大比例的受试者(分别为68.5%和70.5%)在第24周实现了银屑病IGA应答为0(清除)或1(最低)并且IGA银屑病评分从基线降低≥2级(全球和美国特定调整的$p<0.001$)。

[0789] • 与安慰剂组(最小二乘均值:0.95)相比,在古塞库单抗100mg q4w组(最小二乘均值:0.29)和古塞库单抗100mg q8w组(最小二乘均值:0.52)中都观察到第24周时的修正vdH-S评分相对于基线在数值上较小(较少进展)的变化。基于全球(除美国以外)特定和美国特定的多重检验程序,与安慰剂组相比,最小二乘均值变化的差异在古塞库单抗100mg

q4w组中是统计学显著的(分别地,调整的全球p＝0.006和调整的美国特定p＝0.011),但在古塞库单抗100mg q8w组中不显著(分别地,调整的全球p＝0.068和调整的美国特定p＝0.072)。在全球(除美国以外)特定的检验程序中对于古塞库单抗100mg q8w组没有正式检验剩余重要次要终点的统计显著性,因为第24周修正的vdH-S评分相对于基线的变化对于该组而言不显著(调整的p＝0.068)。

[0790] • 与安慰剂组(最小二乘均值:3.42)相比,在古塞库单抗100mg q4w组(最小二乘均值:7.04)和古塞库单抗100mg q8w组(最小二乘均值:7.39)中都观察到第24周时的SF-36PCS评分相对于基线在数值上较大的改善。基于全球(除美国以外)特定的多重检验程序,与安慰剂组相比,古塞库单抗100mg q4w组中的平均变化是统计学显著的(调整的p＝0.006),并且在古塞库单抗100mgq8w组中没有正式检验。基于美国特定的检验程序,与安慰剂组相比,古塞库单抗100mg q4w和古塞库单抗100mg q8w组的平均变化在统计学上是显著的(两者调整的p＝0.011)。

[0791] • 与安慰剂组(最小二乘均值:2.14)相比,在古塞库单抗100mg q4w组(最小二乘均值:4.22)和古塞库单抗100mg q8w组(最小二乘均值:4.17)中都观察到第24周时的SF-36MCS评分相对于基线在数值上较大的改善。基于全球(除美国以外)特定的多重检验程序,与安慰剂组相比,古塞库单抗100mg q4w组中的平均变化是统计学显著的(调整的p＝0.006),并且在古塞库单抗100mg q8w组中没有正式检验。基于美国特定的多重检验程序,与安慰剂组相比,古塞库单抗100mg q4w或古塞库单抗100mg q8w组的平均变化在统计学上不显著(两者调整的p＝0.072)。

[0792] • 基于来自CNTO1959PSA3001和CNTO1959PSA3002的合并数据在基线时患有肌腱端炎的728名(65.0%)受试者中,在第24周与安慰剂组(29.4%)相比,在古塞库单抗100mg q4w组和古塞库单抗100mg q8w组中在数值上更大比例的受试者(分别为44.9%和49.6%)实现了肌腱端炎消退。基于全球(除美国以外)特定的多重检验程序,与安慰剂组相比,古塞库单抗100mg q4w组中具有肌腱端炎消退的受试者的比例显著更大(调整的p＝0.006),并且在古塞库单抗100mg q8w组中没有正式检验。基于美国特定的多重检验程序,与安慰剂组相比,在古塞库单抗100mg q4w组和古塞库单抗100mg q8w组中具有肌腱端炎消退的受试者的比例显著更大(两者调整的p＝0.030)。

[0793] • 基于来自CNTO1959PSA3001和CNTO1959PSA3002的合并数据在基线时患有趾炎的473名(42.2%)受试者中,在第24周与安慰剂组(42.2%)相比,在古塞库单抗100mg q4w组和古塞库单抗100mg q8w组中在数值上更大比例的受试者(分别为63.5%和59.4%)实现了趾炎消退。基于全球(除美国以外)特定的多重检验程序,与安慰剂组相比,古塞库单抗100mg q4w组中具有趾炎消退的受试者的比例显著更高(调整的p＝0.006),并且在古塞库单抗100mg q8w组中没有正式检验。基于美国特定的多重检验程序,与安慰剂组相比,在古塞库单抗100mg q4w组和古塞库单抗100mg q8w组中具有趾炎消退的受试者的比例显著更大(分别调整的p＝0.011和p＝0.030)。

[0794] • 在全球(除美国以外)检验程序中针对多重性进行控制以及在美国特定检验程序中有条件地进行控制的重要次要终点

[0795] • 在全球(除美国以外)检验程序中控制以下重要次要终点的多重性。另外,还基于美国特定检验程序检验两种古塞库单抗剂量的这些终点(全部标称p<0.001),因为这些

终点与主要终点高度相关,并且与安慰剂组相比,在古塞库单抗100mg q4w组和古塞库单抗100mg q8w组中在第24周实现ACR 20应答的统计显著性。

[0796] • 与安慰剂组(最小二乘均值:-0.97)相比在古塞库单抗100m gq4w组(最小二乘均值:-1.62)和古塞库单抗100mg q8w组(最小二乘均值:-1.59)中都观察到第24周时的DAS28(CRP)评分相对于基线显著更大的降低(两者全球调整的p<0.001)。

[0797] • 对于以下重要次要终点,基于全球(除美国以外)多重检验程序,与安慰剂组相比古塞库单抗100mg q4w组展示出统计学显著性(调整的p=0.006)。不能评估古塞库单抗100mg q8w组与安慰剂组相比的统计显著性,因为在古塞库单抗100mg q8w组中第24周时的修正vdH-S评分相对于基线的变化的终点不显著。

[0798] • 与安慰剂组(33.7%)相比,在古塞库单抗100mg q4w组和古塞库单抗100mg q8w组中在第16周实现ACR 20应答的受试者的比例在数值上更高(分别为55.9%和55.2%)(标称p<0.001)。

[0799] • 与安慰剂组(14.2%)相比,在古塞库单抗100mg q4w组和古塞库单抗100mg q8w组中在第24周实现ACR 50应答的受试者的比例在数值上更高(分别为33.1%和31.5%)(标称p<0.001)。

[0800] • 与安慰剂组(9.3%)相比,在古塞库单抗100mg q4w组和古塞库单抗100mg q8w组中在第16周实现ACR 50应答的受试者的比例在数值上更高(分别为20.8%和28.6%)(标称p<0.001)。

[0801] • 与安慰剂组(4.1%)相比,在古塞库单抗100mg q4w组和古塞库单抗100mg q8w组中在第24周实现ACR 70应答的受试者的比例在数值上更高(分别为13.1%和18.5%)(标称p<0.001)。

[0802] • 仅在美国特定检验程序中有条件地控制的重要次要终点

[0803] • 基于来自CNTO1959PSA3001和CNTO1959PSA3002的合并数据,在两种古塞库单抗剂量的美国特定检验程序中正式检验第24周肌腱端炎评分相对于基线的变化和第24周趾炎评分相对于基线的变化,因为与安慰剂组相比,在古塞库单抗100mg q4w组和古塞库单抗100mg q8w组中第24周肌腱端炎的消退和第24周趾炎的消退分别实现统计学显著性。

[0804] • 在基于来自CNTO1959PSA3001和CNTO1959PSA3002的合并数据在基线时患有肌腱端炎的728名(65.0%)受试者中,与安慰剂组(最小二乘均值:-1.02)相比,在古塞库单抗100mg q4w组(最小二乘均值:-1.59)和古塞库单抗100mg q8w组(最小二乘均值:-1.52)中都观察到第24周时LEI评分相对于基线在数值上更大的降低(两者标称p<0.001)。

[0805] • 在基于来自CNTO1959PSA3001和CNTO1959PSA3002的合并数据在基线时患有趾炎的473名(42.2%)受试者中,与安慰剂组(最小二乘均值:-4.21)相比,在古塞库单抗100mg q4w组(最小二乘均值:-5.97)和古塞库单抗100mg q8w组(最小二乘均值:-6.10)中观察到第24周时趾炎评分相对于基线在数值上更大的降低(分别标称p=0.002和p<0.001)。

[0806] • 其他次要功效分析

[0807] • 与关节体征和症状减少相关的其他功效终点

[0808] • 从第2周到第24周对于每个ACR组成部分而言,除了第2周的肿胀关节数之外,与安慰剂组相比,两个古塞库单抗组相对于基线的中值百分比改善在数值上更大。

[0809] • 在第24周,实现修正的PsARC应答的受试者的比例在古塞库单抗100mg q4w组和古塞库单抗100mg q8w组中分别为68.6%和72.6%,相比之下,在安慰剂组中为44.7%(两者标称p<0.001)。

[0810] • 在第24周,古塞库单抗100mg q4w组和古塞库单抗100mg q8w组中实现基于DAPSA指数的低疾病活动性或缓解的受试者的比例分别为35.5%和38.7%,相比之下,在安慰剂组中为18.3%(两者标称p<0.001)。

[0811] 与身体机能相关的其他功效终点

[0812] • 在第24周,HAQ-DI应答率(定义为在基线时HAQ-DI评分≥0.35的受试者中相对于基线改善≥0.35)在古塞库单抗100mg q4w组和古塞库单抗100mg q8w组中分别为56.1%和50.0%,相比之下,在安慰剂组中为31.4%(两者标称p<0.001)。

[0813] • 与皮肤疾病相关的其他功效终点

[0814] • 在基线时具有≥3% BSA的银屑病累及且IGA评分≥2(轻度)的543名(73.5%)受试者中:

[0815] • 在第16周和第24周,与安慰剂组相比,在两个古塞库单抗组中观察到数值上更大比例的具有PASI 50、PASI 75、PASI 90和PASI 100应答的受试者(全部标称p<0.001)。

[0816] • 在第24周,实现PASI 75和ACR 20应答的受试者的比例在古塞库单抗100mg q4w组和古塞库单抗100mg q8w组中分别为57.1%和56.8%,相比之下,在安慰剂组中为11.5%(两者标称p<0.001)。

[0817] • 在第24周,实现PASI 75和修正的PsARC应答两者的受试者的比例在古塞库单抗100mg q4w组和古塞库单抗100mg q8w组中分别为60.9%和65.3%,相比之下,在安慰剂组中为15.3%(两者标称p<0.001)。

[0818] • 在第24周,实现IGA评分为0(清除)的受试者的比例在古塞库单抗100mg q4w组和古塞库单抗100mg q8w组中分别为50.5%和50.0%,相比之下,在安慰剂组中为7.7%(两者标称p<0.001)。

[0819] • 在第24周,与安慰剂组(37.8%)相比,在古塞库单抗100mg q4w组(86.8%)和古塞库单抗100mg q8w组(83.3%)中,数值更大比例的受试者实现DLQI评分相对于基线在临床上有意义的≥5分改善(两者标称p<0.001)。

[0820] • 与肌腱端炎和趾炎相关的其他功效终点

[0821] • 仅基于CNTO1959PSA3002数据,在基线时患有肌腱端炎的506名(68.5%)受试者中,从第2周至第24周的每次访视时,与安慰剂组相比,在两个古塞库单抗组中实现肌腱端炎消退的受试者的数量在数值上更高。

[0822] • 仅基于CNTO1959PSA3002数据,在基线时患有趾炎的331名(44.8%)受试者中,从第2周至第24周的每次访视时,与安慰剂组相比,在两个古塞库单抗组中实现趾炎消退的受试者的数量在数值上更高。

[0823] • 与BASDAI相关的其他功效终点

[0824] • 在基线时患有脊椎炎和外周关节炎的258名(34.9%)受试者中,在每次访视时与安慰剂组相比在两个古塞库单抗组中观察到BASDAI相对于基线在数值上更大的降低,从第8周至第24周评价BASDAI

[0825] • 从第8周至第24周,与安慰剂组相比,在两个古塞库单抗组中实现BASDAI评分≥

20%、≥50%和≥70%改善的受试者比例在数值上更大。

[0826] 与关节结构损伤相关的其他功效终点

[0827] • 修正的vdH-S评分相对于基线变化≤0的受试者的比例在古塞库单抗100mg q4w组中为67.3%并且在古塞库单抗100mg q8w组中为63.4%,相比之下在安慰剂组中为64.7%(分别标称p=0.555和p=0.751)。

[0828] • 修正的vdH-S侵蚀评分相对于基线变化≤0的受试者的比例在古塞库单抗100mg q4w组中为71.4%并且在古塞库单抗100mg q8w组中为66.3%,相比之下在安慰剂组中为66.8%(分别标称p=0.268和p=0.867)。

[0829] • 第24周时修正的vdH-S JSN评分相对于基线变化≤0的受试者的比例在古塞库单抗100mg q4w组中为80.2%并且在古塞库单抗100mg q8w组中为78.8%,相比之下在安慰剂组中为78.6%(分别标称p=0.669和p=0.903)。

[0830] 与健康相关的生活质量和其他患者报告的结果相关的其他功效终点

[0831] • 在第24周,古塞库单抗100mg q4w组和古塞库单抗100mg q8w组中实现SF-36PCS评分相对于基线在临床上有意义的≥5分改善的受试者的比例分别为55.9%和60.1%,相比之下,在安慰剂组中为40.2%(两者标称p<0.001)。

[0832] • 在第24周,古塞库单抗100mg q4w组和古塞库单抗100mg q8w组中实现SF-36MCS评分相对于基线在临床上有意义的≥5分改善的受试者的比例分别为34.3%和37.5%,相比之下,在安慰剂组中为30.9%(分别标称p=0.424和p=0.124)。

[0833] • 在第24周,古塞库单抗100mg q4w组和古塞库单抗100mg q8w组中实现FACIT-疲劳评分相对于基线≥4分改善的受试者的比例分别为59.6%和60.5%,相比之下,在安慰剂组中为45.5%(分别标称p=0.002和p<0.001)。

[0834] • 在第24周,与安慰剂组(最小二乘均值:0.053)相比在古塞库单抗100mg q4w组(最小二乘均值:0.116)和古塞库单抗100mg q8w组(最小二乘均值:0.115)中都观察到EQ-5D指数评分相对于基线在数值上更大的增加(两者标称p<0.001)。

[0835] • 在第24周,与安慰剂组(最小二乘均值:6.796)相比在古塞库单抗100mg q4w组(最小二乘均值:18.089)和古塞库单抗100mg q8w组(最小二乘均值:18.371)中都观察到EQ-5D健康状态VAS评分相对于基线在数值上更大的增加(两者标称p<0.001)。

[0836] 综合疾病活动性评分的改善

[0837] • 在第24周,满足MDA标准的受试者的比例在古塞库单抗100mg q4w组和古塞库单抗100mg q8w组中分别为18.8%和25.0%,相比之下,在安慰剂组中为6.1%(两者标称p<0.001)。在第24周与安慰剂组相比,在两个古塞库单抗组中也观察到其他PsA综合疾病活动性评分(包括PASDAS、GRACE指数和mCPDAI评分)的更大改善(所有标称p<0.001)。

[0838] 功效和药代动力学

[0839] • 通过第20周时的稳态谷古塞库单抗浓度四分位数确定第24周时的ACR 50应答率似乎存在弱的暴露-应答关系,而第24周时的ACR 20应答率没有观察到一致的暴露-应答关系。

[0840] • 通过第20周时的稳态谷古塞库单抗浓度四分位数确定第20周或第24周时DAS28(CRP)相对于基线的平均变化不存在明显的暴露-应答关系。

[0841] • 在基线时具有≥3% BSA银屑病累及且IGA评分≥2的受试者中,通过第20周时

的稳态谷古塞库单抗浓度四分位数确定第24周时的IGA应答不存在明显的暴露-应答关系。

[0842] 功效和古塞库单抗抗体

[0843] • 古塞库单抗抗体的存在不排除到第24周古塞库单抗抗体呈阳性的受试者的ACR应答。然而,古塞库单抗抗体呈阳性的受试者的数量少(n＝10)限制了对古塞库单抗抗体对临床功效的影响的确定性结论。

[0844] 安全性结果

[0845] 不良事件

[0846] 在表24中提供了到第24周报告的AE的总体汇总。研究药剂施用的平均次数在治疗组之间是一致的。

表 24: 到第 24 周时治疗突发不良事件的总体汇总; 安全性分析集 (研究 CNTO1959PSA3002)

[0847]

		古塞库单抗		
	安慰剂	100mg q8w	100mg q4w	联合
分析集: 安全性分析集	246	248	245	493
随访平均持续时间 (周)	24.0	23.9	23.8	23.9
研究药剂施用的平均次数	5.9	5.9	5.9	5.9
安慰剂施用的平均次数	5.9	2.0	0.0	1.0
古塞库单抗施用的平均次数	0.0	3.9	5.9	4.9

表 24: 到第 24 周时治疗突发不良事件的总体汇总; 安全性分析集 (研究 CNTO1959PSA3002)

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

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

[0848]

[0849] [TSFAE01.RTF]

[0850] [CNTO1959\PSA3002\DBR_WEEK_24\RE_WEEK_24\PROD\TSFAE01.SAS]

[0851] 15MAY2019,16:37

[0852] 与安慰剂组相比,在古塞库单抗治疗组中到第24周经历1次或多次AE的受试者的比例略高:在古塞库单抗100mg q4w组中为46.1%,在古塞库单抗100mg q8w组中为46.0%,并且在安慰剂组中为40.7%(附件TSFAE02)。

[0853] 报告的AE的最频繁的SOC是感染和侵染,并且该SOC中事件的总频率在治疗组之间是同等的(在古塞库单抗100mg q4w组中为17.6%,在古塞库单抗100mg q8w组中为15.7%,并且在安慰剂组中为17.1%)。第二最频繁的SOC是调查,其中AE在古塞库单抗治疗组中比在安慰剂组中更频繁地发生(在古塞库单抗100mg q4w组中为14.3%,在古塞库单抗100mg q8w组中为14.5%,并且在安慰剂组中为7.7%)。

[0854] 表25中呈现了到第24周排除严重AE的任何治疗组中频率≥5%的最常见的PT。报告的最常见的PT是ALT增加(在古塞库单抗100mg q4w组中为10.2%,在古塞库单抗100mg q8w组中为6.0%,并且在安慰剂组中为4.5%),接着是AST增加(在古塞库单抗100mg q4w组中为4.5%,在古塞库单抗100mg q8w组中为5.6%,并且在安慰剂组中为2.4%)。与安慰剂

组相比,增加的ALT的AE在古塞库单抗治疗组中更频繁地报告,并且与古塞库单抗100mg q8w组相比,在古塞库单抗100mg q4w组中更高。在附件TSFAE10中提供了到第24周在任何治疗组中频率≥1%的最常见的PT。

表 25: 根据 MedDRA 系统器官类和首选术语，到第 24 周任何治疗组中具有至少 5%频率的治疗突发不良事件（不包括严重不良事件）的受试者的数量；安全性分析集（研究 CNTO1959PSA3002）

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

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

[0856] [TSFAE11.RTF][CNTO1959\PSA3002\DBR_WEEK_24\RE_WEEK_24\PROD\TSFAE11.SAS]

[0857] 01APR2019,15:46

[0858] 基线年龄组到第24周的不良事件

[0859] 在附件TSFAE02A中提供了到第24周按基线年龄发生1个或多个AE的受试者的数量的汇总。将年龄分成以下组:<45岁(n=340),≥45至<65岁(n=366),≥65岁(n=33),且≥75岁(n=1)。

[0860] 与安慰剂组相比,在古塞库单抗治疗组中报告AE的受试者的比例在<45岁组中更高,并且在≥45至65岁组中类似。在≥65岁组中,报告AE的受试者的比例在古塞库单抗100mg q4w组中高于古塞库单抗100mg q8w和安慰剂组;然而,该年龄组的受试者数量较少:

[0861] • <45岁(n=340):古塞库单抗100mg q4w组、古塞库单抗100mg q8w组和安慰剂组分别为47.2%、47.7%和33.7%。

[0862] • ≥45至<65岁(n=366):古塞库单抗100mg q4w组、古塞库单抗100mg q8w组和安慰剂组分别为44.4%、45.9%和46.6%。

[0863] • ≥65岁(n=33):古塞库单抗100mg q4w组、古塞库单抗100mg q8w组和安慰剂组分别为54.5%、27.3%和36.4%。

[0864] 通过非生物DMARD的基线使用到第24周的不良事件

[0865] 在附件TSFAE02B中提供了通过非生物DMARD的基线使用到第24周发生1个或更多

个AE的受试者的数量的汇总。将受试者分成以下组:无(n＝227)、MTX(n＝443)、任何非MTX DMARD(n＝69)、SSZ(n＝31)、HCQ(n＝3)、LEF(n＝35)和任何DMARD(n＝512)。

[0866] 与每个亚组的安慰剂组相比,在古塞库单抗治疗组中到第24周报告发生AE的受试者的比例略高。总的来说,在MTX和任何DMARD亚组中报告AE的受试者的比例通常比基线无药物亚组中更高:

[0867] • 无药物(n＝227):古塞库单抗100mg q4w组、古塞库单抗100mg q8w组和安慰剂组分别为46.7%、34.6%和29.7%。

[0868] • 甲氨蝶呤(n＝443):古塞库单抗100mg q4w组、古塞库单抗100mg q8w组和安慰剂组分别为46.6%、52.5%和45.5%。

[0869] • 任何DMARD(n＝512):古塞库单抗100mg q4w组、古塞库单抗100mg q8w组和安慰剂组分别为45.9%、51.2%和45.3%。

[0870] 其余亚组中的受试者数量非常少。这些受试者中的AE特性通常与整个人群一致,并且在这些受试者中没有鉴定出特定模式。

[0871] 与整个人群一致,所报告的AE的最频繁的SOC是所有亚组中的感染和侵染,除了不使用调查最频繁的非生物DMARD亚组以外。

[0872] 严重强度的不良事件

[0873] 报告1个或多个严重程度的AE的受试者的比例低,在古塞库单抗100mg q4w组中为0.8%,在古塞库单抗100mg q8w组中为0.4%,并且在安慰剂组中为0.8%(附件TSFAE05)。所有事件单次发生。

[0874] 合理相关不良事件

[0875] 在附件TSFAE06中提供了被认为与研究者施用研究药剂合理相关的到第24周的不良事件。到第24周,经历至少1个合理相关的AE的受试者的比例在治疗组之间是相似的(在古塞库单抗100mg q4w组中为16.3%,在古塞库单抗100mg q8w组中为16.9%,并且在安慰剂组中为14.2%)。

[0876] 死亡

[0877] 到第24周本研究中未报告死亡。

[0878] 严重不良事件

[0879] 到第24周经历1次或更多次SAE的受试者的比例在古塞库单抗100mg q4w组中为3.3%,在古塞库单抗100mg q8w组中为1.2%,并且在安慰剂组中为2.8%(表26)。所有事件单次发生并且没有鉴定出SAE的特定模式。

表 26: 根据 MedDRA 系统-器官类和首选术语，到第 24 周时发生 1 个或多个治疗突发严重不良事件的受试者的数量；安全性分析集（研究 CNTO1959PSA3002）

[0880]

		古塞库单抗		
	安慰剂	100mg q8w	100mg q4w	联合
分析集：安全性分析集	246	248	245	493
随访平均持续时间（周）	24.0	23.9	23.8	23.9
研究药剂施用的平均次数	5.9	5.9	5.9	5.9
出现 1 次或多次严重不良事件的受试者	7 (2.8%)	3 (1.2%)	8 (3.3%)	11 (2.2%)
MedDRA 系统-器官类/首选术语				
感染和侵染	0	0	3 (1.2%)	3 (0.6%)
急性乙型肝炎	0	0	1 (0.4%)	1 (0.2%)

表 26: 根据 MedDRA 系统-器官类和首选术语，到第 24 周时发生 1 个或多个治疗突发严重不良事件的受试者的数量；安全性分析集（研究 CNTO1959PSA3002）

		古塞库单抗		
	安慰剂	100mg q8w	100mg q4w	联合
卵巢炎	0	0	1 (0.4%)	1 (0.2%)
流感性肺炎	0	0	1 (0.4%)	1 (0.2%)
损伤、中毒和手术并发症	1 (0.4%)	1 (0.4%)	2 (0.8%)	3 (0.6%)
踝关节骨折	0	1 (0.4%)	0	1 (0.2%)
股骨骨折	0	0	1 (0.4%)	1 (0.2%)
下肢骨折	0	0	1 (0.4%)	1 (0.2%)
金属中毒	0	0	1 (0.4%)	1 (0.2%)
术后瘘管	1 (0.4%)	0	0	0
心脏疾病	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	1 (0.2%)
冠状动脉疾病	0	1 (0.4%)	0	1 (0.2%)
不稳定性心绞痛	1 (0.4%)	0	0	0
一般疾病和施用部位病症	0	1 (0.4%)	0	1 (0.2%)
发热	0	1 (0.4%)	0	1 (0.2%)
肌肉骨骼和结缔组织疾病	0	0	1 (0.4%)	1 (0.2%)
骨关节炎	0	0	1 (0.4%)	1 (0.2%)
神经系统疾病	0	0	1 (0.4%)	1 (0.2%)
缺血性中风	0	0	1 (0.4%)	1 (0.2%)
血管疾病	0	0	1 (0.4%)	1 (0.2%)
蓝趾综合征	0	0	1 (0.4%)	1 (0.2%)
胃肠道疾病	1 (0.4%)	0	0	0

[0881]

表 26: 根据 MedDRA 系统-器官类和首选术语，到第 24 周时发生 1 个或多个治疗突发严重不良事件的受试者的数量；安全性分析集（研究 CNTO1959PSA3002）

		古塞库单抗		
	安慰剂	100mg q8w	100mg q4w	联合
炎性肠病	1 (0.4%)	0	0	0
肝胆疾病	1 (0.4%)	0	0	0
药源性肝损伤	1 (0.4%)	0	0	0
代谢及营养失调	1 (0.4%)	0	0	0
肥胖症	1 (0.4%)	0	0	0
良性、恶性及非特异性肿瘤（含囊肿和息肉）	1 (0.4%)	0	0	0
透明细胞肾细胞癌	1 (0.4%)	0	0	0
肾及泌尿道疾病	1 (0.4%)	0	0	0
肾小管间质性肾炎	1 (0.4%)	0	0	0

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

[0882]

[0883] [TSFAE03.RTF]

[0884] [CNTO1959\PSA3002\DBR_WEEK_24\RE_WEEK_24\PROD\TSFAE03.SAS]

[0885] 01APR2019,15:44基线年龄组到第24周的严重不良事件

[0886] 在SAE和基线年龄之间没有特定相关模式。

[0887] • <45岁(n＝340):古塞库单抗100mg q4w组、古塞库单抗100mg q8w组和安慰剂组分别为4.6%、0和1.0%。

[0888] • ≥45至<65岁(n＝366):古塞库单抗100mg q4w组、古塞库单抗100mg q8w组和安慰剂组分别为2.4%、2.8%和4.6%。

[0889] • ≥65岁(n＝33):没有报告事件。

[0890] 通过非生物DMARD的基线使用到第24周的严重不良事件

[0891] 具有SAE的受试者的比例在其中报告了SAE的每个亚组的治疗组之间通常是同等的。

[0892] • 无药物(n＝227):古塞库单抗100mg q4w组、古塞库单抗100mg q8w组和安慰剂组分别为4.0%、0和2.7%。

[0893] • 甲氨蝶呤(n＝443):古塞库单抗100mg q4w组、古塞库单抗100mg q8w组和安慰剂组分别为3.4%、2.1%和3.2%。

[0894] • 任何DMARD(n＝512):古塞库单抗100mg q4w组、古塞库单抗100mg q8w组和安慰剂组分别为2.9%、1.8%和2.9%。

[0895] 在其余亚组中没有报告SAE。

[0896] 合理相关的严重不良事件

[0897] 到第24周,经历至少1个合理相关的SAE的受试者的比例低(在古塞库单抗100mg q4w组中为0.4%,在古塞库单抗100mg q8w组中为0.4%,并且在安慰剂组中为1.2%)。

[0898] 实施例2:评价在患有活动性银屑病关节炎(包括先前用生物抗TNFα药剂治疗的那些)的受试者中皮下施用的古塞库单抗的功效和安全性的3期、多中心、随机化、双盲、安慰剂对照研究(CNTO1959PSA3001)

[0899] 研究(CNTO1959PSA3001)是在患有活动性PsA的受试者中对古塞库单抗的3期、多中心、随机化、双盲、安慰剂对照、3组臂研究,这些受试者对标准疗法(例如,非生物DMARD、阿普斯特、NSAID)应答不足。另外,受试者(大约30%)先前可能已经用多达2种抗TNFα药剂治疗。该研究由至多6周的筛查期、大约1年(即52周)的盲法治疗期(包括第0周至第24周的安慰剂对照期和第24周至第52周的积极治疗期)和第52周之后8周的安全随访期组成。研究将招募大约360名受试者。进行该研究以评价古塞库单抗在患有活动性银屑病关节炎(PsA)的受试者中的临床功效、安全性和药代动力学(PK)。第二个目的是针对古塞库单抗治疗评估以下各项:

[0900] • 改善银屑病皮肤病变的功效

[0901] • 身体机能的改善

[0902] 方法

[0903] 研究设计概况

[0904] 研究设计的图解示意图示于图10中。

[0905] 第0周,使用通过基线非生物DMARD使用(是,否)和通过对抗TNFα药剂的先前暴露(是,否)分层的排列区块随机化,将满足所有纳入和排除标准的大约360名受试者以1:1:1的比率随机分配至以下3个治疗组中的1个治疗组:

[0906] • 第I组(n=120):第0周至第48周每4周一次(q4w)古塞库单抗SC 100mg。

[0907] • 第II组(n=120):第0周和第4周,然后q8w(第12、20、28、36和44周)古塞库单抗SC 100mg,并且在其他访视时(第8、16、24、32、40和48周)注射安慰剂以维持盲法。

[0908] • 第III组(n=120):第0周至第20周安慰剂SC q4w,并且在第24周交叉以到第48周接受古塞库单抗100mg q4w。

[0909] 在第16周时,第I组、第II组和第III组中压痛和肿胀关节数两者中相对于基线的改善<5%的所有受试者被考虑为满足早期脱离(EE)标准。这些受试者保持他们在第0周时随机分配的剂量方案,但允许开始或增加所容许的伴随药物之一的剂量直至方案中指定的最大允许剂量,滴定至第24周访视时完成的稳定剂量。

[0910] 功效评价包括关节评估(肿胀和压痛关节数)、患者的疼痛评估、患者对疾病活动性的整体评估(关节炎和银屑病)、患者对疾病活动性的整体评估(关节炎)、医师对疾病活动性的整体评估、健康评估问卷-残疾指数(HAQ-DI)、C反应蛋白(CRP)、患者对皮肤疾病活动性的评估、银屑病的体表面积(BSA)、银屑病面积和严重程度指数(PASI)、研究者对银屑病的整体评估(IGA)、趾炎评估、基于利兹肌腱端炎指数(LEI)的肌腱端炎评估和加拿大脊椎关节炎研究协会(SPARCC)标准、巴斯强直性脊椎炎疾病活动指数(BASDAI;对于患有伴有外周关节炎的脊椎炎的主要PsA亚型的受试者中)、美国风湿病学会(ACR)应答、最低疾病活

动性(MDA)和极低疾病活动性(VLDA)、银屑病关节炎疾病活动性评分(PASDAS)、银屑病和银屑病关节炎的研究和评估小组(GRAPPA)综合评分(GRACE)指数、使用CRP的疾病活动性评分28(DAS28)、银屑病关节炎的疾病活动指数(DAPSA)和银屑病关节炎应答标准(PsARC)、36项短期健康调查(SF-36)、慢性病疗法的功能评估(FACIT)-疲劳、患者报告的结果测量信息系统(PROMIS)-29。

[0911] 安全性评估包括不良事件(AE)、严重不良事件(SAE)、注射部位和过敏应答、临床实验室参数(血液学和化学;尿妊娠试验)、哥伦比亚自杀严重程度电子评定量表(eC-SSRS)、身体检查、生命体征、心电图(ECG;仅第0周)以及结核病(TB)的早期检测。

[0912] 从所有受试者收集用于药效学生物标志物分析的样品。

[0913] 研究人群

[0914] 目标人群由患有活动性PsA的成年男性或女性组成,他们对标准疗法(例如,非生物DMARD、阿普斯特或NSAID)应答不足。另外,大约30%的研究人群先前可能已经暴露于多达2种抗TNFα药剂。

[0915] 为了符合该研究的条件,受试者在知情同意时必须至少18岁,在第一次施用研究药剂之前诊断患有PsA至少6个月,并且在筛查时满足银屑病关节炎分类标准(CASPAR)42。受试者必须患有活动性PsA,定义为在筛查和基线时≥3处压痛和≥3个肿胀关节,并且在筛查时CRP≥0.3mg/dL。在首次施用研究药剂之前,受试者已经有记载的应答不足的证据或对标准PsA疗法(包括非生物DMARD(≥3个月)、阿普斯特(≥4个月)和/或NSAID疗法(≥4周))不耐受的证据。允许先前暴露于多达2种抗TNFα药剂的受试者,但限于约30%的研究人群。

[0916] 受试者必须至少有1种PsA亚组:远端趾间(DIP)关节累及、没有类风湿结节的多关节炎、残毁性关节炎、不对称外周关节炎或伴有外周关节炎的脊椎炎。另外,受试者必须具有活性斑块型银屑病,具有至少1个直径≥2cm的银屑病斑块或与银屑病相符的趾甲变化或有记载的斑块型银屑病史。

[0917] 容许受试者在研究期间继续稳定剂量的非生物DMARD(限于MTX[≤25mg/周]、SSZ[≤3g/天]、HCQ[≤400mg/天]或LEF[≤20mg/天])、低剂量口服皮质类固醇(≤10mg泼尼松/天或等效物)或NSAID和其他镇痛剂治疗。如果受试者在基线时没有在使用这些药物,则这些药物必须在第一次施用研究药剂之前停止≥4周(对于MTX、SSZ或HCQ)、≥12周(LEF)或≥2周(对于NSAID和其他镇痛剂或口服皮质类固醇)。另外,受试者必须满足筛查实验室试验结果和TB史和检验结果的标准,在研究期间同意使用适当的节育措施,避免长时间的日光暴露,并且避免使用日光浴或其他紫外光源。

[0918] 剂量和施用

[0919] 所有研究药剂(古塞库单抗和安慰剂)通过SC注射施用。基于使用来自患有PsA的受试者的2期研究(CNTO1959PSA2001)的数据进行的古塞库单抗临床功效、安全性、PK数据和暴露应答建模分析,选择2个剂量方案用于在古塞库单抗3期PsA程序中进行评价,并且将合格受试者随机分配为在第0周接受以下3种治疗中的1种治疗:

[0920] • 古塞库单抗100mg q4w:受试者从第0周至第48周接受SC古塞库单抗100mg q4w。

[0921] • 第0周和第4周,然后q8w古塞库单抗100mg(此后称为古塞库单抗100mg q8w组):受试者在第0周和第4周,然后q8w(第12、20、28、36、44周)接受SC古塞库单抗100mg,并且在其他访视时(第8、16、24、32、40、48周)接受安慰剂注射以维持盲法。

[0922] • 安慰剂:受试者从第0周至第20周接受SC安慰剂q4w,并且在第24周交叉以从第24周至第48周接受SC古塞库单抗100mg q4w。

[0923] 第0周和第4周然后每8周一次的古塞库单抗100mg剂量方案的基本原理

[0924] • 在2期PsA研究(CNTO1959PSA2001)中和在银屑病的3项全球3期研究中对该剂量方案进行评价。在CNTO1959PSA2001研究中,用该剂量方案在PsA的所有重要领域(包括患有活动性PsA和≥3%BSA的银屑病的患者的关节体征和症状、身体机能、银屑病、肌腱端炎、趾炎和生活质量),观察到稳健的功效和临床上有意义的改善。另外,在3期银屑病研究中,用该剂量方案对中度至重度银屑病患者的斑块型银屑病也观察到显著益处。

[0925] • 在第4周包括另一剂以确保古塞库单抗谷水平不会下降到稳态水平下所获得的水平以下。这种附加的第4周剂量导致前12周的Cmax和C谷略高于稳态时的Cmax和C谷(分别为~21%和~18%),并且可导致更快速的应答发生。然而,预计该剂量方案在第24周不会产生比维持期间(即从第24周起)q8w给药所达到的显著更高水平的功效。

[0926] • 该剂量方案的安全性已经在大规模银屑病发展计划中建立。此外,在患有PsA和RA的患者的2期研究中的安全特性与在银屑病程序中所看到的一致。

[0927] 每4周一次的古塞库单抗100mg剂量方案的基本原理

[0928] • 包括100mg q4w的剂量方案以确定更频繁的给药是否可以在PsA中实现更高的功效。

[0929] • 基于来自CNTO1959PSA2001的数据的建模分析表明,更高或更频繁的剂量方案可以在PsA中实现更好的功效。

[0930] • 对抗TNFα或其他生物治疗的应答不足的患者更难以治疗,并且可以从更高剂量获益。25

[0931] • 基于3期银屑病程序中的暴露-安全性分析,预计用100mg q4w剂量方案治疗会产生可接受的安全性。

[0932] • 已经证实古塞库单抗在多个患者人群中具有可接受的安全特性,包括在2期RA研究中研究的较高剂量方案(200mg q8w)。

[0933] 总的来说,预计选择用于该研究的古塞库单抗的2个剂量方案(100mg q4w和100mg q8w)会提供古塞库单抗在PsA中的最佳益处/风险概况的充分评估。

[0934] 在第0周和第4周由健康护理专业人员(HCP)在现场施用研究药剂。第8周开始,根据研究者和受试者的判断,并且在适当且有记载的训练之后,受试者可以选择在HCP的监督下在研究场所自我施用研究药剂或继续由HCP进行研究药剂注射。

[0935] 到第24周,从研究药剂施用的预定日起±4日发生现场的研究药剂施用。研究药剂施用必须间隔至少14天。

[0936] 功效评价-终点

[0937] 主要终点

[0938] 主要终点是在第24周时实现ACR 20应答的受试者的比例。

[0939] 重要次要终点

[0940] 1.在第24周时具有IGA的银屑病应答(即,IGA银屑病评分为0[清除]或1[最低]且从基线降低≥2级)的受试者占基线时具有≥3% BSA银屑病累及且IGA评分≥2(轻度)的受试者的比例。

[0941] 2.第24周时的HAQ DI评分相对于基线的变化。

[0942] 3.在第24周时SF-36PCS相对于基线的变化。

[0943] 4.在第24周时DAS28(CRP)相对于基线的变化。

[0944] 5.在第16周时实现ACR 20应答的受试者比例。

[0945] 6.在第24周时实现ACR 50应答的受试者比例。

[0946] 7.在第24周时实现ACR 70应答的受试者比例。

[0947] 8.在第16周时实现ACR 50应答的受试者比例。

[0948] 9.在基线时具有肌腱端炎的受试者中在第24周时具有肌腱端炎消退的受试者的比例。

[0949] 10.在基线时患有肌腱端炎的受试者中,第24周时肌腱端炎评分(基于LEI)相对于基线的变化。

[0950] 11.第24周时具有趾炎消退的受试者占基线时具有趾炎的受试者的比例。

[0951] 12.在基线时患有趾炎的受试者中,第24周时趾炎评分相对于基线的变化。

[0952] 13.在第24周时SF-36MCS相对于基线的变化。

[0953] 其他次要终点

[0954] 与减少体征和症状及身体机能相关的终点

[0955] 1.随时间推移到第24周访视实现ACR 20、ACR 50和ACR 70应答的受试者的比例。

[0956] 2.到第24周访视的ACR组成部分。

[0957] 3.随时间推移到第24周访视,ACR组成部分相对于基线的百分比变化。

[0958] 4.随时间推移到第24周访视,HAQ-DI评分相对于基线的变化。

[0959] 5.在基线时HAQ-DI评分≥0.35的那些受试者中,随时间推移到第24周访视实现HAQ-DI评分的临床上有意义的改善(相对于基线改善≥0.35)的受试者的比例。

[0960] 6.随时间推移到第24周访视,实现DAS28(CRP)应答的受试者的比例。

[0961] 7.随时间推移到第24周访视,实现DAS28(CRP)缓解的受试者的比例。

[0962] 8.随时间推移到第24周访视,DAS28(CRP)相对于基线的变化。

[0963] 9.随时间推移到第24周访视,基于修正的PsARC实现应答的受试者的比例。

[0964] 10.在基线时具有肌腱端炎的受试者中,随时间推移到第24周访视,具有肌腱端炎消退的受试者的比例。

[0965] 11.在基线时患有肌腱端炎的受试者中,随时间推移到第24周访视,肌腱端评分相对于基线的变化。

[0966] 12.在基线时具有趾炎的受试者中,随时间推移到第24周访视,具有趾炎消退的受试者的比例。

[0967] 13.在基线时患有趾炎的受试者中,随时间推移到第24周访视,趾炎评分相对于基线的变化。

[0968] 14.随时间推移到第24周访视评分PASDAS相对于基线的变化。

[0969] 15.随时间推移到第24周访视,GRACE指数相对于基线的变化。

[0970] 16.随时间推移到第24周访视,DAPSA评分相对于基线的变化。

[0971] 17.随时间推移到第24周访视,实现MDA的受试者的比例。

[0972] 18.在具有脊椎炎和外周关节累及作为其PsA的原发性关节炎表现并且在基线时

BASDAI评分>0的受试者中,随时间推移到第24周访视,实现BASDAI评分从基线改善≥20%、≥50%、≥70%和≥90%的受试者的比例。

[0973] 19.在基线时具有脊椎炎和PsA的外周关节炎表现且BASDAI>0的受试者中,随时间推移到第24周访视,BASDAI评分相对于基线的变化。

[0974] 20.随时间推移到第24周访视,基于PASDAS具有低或极低疾病活动性的受试者的比例。

[0975] 21.随时间推移到第24周访视,基于GRACE具有低或极低疾病活动性的受试者的比例。

[0976] 22.随时间推移到第24周访视,基于DAPSA具有低疾病活动性或缓解的受试者的比例。

[0977] 23.随时间推移到第24周访视,具有低疾病活动性的受试者的比例。

[0978] 与皮肤疾病相关的终点

[0979] 1.在基线时具有≥3% BSA银屑病累及和IGA评分≥2(轻度)的受试者中,随时间推移到第24周访视,实现PASI评分从基线改善≥75%、≥90%和≥100%的受试者的比例。

[0980] 2.在基线时具有≥3% BSA银屑病累及和IGA评分≥2(轻度)的受试者中,随时间推移到第24周访视,实现PASI 75和ACR 20应答两者的受试者的比例。

[0981] 3.在基线时具有≥3% BSA银屑病累及和IGA评分≥2(轻度)的受试者中,随时间推移到第24周访视,实现PASI 75和修正的PsARC应答两者的受试者的比例。

[0982] 4.在基线时具有≥3% BSA银屑病累及和IGA评分≥2(轻度)的受试者中,随时间推移到第24周访视,IGA评分为0(清除)的受试者的比例。

[0983] 5.在基线时具有≥3% BSA银屑病累及和IGA评分≥2(轻度)的受试者中,随时间推移到第24周访视,PASI评分相对于基线的变化。

[0984] 与健康相关的生活质量相关的终点

[0985] 1.随时间推移到第24周访视,SF-36PCS评分相对于基线的变化。

[0986] 2.随时间推移到第24周访视,SF-36MCS评分相对于基线的变化。

[0987] 3.随时间推移到第24周访视,SF-36的领域量表评分相对于基线的变化。

[0988] 4.随时间推移到第24周访视,实现SF-36MCS评分从基线改善≥5分的受试者的比例。

[0989] 5.随时间推移到第24周访视,实现SF 36PCS评分从基线改善≥5分的受试者的比例。

[0990] 6.随时间推移到第24周访视,FACIT疲劳相对于基线的变化。

[0991] 7.随时间推移到第24周访视,实现FACIT疲劳评分从基线改善≥4分的受试者的比例。

[0992] 8.随时间推移到第24周访视,PROMIS29评分相对于基线的变化。

[0993] 9.通过第24周的ACR 20应答(主要终点)确定的第24周的FACIT-疲劳评分相对于基线的变化。

[0994] 10.通过第24周的ACR 20应答(主要终点)确定的在第24周实现FACIT-疲劳评分相对于基线改善≥4分的受试者的比例。

[0995] 11.到第24周访视,实现PROMIS-29领域评分改善≥3分的受试者的比例。

[0996] 12.到第24周访视,实现PROMIS-29领域评分改善≥5分的受试者的比例。

[0997] 结果

[0998] 药代动力学、免疫原性、药效学和药物基因组学结果

[0999] 在PK评价中包括总共254名受试者,这些受试者接受至少1剂古塞库单抗并且在古塞库单抗给药后收集至少1份有效样品。仅接受安慰剂的受试者从PK评价中排除。

[1000] 随时间推移的血清古塞库单抗浓度

[1001] 在图11中图形展示了通过古塞库单抗治疗组和到第24周访视的谷血清古塞库单抗浓度的中值和IQ范围。

[1002] SC施用古塞库单抗后,古塞库单抗100mg q4w组到第12周和100mg q8w组到第20周时,谷血清古塞库单抗浓度通常达到稳态(图11)。在古塞库单抗100mg q4w组中,中值稳态谷血清古塞库单抗浓度在第12周时为3.90μg/mL并维持到第24周(4.34μg/mL)。在古塞库单抗100mg q8w组中,在第20周时中值稳态谷血清古塞库单抗浓度为0.95μg/mL。古塞库单抗100mg q4w组中的中值稳态谷血清古塞库单抗浓度与古塞库单抗100mg q8w组中的浓度相比是大约4倍至5倍(图11)。

[1003] 在古塞库单抗100mg q4w组中,在第12周时在满足或不满足EE标准的受试者中的中值稳态谷古塞库单抗浓度分别为1.41μg/mL和3.99μg/mL。在古塞库单抗100mg q8w组中,在第20周时在满足或不满足EE标准的受试者中的中值稳态谷古塞库单抗浓度分别为0.89μg/mL和0.96μg/mL。中值稳态谷古塞库单抗浓度在满足EE标准的受试者中似乎较低。然而,应当注意,对于每个治疗组而言,满足EE标准的受试者的数量低(n≤4)。

[1004] 古塞库单抗的抗体发生率

[1005] 在古塞库单抗抗体评价中包括总共254名受试者,这些受试者接受至少1剂古塞库单抗并且具有适当的样品用于检测古塞库单抗抗体。

[1006] 在患有PsA的受试者中,到第24周古塞库单抗的总体抗体发生率较低(2.0%,5/254)(表27)。在古塞库单抗100mg q4w组中,到第24周的古塞库单抗的抗体发生率为3.1%(4/128)。在古塞库单抗100mg q8w组中,到第24周的古塞库单抗的抗体发生率为0.8%(1/126)。在100mg q4w组中观察到的古塞库单抗的抗体最高滴度为1:5120。

[1007] 在具有古塞库单抗抗体阳性状态的5名受试者中,古塞库单抗100mg q4w组中的1名(20%)受试者对于古塞库单抗的NAb呈阳性(附件TIR02)。

[1008] 在基线时在有或没有MTX的情况下,古塞库单抗的抗体发生率分别为1.4%(2/139)和2.6%(3/115)(附件TIR03)。在基线时在有或没有使用DMARD的情况下,古塞库单抗的抗体发生率分别为1.2%(2/164)和3.3%(3/90)(附件TIR04)。总的来说,与不伴随使用MTX或DMARD的受试者相比,在伴随使用MTX或DMARD的受试者中到第24周古塞库单抗的抗体发生率似乎更低。然而,应当注意的是,与伴随MTX或DMARD使用无关,具有古塞库单抗抗体阳性状态的受试者的数量小并且古塞库单抗的抗体发生率低。

[1009] 另外,先前的抗TNFα的使用对古塞库单抗抗体的发生率没有明显影响。在有或没有先前使用抗TNFα的情况下,古塞库单抗的抗体发生率分别为2.5%(2/79)和1.7%(3/175)(附件TIR05)。

[1010] 在附件LIR01中提供了到第24周古塞库单抗抗体呈阳性的受试者的列表。在附件LIR02中提供了在提前中断研究药剂并且在最终安全随访访视时具有适当样品的受试者中

到第24周抗古塞库单抗抗体状态的列表。

表 27: 到第 24 周的抗古塞库单抗抗体状态的汇总; 免疫原性分析集（研究 CNTO1959PSA3001）

	古塞库单抗		
	100mg q8w	100mg q4w	联合
分析集: 免疫原性分析集	126	128	254
具有适当样品的受试者 [d]	126	128	254
[1011] 抗古塞库单抗抗体阳性的受试者 [b,c]	1（0.8%）	4（3.1%）	5（2.0%）
峰值滴度			
1:40	0	1	1
1:80	1	0	1
1:160	0	2	2
1:5120	0	1	1
抗古塞库单抗抗体阴性的受试者 [b,d]	125（99.2%）	124（96.9%）	249（98.0%）

表 27: 到第 24 周的抗古塞库单抗抗体状态的汇总; 免疫原性分析集（研究 CNTO1959PSA3001）

	古塞库单抗		
	100mg q8w	100mg q4w	联合

[1012] [a]具有适当样品的受试者具有在其第一次古塞库单抗施用之后获得的 1 个或多个可评价样品。
[b]分母是具有适当样品的受试者。
[c]包括在基线后至第 24 周的任何时间具有至少 1 个阳性样品的所有受试者。
[d]包括在直至第 24 周的所有时间具有阴性样品的所有受试者，并且排除在直至第 24 周的任何时间为阳性的受试者。

[1013] [TIR01.RTF][CNTO1959\PSA3001\DBR_WEEK_24\RE_WEEK_24\PROD\TIR01.SAS]

[1014] 21MAY2019,12:30

[1015] 古塞库单抗的抗体和药代动力学

[1016] 用古塞库单抗治疗的受试者中的血清古塞库单抗浓度按治疗组和直到第24周的古塞库单抗抗体状态汇总(附件TPKIR01)。在图12中按照到第24周古塞库单抗的抗体状态图示了到第24周的血清古塞库单抗浓度的中值和IQ范围。对于古塞库单抗抗体为阳性的受试者,还列出了到第24周的个体血清古塞库单抗浓度。

[1017] 在古塞库单抗100mg q4w组中,与具有阴性古塞库单抗抗体的受试者相比,在具有古塞库单抗抗体阳性状态的4名受试者中的中值血清古塞库单抗浓度似乎更低。在古塞库单抗100mg q8w组中,仅1名受试者具有阳性古塞库单抗抗体,并且该受试者仅到第12周具有血清浓度。应当注意,古塞库单抗抗体为阳性的受试者的数量非常少(n=5),这限制了免疫原性对古塞库单抗PK的影响的确定性结论(图12)。

[1018] 功效结果

[1019] 主要功效终点分析

[1020] 第24周的ACR20应答

[1021] 在第24周,基于全球(除美国以外)和美国特定多重检验程序两者,与安慰剂组中

的受试者(22.2%)相比,古塞库单抗100mg q4w组(59.4%)和古塞库单抗100mg q8w组(52.0%)中显著更大比例的受试者实现ACR 20应答(两者调整的p<0.001;表28)。与古塞库单抗100mg q8w组相比,古塞库单抗100mg q4w组的ACR 20应答率略高。

表 28: 基于综合估计在第 24 周时实现 ACR 20 应答的受试者的数量（初步分析）; 全分析集 1（研究 CNTO1959PSA3001）

	安慰剂	古塞库单抗	
		100mg q8w	100mg q4w
分析集: 全分析集 1	126	127	128
第 24 周时可评价 ACR 20 应答的受试者 [a]	126	127	128
具有 ACR 20 应答的受试者 [b,h]	28（22.2%）	66（52.0%）	76（59.4%）
所有受试者（包括那些具有插补数据的受试者）	126	127	128
具有 ACR 20 应答的受试者 [b,c,h]	28（22.2%）	66（52.0%）	76（59.4%）
差异%（95% CI）[d]		29.8（18.6，41.1）	37.1（26.1，48.2）
p 值 [e]		<0.001	<0.001

[a]受试者具有观察到的 ACR 20 应答状态或满足治疗失败（TF）标准。
[b]定义为在第 24 周之前没有满足任何 TF 标准的观察到的应答者。
[c]缺失数据的受试者被假设为无应答者。
[d]置信区间基于 Wald 统计。
[e]p-值（标称值）基于 CMH 检验，通过非生物 DMARD 的基线使用（是，否）和对抗 TNFα 药剂的先前暴露（是，否）进行分层。
[h]ACR 20 应答被定义为在压痛关节数（68 个关节）和肿胀关节数（66 个关节）两个方面相对于基线改善≥20%，并且在 5 项评估中的至少 3 项中相对于基线改善≥20%：患者的疼痛评估、患者对疾病活动性的整体评估、医师对疾病活动性的整体评估、HAQ-DI 和 CRP。

[1022]

[1023] [TEFACR01.RTF]

[1024] [CNTO1959\PSA3001\DBR_WEEK_24\RE_WEEK_24\PROD\TEFACR01.SAS]

[1025] 09AUG2019,10:11

[1026] 在两个古塞库单抗剂量组的所有人口统计学亚组间,在第24周一致地观察到ACR 20应答优于安慰剂的改善。在由性别、种族、年龄、体重或BMI以及参与国家限定的大多数亚组中,与安慰剂相比,对于每种古塞库单抗治疗,优势比的95% CI的下限高于1,并且ACR 20应答者比例差异的95%CI的下限高于0,有利于古塞库单抗。

[1027] 在由先前非生物DMARD或抗TNFα药剂暴露,或NSAID、口服皮质类固醇或非生物DMARD的基线使用限定的大多数亚组中,在2个古塞库单抗剂量组中的每个剂量组中,在第24周一致地观察到ACR 20应答优于安慰剂的改善。在这些亚组中的大多数亚组中,与安慰剂相比,对于每种古塞库单抗治疗,优势比的95% CI的下限高于1,并且ACR 20应答者比例差异的95%CI的下限高于0,有利于古塞库单抗。在先前对非生物DMARD或抗TNFα药剂的应答不足的受试者中也观察到优于安慰剂的改善。

[1028] 重要次要功效终点分析

[1029] 在全球(除美国以外)和美国特定检验程序中针对多重性进行控制的重要次要终点

[1030] 第24周的银屑病IGA应答

[1031] 在基线时,古塞库单抗100mg q4w组中的89名受试者、古塞库单抗100mg q8w组中的82名受试者以及安慰剂组中的78名受试者在基线时具有≥3% BSA的银屑病累及且IGA评分≥2。在这些受试者中,与安慰剂相比,在两个古塞库单抗组中显著更大比例的受试者在第24周时实现IGA评分为0(清除)或1(最低)并且IGA评分相对于基线降低≥2级(全球和美国特定调整的p<0.001;表29)。

表 29: 基于综合估计在第 24 周实现研究者整体评估（IGA）评分为 0（清除）或 1（最低）且从基线降低≥2 级的受试者数量; 在基线时具有≥3%体表面积（BSA）的银屑病累及且 IGA 评分≥2（轻度）的受试者中的全分析集 1（研究 CNTO1959PSA3001）

[1032]

	安慰剂	古塞库单抗 100mg q8w	古塞库单抗 100mg q4w
分析集: 在基线时具有≥3%体表面积（BSA）银屑病累及且 IGA 评分≥2（轻度）的受试者中的全分析集 1	78	82	89
第 24 周时可评价 IGA 应答的受试者 [a]	78	81	89
具有 IGA 应答的受试者 [b,h]	12（15.4%）	47（58.0%）	67（75.3%）
所有受试者（包括那些具有插补数据的受试者）	78	82	89
具有 IGA 应答的受试者 [b,c,h]	12（15.4%）	47（57.3%）	67（75.3%）

表 29: 基于综合估计在第 24 周实现研究者整体评估（IGA）评分为 0（清除）或 1（最低）且从基线降低≥2 级的受试者数量；在基线时具有≥3%体表面积（BSA）的银屑病累及且 IGA 评分≥2（轻度）的受试者中的全分析集 1（研究 CNTO1959PSA3001）

		古塞库单抗	
	安慰剂	100mg q8w	100mg q4w
差异%（95% CI）[d]		42.0（28.9，55.1）	60.0（48.3，71.8）
p 值 [e]		<0.001	<0.001

[1033] [a]受试者具有观察到的 IGA 应答状态或满足治疗失败（TF）标准。
[b]定义为在第 24 周之前没有满足任何 TF 标准的观察到的应答者。
[c]缺失数据的受试者被假设为无应答者。
[d]置信区间基于 Wald 统计。
[e]p-值（标称值）基于 CMH 检验，通过非生物 DMARD 的基线使用（是，否）和对抗 TNFα 药剂的先前暴露（是，否）进行分层。[h]IGA 记载研究者对患者银屑病的评估，并将病变分级为硬结、红斑和鳞屑，各自使用 5 分量表：0（无证据）、1（最低）、2（轻度）、3（中度）和 4（重度）。银屑病的 IGA 评分基于硬结、红斑和鳞屑评分的平均值。IGA 应答被定义为 IGA 评分为 0（清除）或 1（最低）并且从基线降低≥2 级。

[1034] [TEFIGA01.RTF]

[1035] [CNTO1959\PSA3001\DBR_WEEK_24\RE_WEEK_24\PROD\TEFIGA01.SAS]

[1036] 11APR2019,21:35

[1037] 第24周时的HAQ-DI评分相对于基线的变化

[1038] 经由HAQ-DI评估身体机能。在第24周,基于综合估计,与安慰剂相比在两个古塞库单抗组中观察到HAQ-DI评分相对于基线的显著更大的降低(全球和美国特定调整的p<0.001;表30,

表 30: 使用 MI 和 ANCOVA 模型基于综合估计的第 24 周时 HAQ-DI 评分相对于基线的变化的汇总；全分析集 1（研究 CNTO1959PSA3001）

		古塞库单抗	
	安慰剂	100mg q8w	100mg q4w
分析集：全分析集 1	126	127	128

[1039]

HAQ-DI 相对于基线的变化 [a,h]			
可评价的受试者 [b]			
N	126	127	128
平均值（SD）	-0.0873（0.48638）	-0.3248（0.56371）	-0.3652（0.45723）
中值	0.0000	-0.2500	-0.2500

表 30: 使用 MI 和 ANCOVA 模型基于综合估计的第 24 周时 HAQ-DI 评分相对于基线的变化的汇总; 全分析集 1（研究 CNTO1959PSA3001）

		古塞库单抗	
	安慰剂	100mg q8w	100mg q4w
范围	(-1.625; 2.000)	(-1.875; 1.750)	(-1.750; 0.750)
IQ 范围	(-0.3750; 0.1250)	(-0.7500; 0.0000)	(-0.6250; 0.0000)
所有受试者（包括那些具有插补数据的受试者）[a,c,h]			
N	126	127	128
平均值（SE）[d]	-0.0873（0.04333）	-0.3248（0.05002）	-0.3652（0.04041）
平均值变化的基于模型的估计[a,c,h]			
最小二乘均值（95% CI）[e]	-0.0743（-0.1605, 0.0119）	-0.3225（-0.4082, -0.2369）	-0.3968（-0.4825, -0.3112）
最小二乘均值差异（95% CI）		-0.2483（-0.3640, -0.1325）	-0.3226（-0.4385, -0.2066）
p 值[f]		<0.001	<0.001

[a]定义为如果受试者在第 24 周之前满足治疗失败（TF）标准，则相对于基线的变化使用观察到的数据或 0（无改善）。
[b]受试者已经在此次访视时观察到相对于基线的变化或在此次访视前满足 TF 标准。
[c]假设缺失数据为随机缺失（MAR），并使用多重插补法（MI）来插补。
[d]呈现对所有 MI 数据集取的均值的平均值。均值方差是平均的插补内方差和插补间方差的加权和。
[e]对于第 24 周时相对于基线的变化，基于协方差分析（ANCOVA）模型计算每个 MI 数据集的最小二乘均值。呈现了组合最小二乘均值，其是对所有 MI 数据集取的最小二乘均值的平均值。
[f]p 值（标称值）基于组合最小二乘均值的近似正态分布。[h]HAQ 评分是所计算的类别评分（穿衣、起床、进食、行走、卫生、抓握及日常生活）的平均值。评分越低指示功能越好。

[1040]

[1041] [TEFHAQ03.RTF]

[1042] [CNTO1959\PSA3001\DBR_WEEK_24\RE_WEEK_24\PROD\TEFHAQ03.SAS]

[1043] 09AUG2019,10:13

[1044] 在第24周时SF-36PCS相对于基线的变化

[1045] 使用SF-36评估与健康相关的生活质量。在第24周,基于综合估计,与安慰剂相比在两个古塞库单抗组中观察到SF-36PCS评分相对于基线的显著更大的改善(全球和美国特定调整的p<0.001;表31)。

表 31: 使用 MI 和 ANCOVA 模型基于综合估计的第 24 周时 SF-36 PCS 评分相对于基线的变化的汇总；全分析集 1（研究 CNTO1959PSA3001）

	安慰剂	古塞库单抗 100mg q8w	古塞库单抗 100mg q4w
分析集：全分析集 1	126	127	128
SF-36 PCS 评分相对于基线的变化 [a,h]			
可评价的受试者 [b]			
N	126	127	127
平均值（SD）	2.175（6.6929）	6.213（7.6629）	6.405（7.7287）
中值	0.710	5.200	5.530
范围	（-18.09；25.49）	（-10.07；30.21）	（-15.02；32.83）
IQ 范围	（-1.780；5.610）	（0.830；10.280）	（1.040；11.520）
所有受试者（包括那些具有插补数据的受试者）[a,c,h]			
N	126	127	128
平均值（SE）[d]	2.175（0.5962）	6.213（0.6800）	6.419（0.6826）
平均值变化的基于模型的估计 [a,c,h]			
最小二乘均值（95% CI）[e]	1.96（0.69，3.24）	6.10（4.83，7.37）	6.87（5.60，8.14）
最小二乘均值差异（95% CI）		4.14（2.42，5.85）	4.91（3.19，6.63）
p 值 [f]		<0.001	<0.001

[a]定义为如果受试者在第 24 周之前满足治疗失败（TF）标准，则相对于基线的变化使用观察到的数据或 0（无改善）。
[b]受试者已经在此次访视时观察到相对于基线的变化或在此次访视前满足 TF 标准。
[c]假设缺失数据为随机缺失（MAR），并使用多重插补法（MI）来插补。
[d]呈现对所有 MI 数据集取的均值的平均值。均值方差是平均的插补内方差和插补间方差的加权和。
[e]对于第 24 周时相对于基线的变化，基于协方差分析（ANCOVA）模型计算每个 MI 数据集的最小二乘均值。呈现了组合最小二乘均值，其是对所有 MI 数据集取的最小二乘均值的平均值。
[f]p 值（标称值）基于组合最小二乘均值的近似正态分布。[h]基于具有 36 个问题的 SF-36 健康相关生活质量工具的 8 个量表计算身体成分汇总（PCS）和心理成分汇总（MCS）评分。评分越高指示健康越佳。

[1046]

[1047] [TEFPCS03.RTF][CNTO1959\PSA3001\DBR_WEEK_24\RE_WEEK_24\PROD\TEFPCS03.SAS]

[1048] 09AUG2019,10:21

[1049] 在第24周时DAS28(CRP)相对于基线的变化

[1050] 在第24周,与安慰剂相比在两个古塞库单抗组中观察到DAS28(CRP)相对于基线的显著更大的降低(全球和美国特定调整的p<0.001;表32)。

表 32: 使用 MI 和 ANCOVA 模型基于综合估计的第 24 周时 DAS 28（CRP）评分相对于基线的变化的汇总；全分析集 1（研究 CNTO1959PSA3001）

[1051]

	安慰剂	古塞库单抗 100mg q8w	古塞库单抗 100mg q4w
分析集：全分析集 1	126	127	128

表 32: 使用 MI 和 ANCOVA 模型基于综合估计的第 24 周时 DAS 28（CRP）评分相对于基线的变化的汇总；全分析集 1（研究 CNTO1959PSA3001）

	安慰剂	古塞库单抗 100mg q8w	古塞库单抗 100mg q4w
DAS28（CRP）相对于基线的变化 [a,h]			
可评价的受试者 [b]			
N	126	126	128
平均值（SD）	-0.72（1.015）	-1.44（1.144）	-1.53（1.060）
中值	-0.46	-1.36	-1.50
范围	（-4.0；1.8）	（-4.5；1.2）	（-4.4；0.5）
IQ 范围	（-1.26；0.00）	（-2.06；-0.61）	（-2.30；-0.76）
所有受试者（包括那些具有插补数据的受试者）[a,c,h]			
N	126	127	128
平均值（SE）[d]	-0.72（0.090）	-1.44（0.101）	-1.53（0.094）
平均值变化的基于模型的估计 [a,c,h]			
最小二乘均值（95% CI）[e]	-0.70（-0.89，-0.51）	-1.43（-1.61，-1.24）	-1.61（-1.80，-1.42）
最小二乘均值差异（95% CI）		-0.73（-0.98，-0.48）	-0.91（-1.16，-0.66）
p 值 [f]		<0.001	<0.001

[a]定义为如果受试者在第 24 周之前满足治疗失败（TF）标准，则相对于基线的变化使用观察到的数据或 0（无改善）。
[b]受试者已经在此次访视时观察到相对于基线的变化或在此次访视前满足 TF 标准。
[c]假设缺失数据为随机缺失（MAR），并使用多重插补法（MI）来插补。
[d]呈现对所有 MI 数据集取的均值的平均值。均值方差是平均的插补内方差和插补间方差的加权和。
[e]对于第 24 周时相对于基线的变化，基于协方差分析（ANCOVA）模型计算每个 MI 数据集的最小二乘均值。呈现了组合最小二乘均值，其是对所有 MI 数据集取的最小二乘均值的平均值。
[f]p 值（标称值）基于组合最小二乘均值的近似正态分布。[h]基于压痛关节（28）、肿胀关节（28）、患者对疾病活动性的整体评估和 CRP 计算 DAS 28（CRP）评分。

[1052]

[1053] [TEFDAS04.RTF]

[1054] [CNTO1959\PSA3001\DBR_WEEK_24\RE_WEEK_24\PROD\TEFDAS04.SAS]

[1055] 16APR2019,06:04第16周的ACR 20应答

[1056] 在第16周,与安慰剂组中的受试者相比,两个古塞库单抗组中显著更大比例的受试者实现ACR 20应答(两者全球调整的p<0.001;表33)。

表 33: 基于综合估计在第 16 周时实现 ACR 20 应答的受试者的数量; 全分析集 1（研究 CNTO1959PSA3001）

		古塞库单抗	
	安慰剂	100mg q8w	100mg q4w
分析集: 全分析集 1	126	127	128
第 16 周时可评价 ACR 20 应答的受试者[a]	125	127	128
具有 ACR 20 应答的受试者[b,h]	32（25.6%）	66（52.0%）	77（60.2%）
所有受试者（包括那些具有插补数据的受试者）	126	127	128
具有 ACR 20 应答的受试者[b,c,h]	32（25.4%）	66（52.0%）	77（60.2%）
差异%（95% CI）[d]		26.7（15.3，38.1）	34.8（23.5，46.0）
p 值[e]		<0.001	<0.001

[a]受试者具有观察到的 ACR 20 应答状态或满足治疗失败（TF）标准。
[b]定义为在第 16 周之前没有满足任何 TF 标准的观察到的应答者。
[c]缺失数据的受试者被假设为无应答者。
[d]置信区间基于 Wald 统计。
[e]p-值（标称值）基于 CMH 检验，通过非生物 DMARD 的基线使用（是，否）和对抗 TNFα 药剂的先前暴露（是，否）进行分层。[h]ACR 20 应答被定义为在压痛关节数（68 个关节）和肿胀关节数（66 个关节）两个方面相对于基线改善≥20%，并且在 5 项评估中的至少 3 项中相对于基线改善≥20%: 患者的疼痛评估、患者对疾病活动性的整体评估、医师对疾病活动性的整体评估、HAQ-DI 和 CRP。

[1057]

[1058] [TEFACR05.RTF]

[1059] [CNTO1959\PSA3001\DBR_WEEK_24\RE_WEEK_24\PROD\TEFACR05.SAS]

[1060] 09AUG2019,10:11

[1061] 第24周的ACR 50应答

[1062] 在第24周,与安慰剂组中的受试者相比,两个古塞库单抗组中显著更大比例的受试者实现ACR 50应答(两者全球调整的p<0.001;表34)。

表 34: 基于综合估计在第 24 周时实现 ACR 50 应答的受试者的数量; 全分析集 1（研究 CNTO1959PSA3001）

	安慰剂	古塞库单抗 100mg q8w	古塞库单抗 100mg q4w
分析集: 全分析集 1	126	127	128
第 24 周时可评价 ACR 50 应答的受试者[a]	126	127	128
具有 ACR 50 应答的受试者[b,h]	11（8.7%）	38（29.9%）	46（35.9%）
所有受试者（包括那些具有插补数据的受试者）	126	127	128
具有 ACR 50 应答的受试者[b,c,h]	11（8.7%）	38（29.9%）	46（35.9%）
差异%（95% CI）[d]		21.4（12.1，30.7）	27.2（17.6，36.8）
p 值[e]		<0.001	<0.001

[a]受试者具有观察到的 ACR 50 应答状态或满足治疗失败（TF）标准。
[b]定义为在第 24 周之前没有满足任何 TF 标准的观察到的应答者。
[c]缺失数据的受试者被假设为无应答者。
[d]置信区间基于 Wald 统计。
[e]p-值（标称值）基于 CMH 检验，通过非生物 DMARD 的基线使用（是，否）和对抗 TNFα 药剂的先前暴露（是，否）进行分层。[h]ACR 50 应答被定义为在压痛关节数（68 个关节）和肿胀关节数（66 个关节）两个方面相对于基线改善≥50%，并且在 5 项评估中的至少 3 项中相对于基线改善≥50%: 患者的疼痛评估、患者对疾病活动性的整体评估、医师对疾病活动性的整体评估、HAQ-DI 和 CRP。

[1063]

[1064] [TEFACR04.RTF]

[1065] [CNTO1959\PSA3001\DBR_WEEK_24\RE_WEEK_24\PROD\TEFACR04.SAS]

[1066] 09AUG2019,10:11

[1067] 第24周的ACR 70应答

[1068] 古塞库单抗100mg q4w剂量方案。在第24周,与安慰剂组中的受试者相比,古塞库单抗100mg q4w组中显著更大比例的受试者实现ACR 70应答(全球调整的p<0.001;表35)。

[1069] 古塞库单抗100mg q8w剂量方案。与安慰剂组中的受试者相比,古塞库单抗100mg q8w组中数值上更大比例的受试者在第24周实现ACR 70应答;然而,没有实现统计学显著性(全球调整的p=0.086;表35)。

表 35: 基于综合估计在第 24 周时实现 ACR 70 应答的受试者的数量; 全分析集 1（研究 CNTO1959PSA3001）

		古塞库单抗	
	安慰剂	100mg q8w	100mg q4w
分析集: 全分析集 1	126	127	128
第 24 周时可评价 ACR 70 应答的受试者[a]	126	127	128
具有 ACR 70 应答的受试者[b,h]	7（5.6%）	15（11.8%）	26（20.3%）
所有受试者（包括那些具有插补数据的受试者）	126	127	128
具有 ACR 70 应答的受试者[b,c,h]	7（5.6%）	15（11.8%）	26（20.3%）
差异%（95% CI）[d]		6.4（-0.3，13.1）	14.8（6.9，22.7）
p 值[e]		0.069	<0.001

[a]受试者具有观察到的 ACR 70 应答状态或满足治疗失败（TF）标准。
[b]定义为在第 24 周之前没有满足任何 TF 标准的观察到的应答者。
[c]缺失数据的受试者被假设为无应答者。
[d]置信区间基于 Wald 统计。
[e]p 值（标称值）基于 CMH 测试，通过非生物学 DMARD 的基线使用（是，否）和之前暴露于抗 TNFα 剂（是/否）分层。[h]ACR 70 应答被定义为在压痛关节计数（68 个关节）和肿胀关节数（66 个关节）两者中从基线的≥70%改善，并且在 5 个评估中的至少 3 个中从基线的≥70%改善:患者的疼痛评估、患者的疾病活动的整体评估、医师的疾病活动的整体评估、HAQ-DI 和 CRP。

[1070]

[1071] [TEFACR07.RTF]

[1072] [CNTO1959\PSA3001\DBR_WEEK_24\RE_WEEK_24\PROD\TEFACR07.SAS]

[1073] 11APR2019,21:24

[1074] 第16周的ACR 50应答

[1075] 古塞库单抗100mg q4w剂量方案。在第16周,与安慰剂组中的受试者相比,古塞库单抗100mg q4w组中显著更大比例的受试者实现ACR 50应答(全球调整的p＝0.006;表36)。

[1076] 古塞库单抗100mg q8w剂量方案。与安慰剂组中的受试者相比,古塞库单抗100mg q8w组中数值上更大比例的受试者在第16周实现ACR 50应答;然而,在多重性调整后没有实现统计学显著性(全球调整的p＝0.086;

[1077] 表36)。

表 36: 基于综合估计在第 16 周时实现 ACR 50 应答的受试者的数量; 全分析集 1（研究 CNTO1959PSA3001）

	安慰剂	古塞库单抗 100mg q8w	古塞库单抗 100mg q4w
分析集: 全分析集 1	126	127	128
第 16 周时可评价 ACR 50 应答的受试者 [a]	125	127	128
具有 ACR 50 应答的受试者 [b,h]	16（12.8%）	29（22.8%）	34（26.6%）
所有受试者（包括那些具有插补数据的受试者）	126	127	128
具有 ACR 50 应答的受试者 [b,c,h]	16（12.7%）	29（22.8%）	34（26.6%）
差异%（95% CI）[d]		10.2（1.0, 19.3）	13.9（4.4, 23.4）
p 值 [e]		0.036	0.006

[a]受试者具有观察到的 ACR 50 应答状态或满足治疗失败（TF）标准。
[b]定义为在第 16 周之前没有满足任何 TF 标准的观察到的应答者。
[c]缺失数据的受试者被假设为无应答者。
[d]置信区间基于 Wald 统计。
[e]p-值（标称值）基于 CMH 检验，通过非生物 DMARD 的基线使用（是，否）和对抗 TNFα 药剂的先前暴露（是，否）进行分层。[h]ACR 50 应答被定义为在压痛关节数（68 个关节）和肿胀关节数（66 个关节）两个方面相对于基线改善≥50%，并且在 5 项评估中的至少 3 项中相对于基线改善≥50%: 患者的疼痛评估、患者对疾病活动性的整体评估、医师对疾病活动性的整体评估、HAQ-DI 和 CRP。

[1078]

[1079] [TEFACR06.RTF]

[1080] [CNTO1959\PSA3001\DBR_WEEK_24\RE_WEEK_24\PROD\TEFACR06.SAS]

[1081] 09AUG2019,10:11

[1082] 未针对多重性进行控制的重要次要终点

[1083] 使用LEI评估肌腱端炎

[1084] 在基线时通过LEI评估患有肌腱端炎的受试者中评价与肌腱端炎相关的终点:古塞库单抗100mg q4w组中73名受试者、古塞库单抗100mg q8w组中72名受试者和安慰剂组中77名受试者。

[1085] 使用2种方法评估古塞库单抗对肌腱端炎的影响:基于综合估计在第24周实现肌腱端炎消退(LEI)的受试者的数量和在第24周肌腱端炎评分(LEI)相对于基线的变化。对于肌腱端炎缺失消退使用无应答者插补法,并且对于LEI相对于基线缺失变化使用MI。

[1086] 第24周时肌腱端炎的消退

[1087] 在第24周,在基线时患有肌腱端炎的222名(58.3%)受试者中,古塞库单抗100mg q4w组中47.9%的受试者和古塞库单抗100mg q8w组中40.3%的受试者实现了肌腱端炎消退,相比之下,安慰剂组中27.3%的受试者实现了肌腱端炎消退(分别标称p=0.013和p=0.094)。

[1088] 第24周时的肌腱端炎评分相对于基线的变化

[1089] 在第24周,在基线时患有肌腱端炎的222名(58.3%)受试者中,LEI评分相对于基线的最小二乘均值变化在古塞库单抗100mg q4w组中为-1.75并且在古塞库单抗100mg q8w组中为-1.35,相比之下,在安慰剂组中为-1.01(分别标称p=0.004和p=0.185)。

[1090] 趾炎

[1091] 在基线时患有趾炎的受试者中评价与趾炎相关的终点:古塞库单抗100mg q4w组中38名受试者、古塞库单抗100mg q8w组中49名受试者和安慰剂组中55名受试者。

[1092] 使用2种方法评估古塞库单抗对趾炎的影响:基于综合估计在第24周实现趾炎消退的受试者的数量和在第24周趾炎评分相对于基线的变化。对于趾炎缺失消退使用无应答者插补法,并且对于趾炎评分相对于基线缺失变化使用MI。

[1093] 第24周时趾炎的消退

[1094] 在第24周,在基线时患有趾炎的142名(37.3%)受试者中,与安慰剂组(49.1%)相比,在古塞库单抗100mg q4w组(63.2%,标称p=0.212)和古塞库单抗100mg q8w组(65.3%,标称p=0.088)中在数值上更大比例的受试者实现了趾炎消退。

[1095] 第24周时的趾炎评分相对于基线的变化

[1096] 在第24周,在基线时患有趾炎的142名(37.3%)受试者中,与安慰剂组(相对于基线的最小二乘均值变化:-4.30)相比,在古塞库单抗100mg q4w组(相对于基线的最小二乘均值变化:-5.82,标称p=0.225)和古塞库单抗100mg q8w组(相对于基线的最小二乘均值变化:-6.11,标称p=0.121)中观察到趾炎评分相对于基线在数值上更大的降低。

[1097] 在第24周时SF-36MCS相对于基线的变化

[1098] 在第24周,与安慰剂组(最小二乘均值:2.37)相比在古塞库单抗100mg q4w组(最小二乘均值:3.60,标称p=0.214)和古塞库单抗100mg q8w组(最小二乘均值:3.20,标称p=0.398)中观察到SF-36MCS评分相对于基线在数值上更大的改善。

[1099] 与关节体征和症状减少相关的其他功效终点

[1100] 到第24周的ACR 20、ACR 50和ACR 70应答

[1101] 到第24周,随着时间的推移,2个古塞库单抗组中的ACR 20、ACR 50和ACR 70应答率一致地高于安慰剂组中的应答率。

[1102] 对于古塞库单抗100mg q4w组,首先分别在第4周、第12周和第20周观察到ACR 20、ACR 50和ACR 70应答率与安慰剂的分离(下文定义为标称p≤0.05)。对于古塞库单抗100mg q8w组,,首先分别在第8周和第12周观察到ACR 20和ACR 50应答率与安慰剂的分离。对于古塞库单抗100mg q4w在第20周和对于古塞库单抗100mg q8w在第16周观察到最大的ACR 20应答。

[1103] 到第24周随时间推移古塞库单抗100mg q4w组中的ACR 20、ACR 50和ACR 70应答率在数值上高于古塞库单抗100mg q8w组中,在第24周观察到ACR 70应答率的最大差异(图13、图14、图15)。

[1104] ACR组成部分

[1105] ACR应答的7个组成部分是肿胀和压痛关节数、患者的疼痛评估(通过VAS)、患者和医师对疾病活动性的整体评估(通过VAS)、HAQ-DI和CRP。

[1106] 对于两个古塞库单抗治疗组到第24周,每种ACR组成部分相对于基线的中值百分

比降低通常随时间推移而增加。在两个古塞库单抗治疗组中,对于除了HAQ-DI之外的大多数ACR组成部分,从第4周开始观察到与安慰剂相比相对于基线在数值上更大的百分比降低。对于HAQ-DI,古塞库单抗100mg q4w组从第4周和古塞库单抗100mg q8w组从第8周观察到与安慰剂的数值差异。

[1107] 在第24周,与安慰剂组相比,古塞库单抗100mg q4w和100mg q8w组中ACR组成部分相对于基线的中值百分比变化如下:

[1108] • 肿胀关节数量:与-60.0%相比,分别为-87.5%和-83.3%

[1109] • 压痛关节数量:与-37.8%相比,分别为-66.7%和-66.7%

[1110] • 患者的疼痛评估:与-8.20%相比,分别为-39.33%和-37.50%

[1111] • 患者对疾病活动性的整体评估:与-10.23%相比,分别为-44.00%和-42.86%

[1112] • 医师对疾病活动性的整体评估:与-32.43%相比,分别为-70.21%和-58.31%

[1113] • HAQ-DI评分:与-6.9048%相比,分别为-33.3333%和-25.0000%

[1114] • CRP:与-21.185%相比,分别为-37.423%和-24.423%

[1115] 到第24周随时间推移在ACR组成部分中观察到的2个古塞库单抗治疗组之间没有一致差异。

[1116] DAS28(CRP)

[1117] 早在第4周的第一次评价时,在两个古塞库单抗治疗组中观察到DAS28(CRP)评分相对于基线的变化与安慰剂的分离。与安慰剂相比,古塞库单抗100mg q4w和q8w组的治疗效果到第24周随时间推移而增加(两者标称$p<0.001$;表32)。最显著地从第16周至第24周,古塞库单抗100mg q4w组的治疗效果比古塞库单抗100mg q8w组在数值上更高。

[1118] 在第16周对缺失数据使用MI,对DAS28(CRP)评分相对于基线的变化进行基于治疗政策估计的临界点分析(tipping point analysis)。

[1119] 到第24周的DAS28(CRP)应答

[1120] 在两个古塞库单抗治疗组中实现DAS28(CRP)良好或中等应答的受试者的比例随时间推移而增加,在第12周达到峰值(对于古塞库单抗100mg q4w组从第4周并且对于古塞库单抗100mg q8w组从第8周观察到与安慰剂分离。

[1121] 在第24周,实现DAS28(CRP)良好或中等应答的受试者的比例在古塞库单抗100mg q4w组和古塞库单抗100mg q8w组中分别为76.6%和70.9%,相比之下在安慰剂组中为44.4%(两者标称$p<0.001$)。

[1122] 在第4周以及从第12周至第24周,古塞库单抗100mg q4w组的效应大小在数值上大于古塞库单抗100mg q8w组。

[1123] 到第24周,随时间推移与安慰剂相比,在2个古塞库单抗组中实现DAS28(CRP)缓解(<2.6)的受试者的比例一致更高。对于古塞库单抗100mg q4w组从第12周至第24周并且对于古塞库单抗100mg q8w组在第12、16和24周观察到与安慰剂的分离,但在第20周没有观察到(由于高安慰剂应答)。对于两个古塞库单抗治疗组在第20周观察到峰值应答,并且从第16周至第24周,古塞库单抗100mg q4w组的治疗效果在数值上大于古塞库单抗100mg q8w组。

[1124] 在第24周,与安慰剂组(12.7%)相比,古塞库单抗100mg q4w和古塞库单抗100mg q8w组中更大比例的受试者实现DAS28(CRP)缓解(分别为35.9%和23.6%)(分别标称$p<$

0.001和标称p＝0.025)。

[1125] 到第24周基于修正的PsARC的应答

[1126] 从第4周至第24周,在两个古塞库单抗治疗组中实现修正的PsARC应答的受试者的比例随时间推移而增加。古塞库单抗100mg q4w组从第4周和古塞库单抗100mg q8w组从第8周观察到与安慰剂的分离。对于两个古塞库单抗治疗组在第20周观察到峰值应答,并且在第4周以及从第12周至第24周,古塞库单抗100mg q4w组的治疗效果在数值上大于古塞库单抗100mg q8w组。

[1127] 在第24周,实现修正的PsARC应答的受试者的比例在古塞库单抗100mg q4w组中为72.7%并且在古塞库单抗100mg q8w组中为59.8%,相比之下在安慰剂组中为31.0%(两者标称p<0.001)。

[1128] DAPSA指数

[1129] 到第24周DAPSA相对于基线的变化。从第4周至第24周随时间推移,与安慰剂组相比,在古塞库单抗100mg q4w和100mg q8w组中观察到DAPSA指数相对于基线的变化的更大改善(所有标称p<0.05)。对于两个古塞库单抗治疗组从第16周至第24周观察到峰值效应,并且从第4周至第24周在2个古塞库单抗治疗组之间效应大小是同等的。

[1130] 在第24周,DAPSA指数相对于基线的降低在古塞库单抗100mg q4w组(相对于基线的最小二乘均值变化:-20.621)和古塞库单抗100mg q8w组(相对于基线的最小二乘均值变化:-21.332)中与安慰剂组相比(相对于基线的最小二乘均值变化:-10.749)在数值上更大(两者标称p<0.001)。

[1131] 基于DAPSA的低疾病活动性或缓解

[1132] 低疾病活动性:到第24周,实现基于DAPSA指数的低疾病活动性的受试者的比例在2个古塞库单抗组中与安慰剂组相比一致更高。古塞库单抗100mg q4w组从第8周至第24周和古塞库单抗100mg q8w组从第16周至第24周观察到与安慰剂的分离。在第24周,实现基于DAPSA指数的低疾病活动性的受试者的比例在古塞库单抗100mg q4w组中为49.2%并且在古塞库单抗100mg q8w组中为40.9%,相比之下在安慰剂组中为16.7%(两者标称p<0.001)。

[1133] 缓解:到第24周,基于DAPSA指数实现缓解的受试者的比例在2个古塞库单抗组中与安慰剂组相比在数值上更高。对于古塞库单抗100mg q4w组在第20周和第24周观察到与安慰剂的分离,而对于古塞库单抗100mg q8w组到第24周未观察到与安慰剂的分离。在第24周,实现基于DAPSA指数的缓解的受试者的比例在古塞库单抗100mg q4w组中为14.1%(标称p＝0.017)并且在古塞库单抗100mg q8w组中为6.3%(标称p＝0.785),相比之下在安慰剂组中为4.8%。

[1134] 与身体机能相关的其他功效终点

[1135] 到第24周的HAQ-DI评分相对于基线的变化

[1136] 到第24周,随时间推移,与安慰剂相比,在2个古塞库单抗组中一致地观察到HAQ-DI相对于基线在数值上更大的降低。对于古塞库单抗100mg q4w组从第4周至第24周和对于古塞库单抗100mg q8w组从第12周至第24周观察到与安慰剂的分离,其中对于古塞库单抗100mg q4w组在第24周和对于古塞库单抗100mg q8w组在第20周观察到最大效应。从第4周至第24周,与古塞库单抗100mg q8w组相比,古塞库单抗100mg q4w组的效应大小在数值上

更大。

[1137] 在第16周,对HAQ-DI评分的相对于基线的变化进行使用MI和ANCOVA的基于治疗政策估计的临界点分析。基于治疗政策估计的结果与主要分析的结果一致。在古塞库单抗100mg q4w组、古塞库单抗100mg q8w组和安慰剂组中分别有1名、3名和4名受试者缺失数据。临界点分析指示结果仅在判罚古塞库单抗和/或有利于安慰剂的不现实的假设下达到临界点,证明结果的稳健性。

[1138] 到第24周的HAQ DI应答

[1139] 在基线时,古塞库单抗100mg q4w组中的110名受试者、古塞库单抗100mg q8w组中的112名受试者以及安慰剂组中的110名受试者的HAQ-DI评分≥0.35。到第24周,随时间推移与安慰剂相比,在2个古塞库单抗组中一致地观察到更高的HAQ-DI应答率(定义为相对于基线改善≥0.35)。对于两个古塞库单抗治疗组,从第8周至第24周观察到与安慰剂的分离。对于古塞库单抗100mg q4w组在第16周和对于古塞库单抗100mg q8w组在第20周观察到峰值效应。从第12周至第24周,古塞库单抗q4w组的效应大小在数值上大于古塞库单抗100mg q8w组。在第24周,在基线时HAQ≥0.35的受试者中,实现HAQ-DI应答的受试者的比例在古塞库单抗100mg q4w组中为57.3%(标称p<0.001)并且在古塞库单抗100mg q8w组中为50.9%(标称p=0.001),相比之下在安慰剂组中为29.1%。

[1140] 与皮肤疾病相关的其他功效终点

[1141] 在基线时具有≥3% BSA银屑病皮肤累及和且IGA评分≥2(轻度)的受试者中评价与皮肤疾病相关的终点:古塞库单抗100mg q4w组中89名受试者、古塞库单抗100mg q8w组中82名受试者和安慰剂组中78名受试者。在第0周、第16周和第24周收集IGA和PASI的评估。

[1142] IGA

[1143] 到第24周的银屑病IGA应答

[1144] 在基线时具有≥3% BSA银屑病皮肤累及且IGA评分≥2的249名(65.4%)受试者中,与安慰剂组(16.7%)相比,在古塞库单抗100mg q4w组(64.0%)和100mg q8w(62.2%)组中更大比例的受试者在第16周实现银屑病应答(IGA为0[清除]或1[最低]且相对于基线降低≥2级)(标称p<0.001)。在第24周,与安慰剂组相比,实现IGA应答的受试者的比例在古塞库单抗100mg q4w组中进一步增加并且在古塞库单抗100mg q8w组中保持较高(两者标称p<0.001;表29)。效应大小在第16周在2个古塞库单抗治疗组之间是同等的,并且在第24周与q8w组相比,在古塞库单抗100mg q4w组中在数值上更高。

[1145] 在第16周,对实现IGA评分为0(清除)或1(最低)并且相对于基线降低≥2级的受试者的数量进行使用MI基于治疗政策估计的临界点分析。

[1146] 到第24周的IGA评分为0(清除)

[1147] 在基线时具有≥3% BSA银屑病皮肤累及且IGA评分≥2的249名(65.4%)受试者中,与安慰剂组相比,在古塞库单抗100mg q4w组和100mg q8w组中更大比例的受试者在第16周实现IGA评分为0(清除)(两者标称p<0.001;表37)。在第24周,实现IGA评分为0(清除)的受试者的比例在古塞库单抗100mg q4w组和古塞库单抗100mg q8w组中分别进一步增加到53.9%和38.3%,相比之下,在安慰剂组中为7.7%(两者标称p<0.001)。在第16周与古塞库单抗100mg q8w组相比,古塞库单抗100mg q4w组的效应大小在数值上更大,并且在第24周,2个古塞库单抗治疗组之间的差异进一步增加。在具有≥3% BSA银屑病累及的受试者

中,到第24周可评价受试者中实现IGA评分为0的(清除)的受试者的数量基于治疗政策估计。

表 37: 基于综合估计到第 24 周访视时 IGA 评分为 0 的受试者的数量; 在基线时具有≥3%体表面积（BSA）的银屑病累及且 IGA 评分≥2（轻度）的受试者中的全分析集 1（研究 CNTO1959PSA3001）

		古塞库单抗	
	安慰剂	100mg q8w	100mg q4w
分析集: 在基线时具有≥3%体表面积（BSA）的银屑病累及且 IGA 评分≥2（轻度）的受试者中的全分析集 1	78	82	89
第 16 周			
可评价 IGA 评分为 0 的受试者 [a]	76	81	86
IGA 评分为 0 的受试者 [b,h]	7（9.2%）	27（33.3%）	36（41.9%）
所有受试者（包括那些具有插补数据的受试者）	78	82	89
IGA 评分为 0 的受试者 [b,c,h]	7（9.0%）	27（32.9%）	36（40.4%）
差异%（95% CI）[d]		24.3（12.4，36.1）	31.6（19.8，43.3）
p 值 [e]		<0.001	<0.001
第 24 周			
可评价 IGA 评分为 0 的受试者 [a]	78	81	89
IGA 评分为 0 的受试者 [b,h]	6（7.7%）	31（38.3%）	48（53.9%）

[1148]

表 37: 基于综合估计到第 24 周访视时 IGA 评分为 0 的受试者的数量；在基线时具有≥3%体表面积（BSA）的银屑病累及且 IGA 评分≥2（轻度）的受试者中的全分析集 1（研究 CNTO1959PSA3001）

		古塞库单抗	
	安慰剂	100mg q8w	100mg q4w
所有受试者（包括那些具有插补数据的受试者）	78	82	89
IGA 评分为 0 的受试者 [b,c,h]	6（7.7%）	31（37.8%）	48（53.9%）
差异%（95% CI）[d]		30.5（18.8，42.2）	46.4（34.6，58.1）
p 值 [e]		<0.001	<0.001

[a]受试者具有观察到的 IGA 应答状态或满足治疗失败（TF）标准。
[b]定义为在评估终点的特定访视之前不满足任何 TF 标准的观察到的应答者。
[c]在访视时缺失数据的受试者被假设为该访视时的无应答者。
[d]置信区间基于 Wald 统计。
[e]如果不满足 Mantel Fleiss 标准，则使用 Fisher 精确检验。否则，使用通过非生物 DMARD 的基线使用（是，否）和对抗 TNFα 药剂的先前暴露（是/否）进行分层的 CMH 检验计算 p 值。符号“†”将作为上标附加到使用 Fisher 精确检验计算的那些 p 值上。
[h]IGA 记载研究者对患者银屑病的评估，并将病变分级为硬结、红斑和鳞屑，各自使用 5 分量表：0（无证据）、1（最低）、2（轻度）、3（中度）和 4（重度）。银屑病的 IGA 评分基于硬结、红斑和鳞屑评分的平均值。

[1149]

[1150] [TEFIGA02.RTF]

[1151] [CNTO1959\PSA3001\DBR_WEEK_24\RE_WEEK_24\PROD\TEFIGA02.SAS]

[1152] 11APR2019,21:35

[1153] PASI

[1154] 到第24周的PASI应答

[1155] 表38和表39中提供了在基线时具有≥3% BSA银屑病累及且IGA评分≥2的249名(65.4%)受试者中,到第24周实现PASI 50、PASI 75、PASI 90和PASI 100应答的受试者的数量。

[1156] 在这些受试者中,与安慰剂组相比在两个古塞库单抗治疗组中观察到第16周更大比例的受试者具有PASI 50、PASI 75、PASI 90和PASI 100应答(全部标称$p \leq 0.006$)。在第24周,两个古塞库单抗治疗组的应答率增加。

[1157] 在第24周,实现PASI 100应答的受试者的比例在古塞库单抗100mg q4w组中为44.9%并且在古塞库单抗100mg q8w组中为25.6%,相比之下在安慰剂组中为6.4%(两者标称$p<0.001$)。

[1158] 在第16周与古塞库单抗100mg q8w组相比,古塞库单抗100mg q4w组的效应大小在数值上更大,并且在第24周,2个古塞库单抗治疗组之间的差异进一步增加。

表 38: 基于综合估计到第 24 周访视实现 PASI 75 应答的受试者的数量；在基线时具有≥3%体表面积（BSA）的银屑病累及且 IGA 评分≥2（轻度）的受试者中的全分析集 1（研究 CNTO1959PSA3001）

[1159]

	安慰剂	古塞库单抗 100mg q8w	古塞库单抗 100mg q4w
分析集：在基线时具有≥3%体表面积（BSA）的银屑病累及且 IGA 评分≥2（轻度）的受试者中的全分析集 1	78	82	89
第 16 周			
可评价 PASI 75 应答的受试者 [a]	76	81	87
具有 PASI 75 应答的受试者 [b,h]	16（21.1%）	52（64.2%）	65（74.7%）
所有受试者（包括那些具有插补数据的受试者）	78	82	89
具有 PASI 75 应答的受试者 [b,c,h]	16（20.5%）	52（63.4%）	65（73.0%）
差异%（95% CI）[d]		43.0（29.4，56.6）	52.5（39.9，65.1）
p 值 [e]		<0.001	<0.001
第 24 周			
可评价 PASI 75 应答的受试者 [a]	78	81	89
具有 PASI 75 应答的受试者 [b,h]	11（14.1%）	62（76.5%）	77（86.5%）
所有受试者（包括那些具有插补数据的受试者）	78	82	89

表 38: 基于综合估计到第 24 周访视实现 PASI 75 应答的受试者的数量；在基线时具有≥3%体表面积（BSA）的银屑病累及且 IGA 评分≥2（轻度）的受试者中的全分析集 1（研究 CNTO1959PSA3001）

		古塞库单抗	
	安慰剂	100mg q8w	100mg q4w
具有 PASI 75 应答的受试者 [b,c,h]	11（14.1%）	62（75.6%）	77（86.5%）
差异%（95% CI）[d]		61.7（49.8，73.7）	72.6（62.3，82.8）
p 值 [e]		<0.001	<0.001

[1160] [a]受试者具有观察到的 PASI 75 应答状态或满足治疗失败（TF）标准。
[b]定义为在评估终点的特定访视之前不满足任何 TF 标准的观察到的应答者。
[c]在访视时缺失数据的受试者被假设为该访视时的无应答者。
[d]置信区间基于 Wald 统计。
[e]如果不满足 Mantel Fleiss 标准，则使用 Fisher 精确检验。否则，使用通过非生物 DMARD 的基线使用（是，否）和对抗 TNFα 药剂的先前暴露（是/否）进行分层的 CMH 检验计算 p 值。符号 “†” 将作为上标附加到使用 Fisher 精确检验计算的那些 p 值上。
[h]PASI 评分是全身红斑、硬结和鳞屑的状态以及银屑病病变累及面积的综合。PASI 评分在 0 至 72 的范围内，评分越高指示疾病越严重。PASI 75 应答定义为 PASI 评分相对于基线改善≥75%。

[1161] [TEFPASI04.RTF][CNTO1959\PSA3001\DBR_WEEK_24\RE_WEEK_24\PROD\TEFPASI03-

[1162] TEFPASI06.SAS]11APR2019,21:38

表 39: 基于综合估计到第 24 周访视实现 PASI 90 应答的受试者的数量；在基线时具有≥3%体表面积（BSA）的银屑病累及且 IGA 评分≥2（轻度）的受试者中的全分析集 1（研究 CNTO1959PSA3001）

		古塞库单抗	
	安慰剂	100mg q8w	100mg q4w
[1163] 分析集：在基线时具有≥3%体表面积（BSA）的银屑病累及且 IGA 评分≥2（轻度）的受试者中的全分析集 1	78	82	89
第 16 周			
可评价 PASI 90 应答的受试者 [a]	76	81	87
具有 PASI 90 应答的受试者 [b,h]	8（10.5%）	37（45.7%）	47（54.0%）

表 39: 基于综合估计到第 24 周访视实现 PASI 90 应答的受试者的数量; 在基线时具有≥3%体表面积（BSA）的银屑病累及且 IGA 评分≥2（轻度）的受试者中的全分析集 1（研究 CNTO1959PSA3001）

	安慰剂	古塞库单抗 100mg q8w	古塞库单抗 100mg q4w
所有受试者（包括那些具有插补数据的受试者）	78	82	89
具有 PASI 90 应答的受试者 [b,c,h]	8（10.3%）	37（45.1%）	47（52.8%）
差异%（95% CI）[d]		34.9（22.2，47.6）	42.6（30.5，54.8）
p 值 [e]		<0.001	<0.001
第 24 周			
可评价 PASI 90 应答的受试者 [a]	78	81	89
具有 PASI 90 应答的受试者 [b,h]	9（11.5%）	41（50.6%）	56（62.9%）

[1164]

所有受试者（包括那些具有插补数据的受试者）	78	82	89
具有 PASI 90 应答的受试者 [b,c,h]	9（11.5%）	41（50.0%）	56（62.9%）
差异%（95% CI）[d]		38.6（25.8，51.4）	51.7（39.7，63.7）
p 值 [e]		<0.001	<0.001

[a]受试者具有观察到的 PASI 90 应答状态或满足治疗失败（TF）标准。
[b]定义为在评估终点的特定访视之前不满足任何 TF 标准的观察到的应答者。
[c]在访视时缺失数据的受试者被假设为该访视时的无应答者。
[d]置信区间基于 Wald 统计。
[e]如果不满足 Mantel Fleiss 标准，则使用 Fisher 精确检验。否则，使用通过非生物 DMARD 的基线使用（是，否）和对抗 TNFα 药剂的先前暴露（是/否）进行分层的 CMH 检验计算 p 值。符号 “†” 将作为上标附加到使用 Fisher 精确检验计算的那些 p 值上。
[h]PASI 评分是全身红斑、硬结和鳞屑的状态以及银屑病病变累及面积的综合。PASI 评分在 0 至 72 的范围内，评分越高指示疾病越严重。PASI 90 应答定义为 PASI 评分相对于基线改善≥90%。

[1165] [TEFPASI05.RTF]

[1166] [CNTO1959\PSA3001\DBR_WEEK_24\RE_WEEK_24\PROD\TEFPASI03-

[1167] TEFPASI06.SAS]11APR2019,21:38到第24周PASI相对于基线的变化

[1168] 与随时间推移实现PASI应答的受试者的比例一致,在第16周和第24周,与安慰剂组相比,在两个古塞库单抗治疗组中观察到PASI评分相对于基线的更大降低(所有标称p<0.001)。

[1169] 在第24周,PASI评分相对于基线的降低在古塞库单抗100mg q4w组(相对于基线的最小二乘均值变化:-10.915)和古塞库单抗100mg q8w组(相对于基线的最小二乘均值变

化:-9.974)中与安慰剂组相比(相对于基线的最小二乘均值变化:-2.317)更大(两者标称p<0.001)。值得注意的是,效应大小在第16周在2个古塞库单抗剂量之间在数值上是同等的,并且在第24周与古塞库单抗100mg q8w组相比,在古塞库单抗100mg q4w组中略大。

[1170] 到第24周的PASI 75和ACR 20应答

[1171] 在第16周,在在基线时具有≥3% BSA银屑病累及且IGA评分≥2的249名(65.4%)受试者中,与安慰剂组相比,在两个古塞库单抗治疗组中更大比例的受试者实现PASI 75和ACR 20应答两者(两者标称p<0.001;表40)。在第24周,与安慰剂相比两个古塞库单抗组,实现PASI 75和ACR 20应答两者的受试者的比例增加(两者标称p<0.001)。在第16周和第24周与古塞库单抗100mg q8w组相比,古塞库单抗100mg q4w组的效应大小在数值上更大。

[1172]

表 40: 基于综合估计到第 24 周访视实现 PASI 75 和 ACR 20 应答的受试者的数量; 在基线时具有≥3%体表面积(BSA)的银屑病累及且 IGA 评分≥2(轻度)的受试者中的全分析集 1(研究 CNTO1959PSA3001)

	安慰剂	古塞库单抗 100mg q8w	古塞库单抗 100mg q4w
分析集: 在基线时具有≥3%体表面积(BSA)的银屑病累及且 IGA 评分≥2(轻度)的受试者中的全分析集 1	78	82	89
第 16 周			
可评价 PASI 75 和 ACR 20 应答的受试者 [a]	76	81	87
具有 PASI 75 和 ACR 20 应答的受试者 [b,h]	5(6.6%)	29(35.8%)	43(49.4%)
所有受试者(包括那些具有插补数据的受试者)	78	82	89

表 40: 基于综合估计到第 24 周访视实现 PASI 75 和 ACR 20 应答的受试者的数量; 在基线时具有≥3%体表面积（BSA）的银屑病累及且 IGA 评分≥2（轻度）的受试者中的全分析集 1（研究 CNTO1959PSA3001）

	安慰剂	古塞库单抗 100mg q8w	古塞库单抗 100mg q4w
具有 PASI 75 和 ACR 20 应答的受试者 [b,c,h]	5（6.4%）	29（35.4%）	43（48.3%）
差异%（95% CI）[d]		29.1（17.5，40.7）	41.8（30.2，53.4）
p 值 [e]		<0.001	<0.001
第 24 周			
可评价 PASI 75 和 ACR 20 应答的受试者 [a]	78	81	89
具有 PASI 75 和 ACR 20 应答的受试者 [b,h]	5（6.4%）	33（40.7%）	47（52.8%）
所有受试者（包括那些具有插补数据的受试者）	78	82	89
具有 PASI 75 和 ACR 20 应答的受试者 [b,c,h]	5（6.4%）	33（40.2%）	47（52.8%）
差异%（95% CI）[d]		33.7（21.9，45.5）	46.7（35.1，58.3）
p 值 [e]		<0.001	<0.001

[a]受试者具有观察到的 PASI 75 和 ACR 20 应答状态或满足治疗失败（TF）标准。
[b]定义为在评估终点的特定访视之前不满足任何 TF 标准的观察到的应答者。
[c]在访视时缺失数据的受试者被假设为该访视时的无应答者。
[d]置信区间基于 Wald 统计。
[e]如果不满足 Mantel Fleiss 标准，则使用 Fisher 精确检验。否则，使用通过非生物 DMARD 的基线使用（是，否）和对抗 TNFα 药剂的先前暴露（是/否）进行分层的 CMH 检验计算 p 值。符号“†”将作为上标附加到使用 Fisher 精确检验计算的那些 p 值上。
[h]PASI 评分是全身红斑、硬结和鳞屑的状态以及银屑病病变累及面积的综合。PASI 评分在 0 至 72 的范围内，评分越高指示疾病越严重。PASI 75 应答定义为 PASI 评分相对于基线改善≥75%。
ACR 20 应答被定义为在压痛关节数（68 个关节）和肿胀关节数（66 个关节）两个方面相对于基线改善≥20%，并且在 5 项评估中的至少 3 项中相对于基线改善≥20%：患者的疼痛评估、患者对疾病活动性的整体评估、医师对疾病活动性的整体评估、HAQ-DI 和 CRP。

[1173]

[1174] [TEFPASI07.RTF][CNTO1959\PSA3001\DBR_WEEK_24\RE_WEEK_24\PROD\TEFPASI07.SAS]

[1175] 09AUG2019,10:40到第24周的PASI75和修正的PsARC应答

[1176] 在基线时具有≥3% BSA银屑病累及且IGA评分≥2的249名(65.4%)受试者中,在第16周与安慰剂组(9.0%)相比,古塞库单抗100mg q4w组(55.1%)和100mg q8w组(48.8%)中更大比例的受试者实现PASI 75应答和修正的PsARC应答两者(两者标称p<0.001;附件TEFPASI08)。实现PASI 75和PsARC应答两者的受试者的比例对于古塞库单抗100mg q4w组在第24周增加(62.9%),并且与安慰剂组(5.1%)相比在古塞库单抗100mg q8w组(50.0%)中保持更高(两者标称p<0.001)。在第16周和第24周与古塞库单抗100mg q8w组相比,古塞库单抗100mg q4w组的效应大小在数值上更大。

[1177] 与肌腱端炎相关的其他功效终点

[1178] 利兹肌腱端炎指数

[1179] LEI(0-6)评估以下肌腱端的压痛:左和右肱骨外上髁、左和右股骨内侧髁以及左和右跟腱附着点。在第0、4、8、16和24周收集LEI。在基线时,古塞库单抗100mg q4w组中的73名受试者、古塞库单抗100mg q8w组中的72名受试者以及安慰剂组中的77名受试者的LEI>0

(表41)。

[1180] 在基线时患有肌腱端炎的222名(58.3%)受试者中:

[1181] • 从第4周至第24周,与安慰剂组相比在古塞库单抗100mg q4w组中实现肌腱端炎消退的受试者的数量在数值上大于,但仅在第24周观察到与安慰剂的分离。

[1182] • 在第8周和第24周,与安慰剂组相比,在古塞库单抗100mg q8w组中实现肌腱端炎消退的受试者的数量在数值上更大。

[1183]

表 41: 基于综合估计到第 24 周访视实现肌腱端炎消退（LEI）的受试者的数量;在基线时患有肌腱端炎（LEI）的受试者中的全分析集 1（研究 CNTO1959PSA3001）

	安慰剂	古塞库单抗	
		100mg q8w	100mg q4w
分析集: 在基线时患有肌腱端炎（LEI）的受试者中的全分析集 1	77	72	73
第 4 周			
可评价肌腱端炎（LEI）消退的受试者 [a]	76	71	73
具有肌腱端炎（LEI）消退的受试者 [b,h]	17（22.4%）	13（18.3%）	20（27.4%）
所有受试者（包括那些具有插补数据的受试者）	77	72	73
具有肌腱端炎（LEI）消退的受试者 [b,c,h]	17（22.1%）	13（18.1%）	20（27.4%）
差异%（95% CI）[d]		-4.2（-16.9, 8.4）	4.7（-8.9, 18.2）
p 值 [e]		0.525	0.511

表 41: 基于综合估计到第 24 周访视实现肌腱端炎消退（LEI）的受试者的数量；在基线时患有肌腱端炎（LEI）的受试者中的全分析集 1（研究 CNTO1959PSA3001）

	安慰剂	古塞库单抗 100mg q8w	古塞库单抗 100mg q4w
第 8 周			
可评价肌腱端炎（LEI）消退的受试者 [a]	76	72	73
具有肌腱端炎（LEI）消退的受试者 [b,h]	18（23.7%）	22（30.6%）	22（30.1%）
所有受试者（包括那些具有插补数据的受试者）	77	72	73
具有肌腱端炎（LEI）消退的受试者 [b,c,h]	18（23.4%）	22（30.6%）	22（30.1%）
差异%（95% CI）[d]		6.9（-7.1，20.9）	5.3（-8.4，19.1）
p 值 [e]		0.346	0.457
第 16 周			
可评价肌腱端炎（LEI）消退的受试者 [a]	75	72	72
具有肌腱端炎（LEI）消退的受试者 [b,h]	29（38.7%）	25（34.7%）	33（45.8%）
所有受试者（包括那些具有插补数据的受试者）	77	72	73
具有肌腱端炎（LEI）消退的受试者 [b,c,h]	29（37.7%）	25（34.7%）	33（45.2%）
差异%（95% CI）[d]		-2.8（-17.8，12.1）	7.0（-8.4，22.4）
p 值 [e]		0.721	0.389
第 24 周			
可评价肌腱端炎（LEI）消退的受试者 [a]	77	72	73
具有肌腱端炎（LEI）消退的受试者 [b,h]	21（27.3%）	29（40.3%）	35（47.9%）
所有受试者（包括那些具有插补数据的受试者）	77	72	73
具有肌腱端炎（LEI）消退的受试者 [b,c,h]	21（27.3%）	29（40.3%）	35（47.9%）

[1184]

表 41: 基于综合估计到第 24 周访视实现肌腱端炎消退（LEI）的受试者的数量；在基线时患有肌腱端炎（LEI）的受试者中的全分析集 1（研究 CNTO1959PSA3001）

		古塞库单抗	
	安慰剂	100mg q8w	100mg q4w
差异%（95% CI）[d]		13.0（-1.6，27.5）	19.8（4.9，34.6）
p 值 [e]		0.094	0.013

[a]受试者具有观察到的肌腱端炎消退状态或满足治疗失败（TF）标准。
[b]定义为在评估终点的特定访视之前基于观察到的数据实现消退并且不满足任何 TF 标准的受试者。
[c]在访视时缺失数据的受试者被假设为该访视时尚未实现消退。
[d]置信区间基于 Wald 统计。
[e]如果不满足 Mantel Fleiss 标准，则使用 Fisher 精确检验。否则，使用通过非生物 DMARD 的基线使用（是，否）和对抗 TNFα 药剂的先前暴露（是/否）进行分层的 CMH 检验计算 p 值。符号 "†" 将作为上标附加到使用 Fisher 精确检验计算的那些 p 值上。
[h]肌腱端炎评分是 6 个评价部位（左和右：肱骨外上髁、股骨内侧髁、跟腱附着点）的总评分，范围为 0 至 6。相对于基线的负变化指示改善。当在基线时具有至少一个压痛肌腱端的受试者在 LEI 中包括的 6 个部位中没有压痛肌腱端时，确定肌腱端炎消退。

[1185]

[1186] [TEFENT05.RTF]

[1187] [CNTO1959\PSA3001\DBR_WEEK_24\RE_WEEK_24\PROD\TEFENT05.SAS]

[1188] 11APR2019,21:33

[1189] 肌腱端炎LEI评分随时间推移相对于基线的变化

[1190] 除了在第16周古塞库单抗100mg q8w外,在基线时患有肌腱端炎(LEI>0)的222名(58.3%)受试者中,从第4周至第24周,在两个古塞库单抗治疗组中观察到LEI评分相对于基线在数值上更大的降低,在第24周观察到最大效应。对于古塞库单抗100mg q4w组在第4周和第24周观察到与安慰剂的分离,而对于古塞库单抗100mg q8w组未观察到与安慰剂的分离。

[1191] SPARCC肌腱端炎指数

[1192] 在第0、4、8、16和24周收集SPARCC肌腱端炎指数。在基线时,古塞库单抗100mg q4w组中的84名受试者、古塞库单抗100mg q8w组中的86名受试者以及安慰剂组中的84名受试者的SPARCC肌腱端炎指数评分>0。在该亚群中评价基于SPARCC肌腱端炎指数的肌腱端炎消退和相对于基线的变化。

[1193] 至第24周基于SPARCC肌腱端炎指数的肌腱端炎消退。在基线时SPARCC肌腱端炎指数评分>0的254名(66.7%)受试者中,从第8周至第24周,与安慰剂组相比在两个古塞库单抗治疗组中实现肌腱端炎消退的受试者的数量在数值上更大。在第24周,实现肌腱端炎消退的受试者的比例在古塞库单抗100mg q4w组中为42.9%并且在古塞库单抗100mg q8w组中为37.2%,相比之下在安慰剂组中为25.0%(分别标称p=0.019和p=0.106)。

[1194] 至第24周基于SPARCC肌腱端炎指数的肌腱端炎相对于基线的变化。在基线时SPARCC肌腱端炎指数评分>0的254名(66.7%)受试者中,从第4周至第24周,在两个古塞库

单抗治疗组中观察到SPARCC肌腱端炎指数相对于基线在数值上更大的降低,在第24周观察到最大降低。对于古塞库单抗100mg q4w组在第8周和第24周并且对于古塞库单抗100mg q8w组在第24周观察到与安慰剂的分离)。在第24周,SPARCC肌腱端炎指数相对于基线的变化的估计最小二乘均值在古塞库单抗100mg q4w组中为-2.94并且在古塞库单抗100mg q8w组中为-2.61,相比之下在安慰剂组中为-1.66(分别标称p=0.008和p=0.048)。

[1195] 与趾炎相关的其他功效终点

[1196] 在第0周、第4周、第8周、第16周和第24周对趾炎进行评估。在基线时,古塞库单抗100mg q4w组中的38名受试者、古塞库单抗100mg q8w组中的49名受试者以及安慰剂组中的55名受试者患有趾炎。

[1197] 如果存在趾炎,则还评估压痛。在基线时,古塞库单抗100mg q4w组中的36名受试者、古塞库单抗100mg q8w组中的49名受试者以及安慰剂组中的49名受试者患有压痛性趾炎。

[1198] 到第24周的趾炎消退

[1199] 在基线时患有趾炎的142名(37.3%)受试者中,在第16周和第24周与安慰剂相比,在两个古塞库单抗治疗组中实现趾炎消退的受试者的比例在数值上更大,并且效应大小在2个古塞库单抗剂量组之间是同等的。

[1200] 基于治疗政策估计的结果通常与基于综合估计的结果一致,除了在第24周观察到的高安慰剂应答以外。

[1201] 到第24周的趾炎评分相对于基线的变化

[1202] 在基线时患有趾炎的142名(37.3%)受试者中,从第8周至第24周与安慰剂组相比,在两个古塞库单抗治疗组中观察到趾炎评分相对于基线在数值上更大的降低,并且效应大小在2个古塞库单抗剂量组之间是同等的。

[1203] 基于治疗政策估计的结果与基于综合估计的结果一致。

[1204] 压痛性趾炎

[1205] 在基线时患有压痛性趾炎的134名(35.2%)受试者中,在古塞库单抗100mg q4w和100mg q8w治疗组中与安慰剂相比没有压痛性趾炎的受试者的比例在第16周(与52.2%相比,分别为65.7%和70.8%,)和第24周(与69.8%相比,分别为74.3%和75.5%)在数值上更大。

[1206] 到第24周的压痛性趾炎相对于基线的变化

[1207] 在基线时患有压痛性趾炎的134名(35.2%)受试者中,与安慰剂组相比在古塞库单抗100mg q4w组中从第16周开始和在古塞库单抗100mg q8w组中从第8周开始到到第24周观察到压痛性趾炎评分相对于基线在数值上更大的降低。

[1208] 在第24周,压痛性趾炎评分相对于基线的变化的估计最小二乘均值在古塞库单抗100mg q4w组中为-3.2并且在古塞库单抗100mg q8w组中为-3.1,相比之下在安慰剂组中为-2.1(分别标称p=0.078和p=0.080)。

[1209] 与BASDAI相关的其他功效终点

[1210] 在第0周、第8周、第16周和第24周在患有脊椎炎伴外周关节炎作为其PsA的原发性关节炎表现的受试者中收集BASDAI评分。在基线时,古塞库单抗100mg q4w组中的20名受试者、古塞库单抗100mg q8w组中的24名受试者以及安慰剂组中的23名受试者患有脊椎炎伴

外周关节炎,在基线时具有BASDAI评分(表42)。这些受试者中的所有基线BASDAI评分>0。

[1211] 在这些受试者中,古塞库单抗100mg q4w组中的16名受试者、古塞库单抗100mg q8w组中的22名受试者和安慰剂组中的21名受试者在过去也进行了脊椎炎的成像确认。

[1212] 到第24周BASDAI相对于基线的变化

[1213] 在基线时患有脊椎炎和外周关节炎并且BASDAI评分>0的67名(17.6%)受试者中,在第24周BASDAI相对于基线的最小二乘均值变化在古塞库单抗100mg q4w组中为-2.074并且在古塞库单抗100mg q8w组中为-2.665,相比之下在安慰剂组中为-0.919(在100mg q4w和100mg q8w中分别标称p=0.067和p=0.004;表42)。

表 42: 使用 MMRM 模型基于综合估计到第 24 周访视，巴斯强直性脊椎炎疾病活动指数（BASDAI）相对于基线的变化的汇总；在基线时患有脊椎炎和外周关节炎的受试者中的全分析集 1（研究 CNTO1959PSA3001）

		古塞库单抗	
	安慰剂	100mg q8w	100mg q4w
分析集：在基线时患有脊椎炎和外周关节炎的受试者中的全分析集 1	24	26	25
基线 BASDAI=0 的受试者 [a,h]	0	0	0
基线 BASDAI>0 的受试者 [a,h]	23	24	20
第 8 周			
可评价的受试者 [b]			
N	23	24	20
平均值（SD）	-0.557（1.2190）	-1.542（1.4921）	-1.740（2.3517）
中值	-0.540	-1.855	-1.140
范围	（-3.59；1.75）	（-4.48；1.54）	（-7.55；2.47）
IQ 范围	（-1.070；0.180）	（-2.245；-0.330）	（-3.120；-0.300）
平均值变化的基于模型的估计 [a,c]			
最小二乘均值（95% CI）[d]	-0.595（-1.351，0.162）	-1.577（-2.296，-0.859）	-1.976（-2.779，-1.174）
最小二乘均值差异（95% CI）		-0.982（-1.988，0.023）	-1.382（-2.435，-0.329）
p 值 [d]		0.055	0.011
第 16 周			
可评价的受试者 [b]			
N	23	24	20
平均值（SD）	-1.566（1.9359）	-2.384（2.3112）	-2.232（2.2327）
中值	-1.310	-2.290	-2.260
范围	（-5.11；1.97）	（-8.94；1.65）	（-6.80；0.83）
IQ 范围	（-3.150；-0.140）	（-3.670；-1.050）	（-3.960；0.120）
平均值变化的基于模型的估计 [a,c]			

[1214]

表 42: 使用 MMRM 模型基于综合估计到第 24 周访视，巴斯强直性脊椎炎疾病活动指数（BASDAI）相对于基线的变化的汇总；在基线时患有脊椎炎和外周关节炎的受试者中的全分析集 1（研究 CNTO1959PSA3001）

	安慰剂	古塞库单抗 100mg q8w	古塞库单抗 100mg q4w
最小二乘均值（95% CI）[d]	-1.604（-2.483，-0.725）	-2.419（-3.261，-1.577）	-2.469（-3.405，-1.533）
最小二乘均值差异（95% CI）		-0.815（-2.000，0.370）	-0.865（-2.107，0.377）
p 值 [d]		0.174	0.169
第 24 周			
可评价的受试者 [b]			
N	23	24	20
平均值（SD）	-0.881（1.5480）	-2.630（2.4939）	-1.837（2.0792）
中值	-0.450	-2.225	-1.900
范围	（-5.09；1.60）	（-9.23；1.94）	（-7.65；1.67）
IQ 范围	（-1.080；0.000）	（-4.285；-1.170）	（-2.990；-0.360）
平均值变化的基于模型的估计 [a,c]			
最小二乘均值（95% CI）[d]	-0.919（-1.795，-0.043）	-2.665（-3.503，-1.826）	-2.074（-3.006，-1.142）
最小二乘均值差异（95% CI）		-1.746（-2.926，-0.565）	-1.155（-2.391，0.082）
p 值 [d]		0.004	0.067

[a]定义为如果受试者满足治疗失败（TF）标准，则相对于基线的变化使用观察到的数据或 0（无改善）。
[b]受试者已经在此次访视时观察到相对于基线的变化或在此次访视前满足 TF 标准。
[c]假设缺失数据为 MAR。
[d]最小二乘均值和 p 值基于 MMRM 分析。
[h]BASDAI 基于通过患者的自我评估，与强直性脊椎炎的 5 个主要症状有关的 6 个问题。评分越高指示疾病严重程度越高。

[1215]

[1216] [TEFBASDAI07.RTF]

[1217] [CNTO1959\PSA3001\DBR_WEEK_24\RE_WEEK_24\PROD\TEFBASDAI07.SAS]

[1218] 11APR2019,21:25

[1219] 在过去有脊椎炎成像确认的受试者中

[1220] 到第24周BASDAI相对于基线实现≥20％、≥50％、≥70％和≥90％改善的受试者

[1221] 在基线时患有脊椎炎伴外周关节炎且BASDAI评分>0的67名(17.6％)受试者中,从第8周至第24周,与安慰剂组相比在两个古塞库单抗治疗组中实现≥20％或≥50％ BASDAI改善的受试者的比例在数值上更大。在第24周,与安慰剂组相比,古塞库单抗100mg q4w组和古塞库单抗100mg q8w组中实现BASDAI≥20％或≥50％改善的受试者的比例如下:

[1222] • ≥20％改善:与26.1％相比,为65.0％和70.8％(分别标称p＝0.044和p＝0.007)

[1223] • ≥50％改善:与13.0％相比,为35.0％和41.7％(分别标称p＝0.148和p＝0.082)

[1224] 到第24周,少数受试者实现BASDAI≥70％的改善,其中大多数在古塞库单抗100mg q8w组中(7名[29.2％]受试者),相比之下,1名[5.0]受试者在古塞库单抗100mg q4w组中和2名(8.7％)受试者在安慰剂组中。到第24周实现BASDAI≥90％改善的所有4名受试者都在古塞库单抗100mg q8w组中(16.7％)。

[1225] 到第24周BASDAI组成部分相对于基线的变化。

[1226] 到第24周,在两个古塞库单抗治疗组中,仅在疲劳和脊柱疼痛方面一致地观察到随时间推移优于安慰剂的在数值上更大的改善。

[1227] 在第24周,与安慰剂组相比,古塞库单抗100mg q4w和100mg q8w组中BASDAI组成部分相对于基线的变化的中值如下:

[1228] • 肌腱端炎:与-1.350相比,分别为-1.700和-2.250

[1229] • 疲劳:与-0.650相比,分别为-1.250和-3.250

[1230] • 关节疼痛:与-1.300相比,分别为-1.250和-2.000

[1231] • 定性晨僵:与-1.200相比,分别为-1.450和-1.700

[1232] • 定量晨僵:与-0.100相比,分别为-0.700和-1.800

[1233] • 脊椎疼痛:与-0.750相比,分别为-1.750和-2.550

[1234] 与健康相关的生活质量和其他患者报告的结果相关的其他功效终点

[1235] SF-36评分

[1236] 使用SF-36版本2评估与健康相关的生活质量。在第0周、第8周、第16周和第24周收集SF-36。下面描述SF-36PCS、MCS和8项基于常模的评分子量表评分的结果。

[1237] SF-36PCS评分

[1238] 到第24周的SF-36PCS评分相对于基线的变化

[1239] 从第8周至第24周,与安慰剂组相比,在两个古塞库单抗治疗组中观察到SF-36PCS评分相对于基线在数值上更大的改善,其中在古塞库单抗100mg q4w组中从第8周和在古塞库单抗100mg q8w组中从第16周观察到在标称p≤0.05下与安慰剂的分离(附件TEFPCS08)。对于古塞库单抗100mg q4w和100mg q8w组在第24周观察到最大效应,并且效应大小在古塞库单抗100mg q4w组中在数值上大于古塞库单抗100mg q8w组。在第16周基于治疗政策估计和MI对SF-36PCS评分相对于基线的变化进行临界点分析。

[1240] 到第24周SF-36PCS相对于基线的5分改善

[1241] 与安慰剂组相比,在古塞库单抗100mg q4w组中从第8周(标称p＝0.013)至第24周以及在古塞库单抗100mg q8w组中从第16周(标称p＝0.002),数值上更大比例的受试者实现SF-36PCS评分相对于基线改善≥5分(附件TEFPCS06)。在第24周对于古塞库单抗100mg q4w(53.9％)和q8w(51.2％)组与安慰剂(28.6％,两者标称p<0.001)观察到最大效应,并且在第16周和第24周在2个古塞库单抗剂量之间的效应大小是同等的。

[1242] SF-36MCS评分

[1243] 到第24周的SF-36MCS评分相对于基线的变化

[1244] 与安慰剂组相比,从第8周至第24周在两个古塞库单抗治疗组中观察到SF-36MCS评分相对于基线在数值上更大的改善。对于古塞库单抗100mg q4w和100mg q8w组在第24周

观察到最大效应,并且效应大小在古塞库单抗剂量之间是同等的。

[1245] 到第24周SF-36MCS相对于基线的5分改善

[1246] 与安慰剂组相比,在古塞库单抗100mg q4w组中从第8周至第24周以及在古塞库单抗100mg q8w组中在第8周和第24周,数值上更大比例的受试者实现SF-36MCS评分相对于基线改善≥5分(附件TEFMCS06)。与安慰剂(25.4%)相比,对于古塞库单抗100mg q4w(43.0%)和100mg q8w(37.8%)组在第24周观察到最大效应;分别标称p=0.003和p=0.036)并且在第16周和第24周,与古塞库单抗100mg q8w组相比,古塞库单抗100mg q4w组的效应大小在数值上更大。

[1247] SF-36量表的基于常模的评分相对于基线的变化

[1248] 除少数例外,从第8周至第24周,与安慰剂组相比在两个古塞库单抗治疗组中,基于常模的SF-36子量表评分的改善通常在数值上更大,在第24周对于每个子量表而言具有最大效应。

[1249] 在古塞库单抗100mg q4w组中,从第8周对于身体机能、躯体角色、身体疼痛和活力观察到与安慰剂的分离;从第16周对于总体健康和社会功能观察到与安慰剂的分离;并且在第24周对于心理健康观察到与安慰剂的分离;与安慰剂相比在第16周和第24周观察到情感角色在数值上更大的改善(分别标称p=0.147和p=0.187)。

[1250] 在古塞库单抗100mg q8w组中,从第16周对于身体机能、躯体角色、身体疼痛和总体健康观察到与安慰剂的分离;并且在第24周对于活力和社会功能观察到与安慰剂的分离;与安慰剂相比,在第16周对于情感角色和心理健康(分别标称p=0.487和p=0.212)以及在第24周对于心理健康(标称p=0.074)观察到数值上更大的改善。

[1251] 在第24周,与安慰剂组相比,古塞库单抗100mg q4w组和100mg q8w组中基于常模的SF-36分量表相对于基线的变化的估计最小二乘均值如下:

[1252] • 身体机能:与1.636相比,分别为6.952和5.776,两者标称p<0.001

[1253] • 躯体角色:与2.319相比,分别为5.442和4.878,标称p<0.001和p=0.004

[1254] • 身体疼痛:与2.854相比,分别为7.490和6.840,两者标称p<0.001

[1255] • 总体健康:与1.690相比,分别为5.174和4.349,标称p<0.001和p=0.001

[1256] • 活力:与2.311相比,分别为6.426和5.596,标称p<0.001和p=0.001

[1257] • 社会功能:与2.582相比,分别为5.227和5.426,标称p=0.005和p=0.002

[1258] • 情感角色:与2.201相比,分别为3.531和2.415,标称p=0.187和p=0.832

[1259] • 心理健康:与2.062相比,分别为4.356和3.818,标称p=0.020和p=0.074

[1260] FACIT-疲劳评分

[1261] 在第0周、第8周、第16周和第24周使用FACIT-疲劳量表评估疲劳。

[1262] 到第24周FACIT-疲劳评分相对于基线的变化

[1263] 从第8周至第24周,与安慰剂相比,在两个古塞库单抗组中观察到FACIT-疲劳评分相对于基线在数值上更大的改善(表43)。对于两个古塞库单抗治疗组,从第16周观察到与安慰剂的分离,并且在第24周观察到最大效应(两者标称p<0.001),2个古塞库单抗剂量之间的效应大小是同等的。

表 43: 使用 MMRM 模型基于综合估计，到第 24 周访视 FACIT-疲劳评分相对于基线的变化的汇总；全分析集 1（研究 CNTO1959PSA3001）

	安慰剂	古塞库单抗 100mg q8w	古塞库单抗 100mg q4w
分析集：全分析集 1	126	127	128
FACIT 疲劳评分相对于基线的变化 [a,h]			
第 8 周			
可评价的受试者 [b]			
N	126	126	128
平均值（SD）	2.302（7.5834）	3.730（7.9442）	3.180（6.5706）
中值	2.000	2.000	3.000
范围	（-27.00; 37.00）	（-12.00; 40.00）	（-14.00; 20.00）
IQ 范围	（-1.000; 5.000）	（-1.000; 8.000）	（-1.000; 7.000）
平均值变化的基于模型的估计 [a,c]			
最小二乘均值（95% CI）[d]	2.356（1.081，3.632）	3.643（2.369，4.917）	3.576（2.306，4.845）
最小二乘均值差异（95% CI）		1.287（-0.447，3.020）	1.219（-0.510，2.948）
p 值 [d]		0.145	0.166
第 16 周			
可评价的受试者 [b]			
N	125	127	128
平均值（SD）	2.080（8.1375）	5.000（8.4815）	4.148（8.0247）
中值	1.000	4.000	4.000
范围	（-20.00; 29.00）	（-14.00; 33.00）	（-24.00; 23.00）

[1264]

表 43: 使用 MMRM 模型基于综合估计，到第 24 周访视 FACIT-疲劳评分相对于基线的变化的汇总；全分析集 1（研究 CNTO1959PSA3001）

	安慰剂	古塞库单抗 100mg q8w	古塞库单抗 100mg q4w
IQ 范围	(-2.000; 6.000)	(0.000; 9.000)	(0.000; 9.000)
平均值变化的基于模型的估计 [a,c]			
最小二乘均值（95% CI）[d]	2.164（0.782，3.547）	4.853（3.478，6.228）	4.544（3.171，5.918）
最小二乘均值差异（95% CI）		2.688（0.802，4.574）	2.380（0.497，4.263）
p 值 [d]		0.005	0.013
第 24 周			
可评价的受试者 [b]			
N	126	127	128
平均值（SD）	2.151（7.8374）	5.756（10.1776）	5.445（7.7213）
中值	0.000	5.000	5.000
范围	(-22.00; 28.00)	(-20.00; 40.00)	(-20.00; 24.00)
IQ 范围	(-1.000; 5.000)	(-1.000; 12.000)	(0.000; 11.000)
平均值变化的基于模型的估计 [a,c]			
最小二乘均值（95% CI）[d]	2.206（0.773，3.638）	5.609（4.181，7.036）	5.841（4.416，7.267）
最小二乘均值差异（95% CI）		3.403（1.442，5.364）	3.636（1.677，5.594）
p 值 [d]		<0.001	<0.001

[a]定义为如果受试者满足治疗失败（TF）标准，则相对于基线的变化使用观察到的数据或 0（无改善）。
[b]受试者已经在此次访视时观察到相对于基线的变化或在此次访视前满足 TF 标准。
[c]假设缺失数据为 MAR。
[d]最小二乘均值和 p 值基于 MMRM 分析。
[h]基于 FACIT 疲劳问卷计算 FACIT 疲劳评分，该问卷包括 13 个问题，每个问题以 5 分量表（0-4）分级。FACIT 疲劳评分可以在 0 至 52 的范围内，评分越高指示疲劳越低。

[1265]

[1266] [TEFFACIT01.RTF]

[1267] [CNTO1959\PSA3001\DBR_WEEK_24\RE_WEEK_24\PROD\TEFFACIT01.SAS]

[1268] 11APR2019,21:33

[1269] 在ACR 20应答者中,在古塞库单抗100mg q4w、q8w和安慰剂组中相对于基线的中值改善分别为7.0、8.0和5.5。在ACR 20无应答者中,在古塞库单抗100mg q4w、q8w和安慰剂组中相对于基线的中值改善分别为2.0、1.0和0。

[1270] 到第24周相对于基线的FACIT-疲劳改善≥4

[1271] 从第8周至第24周,在古塞库单抗100mg q4w组和100mg q8w组中与安慰剂组相比实现FACIT疲劳评分相对于基线≥4分改善的受试者的比例在数值上更大,从第16周观察到与安慰剂的分离并且在第24周看到最大效应(与34.9%相比,分别为63.3%和53.5%,标称p<0.001和p=0.003)。在2个古塞库单抗剂量之间在第8周和第16周的效应大小是同等的,但是在第24周不是同等的,实现FACIT疲劳评分相对于基线≥4分改善的受试者的比例在古塞库单抗100mg q4w组中在数值上比在古塞库单抗100mg q8w组中更高。

[1272] 在第24周通过累积分布函数曲线的额外分析显示,从≥2分至10分改善的一系列的截止值观察到古塞库单抗100mg q4w和100mg q8w组与安慰剂的分离。来自第24周的概率密度图的FACIT-疲劳的变化分布证明古塞库单抗100mg q4w和100mg q8w组与安慰剂的分离。第24周的项目水平分析显示,在FACIT-疲劳工具的13个单独项目之间的改善是一致且相似的。

[1273] 在所有治疗组中,在第24周实现FACIT疲劳评分≥4分改善的受试者的比例在ACR 20应答者中比无应答者中高得多。

[1274] 在ACR 20应答者中,在古塞库单抗100mg q4w组、古塞库单抗100mg q8w组和安慰剂组中,在第24周实现FACIT-疲劳评分≥4分改善的受试者的比例分别为73.7%、68.2%和67.9%。

[1275] 在ACR 20无应答者中,在古塞库单抗100mg q4w组、古塞库单抗100mg q8w组和安慰剂组中,在第24周实现FACIT-疲劳评分≥4分改善的受试者的比例分别为48.1%、37.7%和25.5%。

[1276] 对FACIT-疲劳的介导和倾向评分分析

[1277] 进行介导分析以研究ACR20应答对古塞库单抗对第24周疲劳评分相对于基线的变化的影响的介导作用(附件TEFMD01A和附件TEFMD01B)。结果证明,在古塞库单抗100mg q4w和q8w组(分别标称p=0.032和p<0.001)中,28.9%和83.4%对FACIT-疲劳的治疗影响是通过ACR 20应答介导的(天然间接影响)。在古塞库单抗100mg q4w和q8w组中,天然直接作用的比例分别为71.1%(2.70/3.80,标称p=0.005)和16.8%(0.52/3.10,标称p=0.619)。

[1278] 在使用倾向分数加权分析的ACR 20应答者和无应答者的亚组分析中,将人口统计学和基线临床特征(包括年龄、性别、BMI、基线疲劳分数、CRP(mg/dL)、PsA持续时间(年)、医师整体评估、患者整体评估、HAQ-DI评分、疼痛评估以及肿胀和压痛关节的数量作为倾向评分的统计模型中的协变量进行调整。这些基线参数的治疗组之间的加权标准化差异指示这些基线参数的不平衡在很大程度上得到调整(大多数≤0.02或接近0.02)。结果证明古塞库单抗100mg q4w对ACR 20无应答者(标称p=0.002)中的FACIT-疲劳的独立治疗效果,但在ACR 20应答者中没有。在第24周,与ACR 20应答无关,没有观察到古塞库单抗100mg q8w对FACIT-疲劳的独立治疗效果。

[1279] PROMIS-29评分

[1280] 到第24周的PROMIS-29评分相对于基线的变化

[1281] 到第24周随时间推移与安慰剂组相比,在两个古塞库单抗治疗组中观察到每个PROMIS-29领域相对于基线在数值上更大的改善。从第8周开始在两个古塞库单抗治疗组中对于参与社会角色和活动的满意度以及疼痛强度观察到与安慰剂的分离,从第16周开始对

于抑郁、疲劳和身体机能观察到与安慰剂的分离。对于焦虑,在古塞库单抗100mg q8w组中在第24周观察到与安慰剂的分离,但在古塞库单抗100mg q4w组中未观察到。对于疼痛干扰,在古塞库单抗100mg q4w组中从第16周和在古塞库单抗100mg q8w组中在第24周观察到与安慰剂剂的分离。对于睡眠障碍,在古塞库单抗100mg q4w组中在第16周观察到与安慰剂的分离,但在第24周未观察到,而在古塞库单抗100mg q8w组中在第16周和第24周观察到与安慰剂的分离。

[1282] 到第24周PROMIS-29领域评分改善≥3和≥5

[1283] 到第24周随时间推移,与安慰剂组相比,在两个古塞库单抗治疗组中,在通过PROMB-29评估的8个领域(焦虑、抑郁、疲劳、疼痛干扰、身体机能、睡眠障碍、参与社会角色和活动的满意度以及疼痛强度)中的每个领域,在数值上更大比例的受试者实现相对于基线≥3分的改善。在第24周,与安慰剂相比,在古塞库单抗100mg q4w和100mg q8w组中更大比例的受试者在与PsA的症状和影响相关的领域评分中(包括疼痛干扰、疼痛强度、疲劳、身体机能和参与社会角色和活动的能力)实现≥3和≥5分的改善。另外,与安慰剂组相比,古塞库单抗100mg q4w和100mg q8w组中更大比例的受试者在第24周在焦虑、抑郁或睡眠障碍的PROMT-29领域中实现≥3分或≥5分的改善。

[1284] 综合疾病活动性评分的改善

[1285] 评价古塞库单抗对多种PsA综合疾病活动性评分(包括PASDAS、GRACE指数和MDA/VLDA)的影响。

[1286] PASDAS

[1287] 在第0周、第8周、第16周和第24周评价的PASDAS由关节炎/银屑病、肌腱端炎、趾炎和生活质量的身体组成部分的评估组成。疾病活动性的截止值为:极低(≤1.9)、低(≤3.2)、中等(>3.2且<5.4)和高(≥5.4)。

[1288] 到第24周PASDAS相对于基线的变化

[1289] 从第8周至第24周,与安慰剂组相比,在两个古塞库单抗组中观察到PASDAS评分相对于基线的更大降低(所有标称$p<0.001$),在第24周看到最大效应,并且在古塞库单抗100mg q4w组中的效应大小在数值上大于古塞库单抗100mg q8w组中的效应大小。

[1290] 在第24周,PASDAS评分相对于基线的变化的估计最小二乘均值在古塞库单抗100mg q4w组中为-2.407并且在古塞库单抗100mg q8w组中为-2.124,相比之下在安慰剂组中为-0.959(两者标称$p<0.001$)。

[1291] 至第24周基于PASDAS的低或极低疾病活动性

[1292] 低疾病活动性:从第8周至第24周,在两个古塞库单抗治疗组中实现基于PASDAS的低疾病活动性的受试者的比例在数值上更高。在古塞库单抗100mg q4w组中从第8周和在古塞库单抗100mg q8w组中从第16周观察到与安慰剂的分离。在第24周,实现基于PASDAS的低疾病活动性的受试者的比例在古塞库单抗100mg q4w组中为36.7%并且在古塞库单抗100mg q8w组中为30.7%,相比之下在安慰剂组中为11.1%(两者标称$p<0.001$)。

[1293] 极低疾病活动性:与安慰剂组相比,两个古塞库单抗治疗组中更多的受试者到第24周随时间推移实现基于PASDAS的VLDA。在第24周,实现基于PASDAS的VLDA的受试者的比例在古塞库单抗100mg q4w组中为10.2%(标称$p=0.006$)并且在古塞库单抗100mg q8w组中为5.5%(标称$p=0.172$),相比之下在安慰剂组中为1.6%。

[1294] GRACE指数

[1295] 在第0周、第16周和第24周评价的GRACE指数由关节炎、银屑病、身体机能和PsA生活质量的评估组成。疾病活动性的截止值为:低(≤2.3)、中等(>2.3且<4.7)和高(≥4.7)。

[1296] 到第24周GRACE指数相对于基线的变化。

[1297] 在第16周和第24周,与安慰剂组相比,在两个古塞库单抗组中观察到GRACE指数相对于基线的更大降低(所有标称p<0.001),在第24周看到最大效应,并且在古塞库单抗100mg q4w组中的效应大小在数值上大于古塞库单抗100mg q8w组中的效应大小。在第24周,GRACE指数相对于基线的变化的估计最小二乘均值在古塞库单抗100mg q4w组中为-2.735并且在古塞库单抗100mg q8w组中为-2.368,相比之下在安慰剂组中为-0.854(两者标称p<0.001)。

[1298] 基于GRACE指数的低疾病活动性

[1299] 在第16周和第24周实现基于GRACE指数的低疾病活动性的受试者的比例在古塞库单抗100mg q4w组(分别为28.9%和42.2%;两者标称p<0.001)和古塞库单抗100mg q8w组(分别为22.0%和30.7%;分别标称p=0.016和p<0.001)中与安慰剂组(分别为10.3%和11.9%;)相比更高。

[1300] MDA和VLDA

[1301] 如果满足以下7个标准中的5个标准,则认为实现了最低疾病活动性(MDA):压痛关节数≤1;肿胀关节数≤1;PASI≤1;患者疼痛VAS评分≤15;患者整体疾病活动VAS(关节炎和银屑病)评分≤20;HAQ≤0.5;和LEI≤1。

[1302] 如果满足所有7个标准,则认为实现了极低疾病活动性(VLDA)。在第0周、第16周和第24周评价MDA和VLDA。

[1303] 到第24周的MDA标准

[1304] 在第16周和第24周实现MDA的受试者的比例在古塞库单抗100mg q4w组(分别为18.0%和30.5%;标称p=0.010和p<0.001)和古塞库单抗100mg q8w组(分别为15.7%和22.8%,标称p=0.034和p=0.012)中与安慰剂组(分别为7.1%和11.1%;表44)相比更高。

表 44: 基于综合估计到第 24 周访视实现最低疾病活动性（MDA）标准的受试者的数量；全分析集 1（研究 CNTO1959PSA3001）

	安慰剂	古塞库单抗 100mg q8w	古塞库单抗 100mg q4w
分析集：全分析集 1	126	127	128
基线			
可评价 MDA 应答的受试者 [a]	126	127	128
具有 MDA 应答的受试者 [b,h]	1（0.8%）	1（0.8%）	0
第 16 周			
可评价 MDA 应答的受试者 [a]	125	126	127
具有 MDA 应答的受试者 [b,h]	9（7.2%）	20（15.9%）	23（18.1%）
所有受试者（包括那些具有插补数据的受试者）	126	127	128
具有 MDA 应答的受试者 [b,c,h]	9（7.1%）	20（15.7%）	23（18.0%）
差异%（95% CI）[d]		8.6（0.9，16.2）	10.8（2.8，18.7）
p 值 [e]		0.034	0.010
第 24 周			
可评价 MDA 应答的受试者 [a]	126	127	128
具有 MDA 应答的受试者 [b,h]	14（11.1%）	29（22.8%）	39（30.5%）
所有受试者（包括那些具有插补数据的受试者）	126	127	128
具有 MDA 应答的受试者 [b,c,h]	14（11.1%）	29（22.8%）	39（30.5%）
差异%（95% CI）[d]		11.9（2.9，20.9）	19.3（9.7，28.9）
p 值 [e]		0.012	<0.001

[1305]

[a]受试者具有观察到的 MDA 应答状态或满足治疗失败（TF）标准。
[b]定义为在评估终点的特定访视之前不满足任何 TF 标准的观察到的应答者。
[c]在访视时缺失数据的受试者被假设为该访视时的无应答者。
[d]置信区间基于 Wald 统计。
[e]如果不满足 Mantel Fleiss 标准，则使用 Fisher 精确检验。否则，使用通过非生物 DMARD 的基线使用（是，否）和对抗 TNFα 药剂的先前暴露（是/否）进行分层的 CMH 检验计算 p 值。符号“†”将作为上标附加到使用 Fisher 精确检验计算的那些 p 值上。
[h]如果满足 7 个标准中的至少 5 个标准，则实现 MDA（压痛关节数≤1，肿胀关节数≤1，银屑病活动性和严重程度指数≤1，患者的疼痛评估≤15，患者对疾病活动性的整体评估≤20，HAQ-DI 评分≤0.5，压痛肌腱端点≤1）。

表 44: 基于综合估计到第 24 周访视实现最低疾病活动性（MDA）标准的受试者的数量；全分析集 1（研究 CNTO1959PSA3001）

[1306]

	安慰剂	古塞库单抗 100mg q8w	古塞库单抗 100mg q4w

[1307] [TEFMDA01.RTF]

[1308] [CNTO1959\PSA3001\DBR_WEEK_24\RE_WEEK_24\PROD\TEFMDA01.SAS]09AUG2019,

[1309] 10:20

[1310] 到第24周的VLDA标准

[1311] 在第16周满足VLDA标准的受试者的比例低并且在所有治疗组中是同等的。在第24周，古塞库单抗100mg q4w组中12名(9.4%)受试者和古塞库单抗100mg q8w组中5名

(3.9%)受试者实现了VLDA,相比之下,安慰剂组中2名(1.6%)受试者实现了VLDA(分别标称p=0.007和p=0.447)。

[1312] 功效和药代动力学

[1313] 基于PK分析集(参见5.1节)评估所选功效终点与谷血清古塞库单抗浓度之间的关系。在以下分析中使用没有缺失数据插补的临床功效数据(综合估计)和各自的谷血清古塞库单抗浓度:

[1314] • 通过第12周时的谷血清古塞库单抗浓度分析的第12周时的ACR 20/50应答或DAS28(CRP)相对于基线的变化

[1315] • 通过第20周时的稳态谷血清古塞库单抗浓度分析的第20/24周时的ACR 20/50应答或DAS28(CRP)相对于基线的变化

[1316] • 通过第20周时的稳态谷血清古塞库单抗浓度分析的第24周时的IGA应答(在基线时具有≥3% BSA银屑病累及且IGA评分≥2的受试者中)

[1317] ACR 20/50应答和谷血清古塞库单抗浓度

[1318] 分别通过第12周或第20周时的谷古塞库单抗浓度四分位数,对于第12周或第20周时的ACR 20应答率似乎存在弱的暴露-应答关系(附件GPKACR02A和附件GPKACR01A)。通过第20周时的谷古塞库单抗浓度四分位数,对于第24周时的ACR 20应答率没有观察到暴露-应答关系(图16)。另外,通过第20周时的谷古塞库单抗浓度四分位数,对于第24周时的ACR 50应答率似乎存在弱的暴露-应答关系(图17)。然而,通过第12周或第20周时的谷古塞库单抗浓度四分位数,对于第12周或第20周时的ACR 50应答率没有观察到一致的暴露-应答关系趋势。

[1319] 通过谷血清古塞库单抗浓度确定的DAS28(CRP)相对于基线的变化通过第12周时的谷古塞库单抗浓度四分位数确定第12周时DAS28(CRP)相对于基线的平均变化不存在明显的暴露-应答关系(附件GPKDAS02)。通过在第20周的古塞库单抗浓度四分位数,在第20周或24周的DAS28(CRP)中从基线的平均变化也没有明显的暴露-应答关系。

[1320] IGA应答和谷血清古塞库单抗浓度

[1321] 在基线时具有≥3% BSA银屑病累及且IGA评分≥2的受试者中,通过第20周时的谷古塞库单抗浓度四分位数确定第24周时的IGA应答率存在明显的暴露-应答关系(图18)。

[1322] 功效概述

[1323] 在该3期研究中,古塞库单抗100mg q4w和100mg q8w剂量方案两者基于全球(除美国以外)和美国特定多重检验程序对于以下终点与安慰剂相比展示出统计学显著的优越性:在第24周实现ACR 20应答的受试者的比例,在基线时具有≥3% BSA的银屑病累及且IGA评分≥2(轻度)的受试者中在第24周实现银屑病IGA应答的受试者的比例,在第24周HAQ-DI评分相对于基线的变化;和在第24周SF-36PCS评分相对于基线的变化。

[1324] 另外,基于全球(除美国以外)多重调整程序,古塞库单抗100mg q4w和100mg q8w剂量方案两者与安慰剂相比对于以下终点还展示出统计学显著的改善:在第24周DAS28(CRP)评分相对于基线的变化,在第16周具有ACR 20应答的受试者的比例,和在第24周具有ACR 50应答的受试者的比例。

[1325] 基于全球(除美国以外)检验程序,古塞库单抗100mg q4w与安慰剂相比对于ACR 50在第16周和对于ACR 70在第24周也展示出统计学显著的改善。与安慰剂相比,古塞库单

抗100mg q8w组在这些终点上的改善在数值上更高,但差异不是统计学上显著的。

[1326] 主要终点

[1327] 基于全球(除美国以外)和美国特定多重检验程序(两者调整的p<0.001)与安慰剂组的受试者相比(22.2%),在古塞库单抗100mg q4w组和古塞库单抗100mg q8w组中显著更大比例的受试者(分别为59.4%和52.0%)在第24周实现ACR 20应答。

[1328] 重要次要终点

[1329] 在全球(除美国以外)和美国特定检验程序中针对多重性进行控制的重要次要终点

[1330] • 在基线时具有≥3% BSA银屑病累及且IGA评分≥2(轻度)的249名(65.4%)受试者中,与安慰剂组(15.4%)相比,在古塞库单抗100mg q4w组和古塞库单抗100mg q8w组中显著更大比例的受试者(分别为75.3%和57.3%)在第24周实现了银屑病IGA应答为0(清除)或1(最低)并且IGA银屑病评分相对于基线降低≥2级(全球和美国特定调整的p<0.001)。

[1331] • 与安慰剂组(相对于基线的最小二乘均值变化:-0.0743)相比在古塞库单抗100mg q4w组(相对于基线的最小二乘均值变化:-0.3968)和古塞库单抗100mg q8w组(相对于基线的最小二乘均值变化:-0.3225)中都观察到第24周时的HAQ-DI评分相对于基线显著更大的降低(全球和美国特定调整的p<0.001)。

[1332] • 与安慰剂组(最小二乘均值:1.96)相比,在第24周在古塞库单抗100mg q4w组(最小二乘均值:6.87)和古塞库单抗100mg q8w组(最小二乘均值:6.10)中都观察到SF-36PCS评分相对于基线显著更大的改善(两者全球和美国特定调整的p<0.001)。

[1333] 在全球(除美国以外)检验程序中针对多重性进行控制的重要次要终点

[1334] • 与安慰剂组(相对于基线的最小二乘均值变化:-0.70)相比在古塞库单抗100mg q4w组(相对于基线的最小二乘均值变化:-1.61)和古塞库单抗100mg q8w组(相对于基线的最小二乘均值变化:-1.43)中都观察到第24周时DAS28(CRP)评分相对于基线显著更大的降低(两者全球调整的p<0.001)。

[1335] • 与安慰剂组(25.4%)相比,在古塞库单抗100mg q4w组和古塞库单抗100mg q8w组中在数值上更大比例的受试者(分别为60.2%和52.0%)在第16周实现了ACR 20应答(两者全球调整的p<0.001)。

[1336] • 与安慰剂组(8.7%)相比,在古塞库单抗100mg q4w组和古塞库单抗100mg q8w组中在数值上更大比例的受试者(分别为35.9%和29.9%)在第24周实现了ACR 50应答(两者全球调整的p<0.001)。

[1337] • 与安慰剂组(12.7%)相比,古塞库单抗100mg q4w组中显著更大比例的受试者(26.6%)在第16周实现ACR 50应答(全球调整的p=0.006);在古塞库单抗100mg q8w组中在第16周实现ACR50应答的受试者的比例(22.8%)在数值上大于安慰剂组中的比例(12.7%),但是在多重调整后没有达到统计显著性(全球调整的p=0.086)。

[1338] • 与安慰剂组(5.6%)相比,古塞库单抗100mg q4w组中显著更大比例的受试者(20.3%)在第24周实现ACR70应答(全球调整的p<0.001);在古塞库单抗100mg q8w组中在第24周实现ACR70应答的受试者的比例(11.8%)在数值上大于安慰剂组中的比例

[1339] (5.6%),但是没有达到统计显著性(全球调整的p=0.069)。未针对多重性进行控

制的重要次要终点

[1340] • 在基线时患有肌腱端炎的222名受试者(58.3%)中:

[1341] • 在第24周,古塞库单抗100mg q4w组中47.9%的受试者和古塞库单抗100mg q8w组中40.3%的受试者实现了肌腱端炎消退,相比之下,安慰剂组中27.3%的受试者实现了肌腱端炎消退(分别标称p=0.013和p=0.094)。

[1342] • 在第24周,LEI评分相对于基线的最小二乘均值变化在古塞库单抗100mg q4w组中为-1.75并且在古塞库单抗100mg q8w组中为-1.35,相比之下在安慰剂组中为-1.01(分别标称p=0.004和p=0.185)。

[1343] • 在基线时患有趾炎的142名(37.3%)受试者中:

[1344] • 与安慰剂组(49.1%)相比,在古塞库单抗100mg q4w组和古塞库单抗100mg q8w组中在数值上更大比例的受试者(分别为63.2%和65.3%)在第24周实现趾炎消退(分别标称p=0.212和p=0.088)。

[1345] • 与安慰剂组(相对于基线的最小二乘均值变化:-4.30)相比在古塞库单抗100mg q4w组(相对于基线的最小二乘均值变化:-5.82)和古塞库单抗100mg q8w组(相对于基线的最小二乘均值变化:-6.11)中都观察到第24周时趾炎评分相对于基线在数值上更大的降低(分别标称p=0.225和p=0.121)。

[1346] • 与安慰剂组(最小二乘均值:2.37)相比在古塞库单抗100mg q4w组(最小二乘均值:3.60)和古塞库单抗100mg q8w组(最小二乘均值:3.20)中都观察到第24周时SF-36MCS评分相对于基线在数值上更大的改善(分别标称p=0.214和p=0.398)。

[1347] 其他次要功效分析

[1348] 与关节体征和症状减少相关的其他功效终点

[1349] • 到第24周随时间推移,2个古塞库单抗组中的ACR 20、ACR 50和ACR 70应答率一致地高于安慰剂组中的应答率。

[1350] • 到第24周,对于每种ACR组成部分,与安慰剂组相比,对于两个古塞库单抗治疗组一致地观察到更大的改善。

[1351] • 随时间推移,DAS28(CRP)相对于基线的改善、DAS28(CRP)应答率和DAS28(CRP)缓解率在2个古塞库单抗组中一致地高于安慰剂组。在第24周,与安慰剂组(12.7%)相比,古塞库单抗100mg q4w组中35.9%的受试者和古塞库单抗100mg q8w组中23.6%的受试者实现了DAS28(CRP)缓解(分别标称p<0.001和标称p=0.025)。

[1352] • 到第24周,与安慰剂相比在两个古塞库单抗治疗组中实现修正的PsARC应答的受试者的比例一致地更高。在第24周,实现修正的PsARC应答的受试者的比例在古塞库单抗100mg q4w组和古塞库单抗100mg q8w组中分别为72.7%和59.8%,相比之下,在安慰剂组中为31.0%(两者标称p<0.001)。

[1353] • 随时间推移,DAPSA相对于基线变化的改善或实现基于DAPSA指数的低疾病活动性或缓解的受试者的比例在2个古塞库单抗组中一致地高于安慰剂组。在第24周,古塞库单抗100mg q4w组和古塞库单抗100mg q8w组中实现基于DAPSA指数的低疾病活动性的受试者的比例分别为49.2%和40.9%,相比之下,在安慰剂组中为16.7%(两者分别标称p<0.001)。

[1354] 与身体机能相关的其他功效终点

[1355] 到第24周随时间推移,与安慰剂相比,在2个古塞库单抗组中一致地观察到HAQ-DI相对于基线的更大降低和更高的HAQ-DI应答率(定义为相对于基线改善≥0.35)。在第24周,在基线时HAQ-DI评分≥0.35的受试者中HAQ-DI应答率在古塞库单抗100mg q4w组和古塞库单抗100mg q8w组中分别为57.3%和50.9%,相比之下,在安慰剂组中为29.1%(分别标称p<0.001和p=0.001)。

[1356] 与皮肤疾病相关的其他功效终点

[1357] 在基线时具有≥3% BSA的银屑病累及且IGA评分≥2(轻度)的249名(65.4%)受试者中:

[1358] • 到第24周,与安慰剂相比,2个古塞库单抗治疗组中一致更多的受试者实现IGA评分为0(清除)或1(最低)且相对于基线降低≥2级或IGA评分为0(清除)。在第24周,实现IGA评分为0(清除)的受试者的比例在古塞库单抗100mg q4w组和古塞库单抗100mg q8w组中分别为53.9%和38.3%,相比之下,在安慰剂组中为7.7%(两者标称p<0.001)。

[1359] • 到第24周,与安慰剂组相比,两个古塞库单抗治疗组中的PASI 50、PASI 75、PASI 90和PASI 100应答率一致更高。在第24周,PASI 75、PASI 90和PASI 100应答率在古塞库单抗100mg q4w组中为87.6%、64.0%和44.9%,在古塞库单抗100mg q8w组中为76.5%、50.6%和25.9%,相比之下安慰剂组中为20.0%、12.9%和7.1%(所有标称p<0.001)。

[1360] 与肌腱端炎和趾炎相关的其他功效终点

[1361] • 在基线时患有肌腱端炎的222名(58.3%)受试者中,到第24周与安慰剂组相比,在两个古塞库单抗治疗组中实现肌腱端炎消退的受试者的比例更高,并且到第24周在两个古塞库单抗治疗组中也一致地观察到LEI评分相对于基线在数值上更大的降低。使用SPARCC肌腱端炎指数观察到类似的结果。

[1362] • 在基线时患有趾炎的142名(37.3%)受试者中,到第24周随时间推移与安慰剂组相比,在两个古塞库单抗治疗组中实现趾炎消退的受试者的比例更高,并且到第24周在两个古塞库单抗治疗组中也一致地观察到趾炎评分相对于基线在数值上更大的降低。对于压痛性趾炎观察到一致的结果。

[1363] 与BASDAI相关的其他功效终点

[1364] 在在基线时患有脊椎炎和外周关节炎并且BASDAI评分>0的67名(17.6%)受试者中:

[1365] • 在第24周,BASDAI相对于基线的最小二乘均值变化在古塞库单抗100mg q4w组中为-2.074并且在古塞库单抗100mg q8w组中为-2.665,相比之下在安慰剂组中为-0.919(分别标称p=0.067和p=0.004)。

[1366] • 在第24周,古塞库单抗100mg q4w组中35.0%的受试者和古塞库单抗100mg q8w组中41.7%的受试者实现了≥50% BASDAI改善,相比之下,安慰剂组中为13.0%(分别标称p=0.148和p=0.082)。

[1367] • 到第24周,在两个古塞库单抗治疗组中,仅在疲劳和脊柱疼痛方面一致地观察到BASDAI组成部分中随时间推移优于安慰剂的在数值上更大的改善。

[1368] 与健康相关的生活质量和其他患者报告的结果相关的其他功效终点

[1369] • 到第24周,与安慰剂组相比,在两个古塞库单抗治疗组中观察到SF-36PCS评分

在数值上更大的改善和更大比例的受试者实现SF-36PCS≥5分的改善。在第24周,古塞库单抗100mg q4w组和古塞库单抗100mg q8w组中实现SF-36PCS评分相对于基线≥5分改善的受试者的比例分别为53.9％和51.2％,相比之下,在安慰剂组中为28.6％(两者标称p<0.001)。

[1370] • 到第24周,与安慰剂组相比,在两个古塞库单抗治疗组中观察到SF-36MCS评分在数值上更大的改善和更大比例的受试者实现SF-36MCS≥5分的改善。在第24周,古塞库单抗100mg q4w组和古塞库单抗100mg q8w组中实现SF-36MCS评分相对于基线≥5分改善的受试者的比例分别为43.0％和37.8％,相比之下,在安慰剂组中为25.4％(分别标称p＝0.003和p＝0.036)。

[1371] • 到第24周,与安慰剂相比,在两个古塞库单抗组中观察到FACIT-疲劳评分相对于基线在数值上更大的改善。在第24周,FACIT-疲劳评分相对于基线的变化的估计最小二乘均值对于古塞库单抗100mg q4w组为5.841并且对于古塞库单抗100mg q8w组为5.609,相比之下,安慰剂组中为2.206(两者标称p<0.001),并且古塞库单抗100mg q4w组和古塞库单抗100mg q8w组中分别63.3％和53.5％实现FACIT-疲劳评分相对于基线≥4分改善,相比之下,安慰剂组中为34.9％(分别标称p<0.001和p＝0.003)。

[1372] • 到第24周,与安慰剂组相比,在两个古塞库单抗治疗组中观察到7项PROMB 29领域T评分中的每一个相对于基线在数值上更大的改善。在第24周,与PsA的症状和影响直接相关的PROMT-29领域(包括疼痛干扰、疼痛强度、疲劳、身体机能和参与社会角色和活动的能力)的评分相对于基线实现≥3分或≥5分改善的受试者的比例在两个古塞库单抗治疗组中与安慰剂组相比在数值上更大。

[1373] 综合疾病活动性评分的改善

[1374] • 到第24周,与安慰剂相比,2个古塞库单抗治疗组中更多的受试者实现MDA。在第24周,古塞库单抗100mg q4w组和古塞库单抗100mg q8w组中实现MDA的受试者的比例分别为30.5％和22.8％,相比之下,在安慰剂组中为11.1％(分别标称p<0.001和p＝0.012)。在第24周与安慰剂组相比在两个古塞库单抗组中也观察到PASDAS和GRACE指数的更大改善(所有标称p<0.001)。

[1375] 功效和药代动力学

[1376] • 通过第20周时的稳态谷古塞库单抗浓度四分位数确定第24周时的ACR 50应答率似乎存在弱的暴露-应答关系而第24周时的ACR 20应答率没有观察到明显的暴露-应答关系。

[1377] • 通过第20周时的稳态谷古塞库单抗浓度四分位数确定第20周或第24周时DAS28(CRP)相对于基线的平均变化不存在明显的暴露-应答关系。

[1378] • 在基线时具有≥3％ BSA银屑病累及且IGA评分≥2的受试者中,通过第20周时的稳态谷古塞库单抗浓度四分位数确定第24周时的IGA应答率不存在明显的暴露-应答关系。

[1379] 功效和古塞库单抗抗体

[1380] • 古塞库单抗抗体的存在似乎不排除到第24周古塞库单抗抗体呈阳性的受试者的ACR 20应答(5名受试者中的3名受试者在第24周

[1381] 是ACR 20应答者)。然而,古塞库单抗抗体呈阳性的受试者的数量少(n＝5)限制了

对古塞库单抗抗体对临床功效的影响的确定性结论。

[1382] 安全性结果

[1383] 在表45中提供了到第24周报告的来自AE的关键安全性发现的总体汇总。随访的平均持续时间和研究药剂施用的次数在治疗组之间是同等的。

[1384]

表 45: 到第 24 周时治疗突发不良事件的总体汇总; 安全性分析集 (研究 CNTO1959PSA3001)

		古塞库单抗		
	安慰剂	100mg q8w	100mg q4w	联合
分析集: 安全性分析集	126	127	128	255
随访平均持续时间 (周)	23.7	23.9	23.9	23.9
研究药剂施用的平均次数	5.8	5.9	5.9	5.9
安慰剂施用的平均次数	5.8	2.0	0.0	1.0
古塞库单抗施用的平均次数	0.0	4.0	5.9	4.9
出现 1 次或多次不良事件的受试者	75 (59.5%)	68 (53.5%)	71 (55.5%)	139 (54.5%)
出现 1 次或多次严重不良事件的受试者	5 (4.0%)	4 (3.1%)	0	4 (1.6%)
出现导致中断研究药剂的 1 次或多次不良事件的受试者	3 (2.4%)	3 (2.4%)	1 (0.8%)	4 (1.6%)
出现 1 次或多次严重强度的不良事件的受试者	3 (2.4%)	2 (1.6%)	0	2 (0.8%)
发生 1 次或多次感染的受试者	32 (25.4%)	33 (26.0%)	31 (24.2%)	64 (25.1%)
发生 1 次或多次严重感染的受试者	2 (1.6%)	0	0	0
发生 1 个或多个注射部位反应的受试者	0	2 (1.6%)	1 (0.8%)	3 (1.2%)
发生 1 个或多个恶性肿瘤事件的受试者	0	1 (0.8%)	0	1 (0.4%)
发生 1 次或多次机会性感染的受试者	0	0	0	0
发生 1 个或多个导致死亡的事件的受试者	1 (0.8%)	0	0	0

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

[1385] [TSFAE01.RTF][CNTO1959\PSA3001\DBR_WEEK_24\RE_WEEK_24\PROD\TSFAE01.SAS]

[1386] 15MAY2019,16:14

[1387] 到第24周经历AE的受试者的比例在治疗组之间通常是同等的:古塞库单抗100mg q4w组中为55.5%,古塞库单抗100mg q8w组中为53.5%,且安慰剂组中为59.5%。

[1388] 报告的AE最频繁的SOC是干扰和侵染(在古塞库单抗100mg q4w组中为22.7%,在古塞库单抗100mg q8w组中为26.8%,并且在安慰剂组中为25.4%),接着是肌肉骨骼和结缔组织病症(在古塞库单抗100mg q4w组中为17.2%,在古塞库单抗100mg q8w组中为14.2%,并且在安慰剂组中为19.0%)。

[1389] 表46中呈现了到第24周任何治疗组中频率≥5%的最常见的PT。报告的最常见的AE是鼻咽炎(在古塞库单抗100mg q4w组中为5.5%,在古塞库单抗100mg q8w组中为12.6%,并且在安慰剂组中为6.3%),接着是上呼吸道感染(在古塞库单抗100mg q4w组中

为8.6%,在古塞库单抗100mg q8w组中为5.5%,并且在安慰剂组中为6.3%)。在附件TSFAE10中提供了到第24周在任何治疗组中频率≥1%的常见PT。总的来说,转氨酶增加被报告为AE,在用古塞库单抗治疗的受试者中比在用安慰剂治疗的受试者中更频繁,但是在这些AE中没有观察到剂量相关趋势。

[1390]

表 46: 根据 MedDRA 系统器官类和首选术语，到第 24 周任何治疗组中具有至少 5%频率的治疗突发不良事件（不包括严重不良事件）的受试者的数量；安全性分析集（研究 CNTO1959PSA3001）

		古塞库单抗		
	安慰剂	100mg q8w	100mg q4w	联合
分析集：安全性分析集	126	127	128	255
随访平均持续时间（周）	23.7	23.9	23.9	23.9
研究药剂施用的平均次数	5.8	5.9	5.9	5.9
出现 1 次或多次不良事件（不包括严重事件）的受试者	75 (59.5%)	67 (52.8%)	71 (55.5%)	138 (54.1%)
MedDRA 系统-器官类/首选术语				
感染和侵染	32 (25.4%)	34 (26.8%)	29 (22.7%)	63 (24.7%)
鼻咽炎	8 (6.3%)	16 (12.6%)	7 (5.5%)	23 (9.0%)
上呼吸道感染	8 (6.3%)	7 (5.5%)	11 (8.6%)	18 (7.1%)
调查	7 (5.6%)	15 (11.8%)	9 (7.0%)	24 (9.4%)
丙氨酸转氨酶增加	3 (2.4%)	8 (6.3%)	5 (3.9%)	13 (5.1%)

[1391]

表 46: 根据 MedDRA 系统器官类和首选术语，到第 24 周任何治疗组中具有至少 5%频率的治疗突发不良事件（不包括严重不良事件）的受试者的数量；安全性分析集（研究 CNTO1959PSA3001）

	古塞库单抗			
	安慰剂	100mg q8w	100mg q4w	联合
天冬氨酸转氨酶增加	3 (2.4%)	9 (7.1%)	3 (2.3%)	12 (4.7%)

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

[1392] [TSFAE11.RTF][CNTO1959\PSA3001\DBR_WEEK_24\RE_WEEK_24\PROD\TSFAE11.SAS]

[1393] 19APR2019,14:25

[1394] 实施例3.在生物原初的银屑病关节炎患者和先前用生物抗TNFα药剂治疗的患者中在针对临床应答(ACR20)调整后古塞库单抗展示出PROMIS-29改善和对疲劳的独立治疗效果。

[1395] 患者报告的结果测量信息系统-29-PROMIS-29(PROMIS-29)

[1396] 第24周时的PROMIS-29:银屑病关节炎(PsA)患者经历广泛的全身症状,包括疼痛、疲劳、抑郁、睡眠障碍、身体机能差和社会参与减少。PROMC-29(患者报告的结果测量信息系统-29)是一种经验证的通用健康工具,用于评估GUS对PsA患者症状的治疗效果。PROMIS-29由7个领域(抑郁、焦虑、身体机能、疼痛干扰、疲劳、睡眠障碍和社会参与)和疼痛强度0-10数字评定量表(NRS)组成。将每个结构域的原始评分转化为平均值为50(一般人群平均值)且标准偏差(SD)为10的标准化T评分。PROMC评分越高代表越多的概念被测量。≥5分改善(T

评分的1/2SD)被定义为临床上有意义的。在基线时,身体机能、社会参与、睡眠障碍、疼痛和疲劳的平均PROMIS-29T评分比一般美国人群更差。在第24周时,与PBO相比,GUS q8W治疗的患者在所有PROMO-29领域都实现了相对于基线的更大改善(p<0.05)(表47和图19)。除了焦虑和睡眠障碍外,在GUS q4W组中结果一致。与PBO相比,更多接受GUS的患者实现临床上有意义的改善,除了GUS q4W组中在数值上得到改善的抑郁和焦虑之外(图6)。p值基于Cochran-Mantel-Hanszel检验,其通过csDMARD的基线使用(是,否)和对抗TNFα药剂的先前暴露(是/否)进行分层。在第24周时,与PBO相比,用GUS治疗的活动性PsA患者实现了临床上有意义的症状减轻以及身体机能和社会参与的改善(图20)。

[1397]

表47.PROMIS-29领域T评分最小二乘(LS)均值相对于基线的变化			
	最小二乘均值相对于基线的变化		
	PBO	GUS q8W	GUS q4W
焦虑	-1.37	-3.23*	-2.92
抑郁症	-0.85	-3.4**	-2.67*
疲劳	-1.86	-4.79**	-5.08**
疼痛干扰	-2.30	-5.49**	-5.69**
身体机能	1.34	3.89**	5.05**
睡眠障碍	-1.17	-3.48**	-2.46
社会参与	1.45	4.90**	4.52**
疼痛强度	-0.56	-1.98**	-2.32**
相对于安慰剂的标称p值: *<0.05, **<0.01			

[1398] FACIT-疲劳

[1399] 患者报告的结果(PRO)FACIT-疲劳,其已经在临床试验中证明了内容效度和强烈的心理测量学特性,用于评价GUS对上述研究中使用的患者的疲劳的影响。

[1400] 方法DISC 1和DISC 2招募尽管有非生物DMARDS和/或NSAIDS但仍患有活动性PsA的患者,除了DISC 1中已接受1-2TNFi的患者中的~30%外,大部分患者是生物原初的。以盲法方式将患者随机分配(1:1:1)在第0周和第4周接受皮下GUS100mg,然后每(q)8W,接受GUS100mg q4W,或接受匹配的PBO。允许用选择的非生物DMARDS、口服皮质类固醇和NSAID伴随治疗。FACIT-疲劳是评估疲劳及其在过去七天内对日常活动和功能的影响的13项PRO工具,总评分范围为0至52,评分越高表示疲劳越少。≥4分的变化被鉴定为临床上有意义(Cella等人Journal of Patient-Reported Outcomes.2019;3:30)。使用MMRM分析FACIT-疲劳相对于基线的变化(图19)。使用介导分析评估治疗对FACIT-疲劳的效应与对ACR20的效应的独立性(Valeri等人Psychologic Meth.2013;18:137)(表48)以估计由ACR20应答介导的天然直接效应(NDE)和天然间接效应(NIE)。

[1401] 结果:在DISC 1和2的基线处,平均FACIT-疲劳评分(SD)分别为30.4(10.4)和29.7(9.7),指示中度至重度疲劳。在DISCOVER 1和2试验中,早在第8周时,与PBO相比,用GUS治疗导致FACIT-疲劳评分的显著改善(图21A-图21B)。与35%-46%的PBO患者相比,54%-63%的GUS患者在FACIT-疲劳方面实现了临床上有意义的改善(≥4分)(P≤0.003)。介导分析揭示,在针对ACR20应答调整后对疲劳的独立治疗效应(天然直接效应[NDE],表26)在q8W GUS给药组中为12%-36%并且在q4W GUS给药组中为69%-70%(图21)。

[1402] 表48.在第24周ACR 20应答对FACIT-疲劳评分相对于基线的变化的效应的介导分

析

[1403]

	效应	GUS 100mg q8W 对比 PBO 估计（95% CI）	GUS 100mg q4W 对比 PBO 估计（95% CI）
DISC 1	NDE	0.36（-1.7，2.4）	2.60（0.6，4.5）*
	NIE	2.75（1.4，4.3）*	1.20（0.3，2.3）*
	总效应	3.12（1.0，5.2）*	3.79（1.9，5.4）*
	非依赖性比例	11.7%	68.5%
	介导比例	88.3%	31.5%
DISC 2	NDE	1.44（-0.1，3.0）	2.49（1.0，4.1）*
	NIE	2.53（1.6，3.6）*	1.09（0.4，1.9）*
	总效应	3.97（2.4，5.5）*	3.58（2.1，5.0）*
	非依赖性比例	36.3%	69.7%
	介导比例	63.7%	30.3%

*对比安慰剂，P<0.02
NDE=天然直接效应（对 FACIT-F 的效应超过对 ACR20 的效应），NIE=天然间接效应（对由 ACR20 介导的 FACIT-F 的效应）
介导分析使用线性回归和逻辑回归模型与自举法

[1404] 结论:在2项3期试验中,与PBO相比,用GUS治疗患有活动性PsA的患者导致疲劳的显著改善,包括对FACIT-疲劳的实质性效应,其独立与对ACR 20的效应,特别是对于q4W给药组。

[1405] 实施例4.对于活动性银屑病关节炎用古塞库单抗对IL-23的特异性抑制:对生物原初的或经历TNFα抑制剂的患者的3期、随机化、双盲、安慰剂对照研究的一年结果(CNTO1959PSA3002)。

[1406] 虽然第24周分析的目的是在治疗组之间进行比较(即,古塞库单抗与安慰剂),第52周研究的焦点是呈现从第24周至第52周关于功效维持的数据(功效数据的最后计划评估),其关于改善关节和皮肤体征和症状、身体机能和健康相关的生活质量。该研究还汇总了从第0周首次施用研究药剂到第60周(研究结束)的累积安全性发现。第52周分析人群包括在第24周仍保持研究治疗的所有随机化患者。

[1407] 第52周分析不是安慰剂或活性对照的,因为所有安慰剂治疗的患者在第24周交叉接受Q4w治疗。因此,对于不受控制的时期(第24-52周)不能执行正式的统计检验,并且仅提供描述性统计资料。这些数据是基于“如所观察到的”人群,并且仅是描述性的,没有进行正式的统计检验。

[1408] 方法

[1409] 该研究涉及超过48周治疗的381名患者,包括经历TNF的患者(31%)。尽管有标准疗法但仍患有活动性PsA的成人(≥3个肿胀关节+≥3压痛关节;CRP≥0.3mg/dL)合格。大约30%的患者先前可接受≤2TNFi。将患者以1:1:1随机分配,通过第0周DMARD[Y/N]和先前TNFi(Y/N)使用进行分层,接受GUS100mg Q4W;第0周、第4周和Q8W接受GUS 100mg;或接受PBO。在第24周,PBO患者交叉接受GUS100mg Q4W(PBO→Q4W)。第48周标记研究药剂的最后剂量。示出了在第52周时的ACR应答率,其基于针对缺失数据的无应答者插补(NRI)并且如第24周时仍保持研究药剂的患者中所观察到的。示出了其他终点的观察数据。报告了到第60

周的AE。

[1410] 结果

[1411] 362/381名(95%)随机患者在第24周继续研究药剂(125Q4W、123Q8W、114PBO→Q4W),347/381名(91%)患者完成治疗并且343/381名(90%)完成研究。NRI ACR20应答率在第52周维持(Q4W 73%,Q8W60%;图22A-图22B)。对于更严格的ACR50/70标准,看到类似的应答模式(图23A-图23B、图24A-图24B)。总体(图25A-图25B、图26A-图26B、图27A-图27B)以及有(图25A、图26A、图27A)和没有(图25B、图26B、图27B)先前使用TNFi的患者中观察到的ACR应答也在第52周维持。其他临床结果的改善也在第52周维持(图28-图34),并且对于第24周PBO→Q4W交叉的患者而言应答通常到第52周与其他GUS治疗的患者一致(表49)。到第24周,4名(2%)GUS治疗的患者和5名(4%)PBO治疗的患者具有严重AE;没有GUS治疗的患者和2名(2%)PBO治疗的患者具有严重感染。到第60周,在所有369名GUS治疗的患者中的4%和1%患者分别发生严重AE和严重感染;没有GUS治疗的患者死亡或具有IBD、机会性感染/活动性TB或过敏/血清病样反应。

[1412] 表49

[1413]

观察到的功效[1]	GUS Q4W		GUS Q8W		PBO(第O-24周)®Q4W(第24-52周)	
除非另有说明,否则数据是%。	W24	W52	W24	W52	W24	W52
在W0的趾炎,n	37	37	49	44	47	43
消退	64.9	78.4	67.3	79.5	61.7	81.4
在W0的肌腱端炎,n	71	70	71	64	71	63
消退	49.3	62.9	40.8	56.3	31.0	69.8
在W0时≥3% BSA银屑病,IGA≥2,n	88	88	81	75	68	66
IGA 0/1+降低≥2级	76.1	83.0	58.0	69.3	17.6	81.5[2]
PASI75	87.5	94.3	76.5	80.0	20.6	84.8
PASI90	63.6	76.1	50.6	66.7	13.2	72.7
PASI100	45.5	64.8	25.9	48.0	7.4	62.1
HAQ-DI	125	124	123	114	114	104
平均值变化	-0.4	-0.5	-0.3	-0.4	-0.1	-0.4
SF-36评分,n(平均值变化)	124	124	123	114	114	104
身体组成部分-PCS	6.6	8.5	6.5	7.3	2.7	6.9
心理组成部分-MCS	3.8	4.9	3.0	5.1	1.8	4.2
MDA,n	125	124	123	112	114	103
MDA应答	31.2	40.3	23.6	33.9	12.3	31.1
VLDA,n	125	124	123	114	113	104
VLDA应答	9.6	16.9	4.1	12.3	1.8	14.4

[1414] [1]在W24时随机患者

[1415] 仍保持研究药剂的随

[1416] 机化患者;[2]n=65

[1417] 如上所示,两种剂量的古塞库单抗(Q4w和Q8w)在超过第24周至第52周的所有临床

终点中维持或显示出数值改善。数据还显示,两种剂量的古塞库单抗到第52周都是安全且良好耐受的。在该银屑病关节炎患者人群中到第52周,古塞库单抗的安全特性通常与在银屑病适应症中所展示的一致。与第24周的初级分析类似,52周分析表明在Q8w和Q4w给药方案之间在功效领域(关节、肌腱端炎、趾炎、身体机能或QOL)中没有总体剂量应答。在q4w和q8w剂量方案之间具有皮肤应答的受试者的比例存在数值差异(即,IGA应答在q4w中为83%并且在q8w中为69%。该差异小于在第24周分析中看到的差异(即,IGA应答在q4w中为75.3%并且在q8w中为57.3%)。

[1418] 第24周到第52周的安全性

[1419] GUS100mg q4w和q8w剂量方案到研究结束是安全且良好耐受的(表50)。在该银屑病关节炎患者人群中到研究结束,GUS的安全特性通常与在银屑病适应症中所展示的一致。

[1420] 表50.到研究结束时治疗突发的不良事件的总体汇总

[1421]

	到研究结束的报告周期				
	GUS 100mg q8w	古塞库单抗 100mg q4w	PBO→GUS 100mg q4w	古塞库单抗 100mg q4w 组合	所有 GUS 组合
分析集:安全性分析集	127	128	114	242	369
随访平均持续时间(周)	58.3	59.5	35.3	48.1	51.6
研究药剂施用的平均次数	12.4	12.7	6.8	9.9	10.8
AE	87 (68.5%)	89 (69.5%)	55 (48.2%)	144 (59.5%)	231 (62.6%)
SAE	8 (6.3%)	4 (3.1%)	4 (3.5%)	8 (3.3%)	16 (4.3%)
导致中断治疗的 AE	5 (3.9%)	1 (0.8%)	3 (2.6%)	4 (1.7%)	9 (2.4%)
具有严重强度的 AE	5 (3.9%)	4 (3.1%)	1 (0.9%)	5 (2.1%)	10 (2.7%)
感染	54 (42.5%)	49 (38.3%)	30 (26.3%)	79 (32.6%)	133 (36.0%)
严重感染	2 (1.6%)	0	2 (1.8%)	2 (0.8%)	4 (1.1%)

[1422]

注射部位反应	2（1.6%）	4（3.1%）	2（1.8%）	6（2.5%）	8（2.2%）
自杀意念-1级	2（1.6%）	1（0.8%）	1（0.9%）	2（0.8%）	4（1.1%）
MACE	0	0	0	0	0
死亡	0	0	0	0	0
恶性肿瘤事件	1（0.8%）	0	1（0.9%）	1（0.4%）	2（0.5%）

[1423] 结论

[1424] 该数据显示对体征和症状的显著影响,该影响在生物原初和经历抗TNF的患者中到第52周得以维持和进一步改善,证实了在第24周看到的稳健和持续的功效和安全性。

[1425] 第52周的结果证明了从先前报告的第24周结果的持续改善,提供了应答的持久性是IL-23抑制疗法的重要特征的附加证据。两种剂量方案在暴露1年对关节和皮肤银屑病的体征和症状、身体机能、肌腱端炎、趾炎以及与健康相关的生活质量(包括对是经历TNF的患者的患者)的功效方面显示出高度临床上有意义的改善。古塞库单抗100mg Q4W和Q8W剂量方案到第52周是安全且良好耐受的。

[1426] 实施例5.对于活动性银屑病关节炎用古塞库单抗对IL-23的特异性抑制:对生物原初的或经历TNFα抑制剂的患者的3期、随机化、双盲、安慰剂对照研究的两年结果(CNTO1959PSA3002)。

[1427] 该第112周(研究结束)分析的焦点是呈现关于从第52周到第100周的功效维持的数据(数据资料的最后计划评估),关于在PsA的体征和症状、身体机能、健康相关的生活质量和结构损伤进展的抑制方面的改善。该研究还汇总了从第0周首次施用研究药剂到第112周的累积安全性发现。第112周分析人群包括在第52周仍保持研究治疗的所有随机化患者。利用这些数据,古塞库单抗是唯一的IL23抑制剂,有关于影像学进展的积极3期数据和长期的2年数据。

[1428] 由于超过第24周缺乏对照组臂,所有分析仅是描述性统计资料并且基于观察到的数据。

[1429] 方法

[1430] 关于功效的分析集,用于所有临床功效终点的全分析集3(第52周-第100周)包括在第52周仍保持研究治疗的所有随机化受试者(N=687)。在功效分析中,根据他们所分配的随机治疗组分析受试者,而不管他们实际接受的治疗如何。类似地定义用于影像学终点的结构损伤的全分析集3(读取活动3)(N=687)。

[1431] 关于安全性分析集(第0周-第112周),该分析集包括接受至少1个(完全或部分)剂量的研究药剂的所有受试者(N=739)。在安全性分析中,根据他们所接受的治疗来分析受试者,而不管他们随机分配的治疗如何。从安慰剂交叉到古塞库单抗100mg q4w的受试者被分析为从第一剂古塞库单抗施用开始接受古塞库单抗,并且在第一剂古塞库单抗之前它们的安全性数据被捕获在安慰剂组下。

[1432] 结果

[1433] 受试者和治疗信息

[1434] 在第0周,在13个国家或地区(马来西亚、中国台湾、保加利亚、捷克共和国、爱沙尼亚、拉脱维亚、立陶宛、波兰、俄罗斯、西班牙、土耳其、乌克兰和美国)的119个地点随机分配总共741名受试者,并且739名受试者接受至少一剂研究药剂(在古塞库单抗100mg q4w、q8w和安慰剂组中分别为245名、248名和246名);第24周或以上712名受试者继续并接受研究治疗,在古塞库单抗100mg q4w中、q8w中和交叉为古塞库单抗100mg q4w的安慰剂组中分别包括234名、240名和238名;第52周或以上687名受试者继续接受研究治疗,包括古塞库单抗100mg q4w组中的227名、古塞库单抗100mg q8w组中的232名以及交叉为古塞库单抗100mg q4w的安慰剂组中的228名。

[1435] 总的来说,739名随机分配和治疗的受试者中的87名(11.8%)受试者在第100周之前中断研究药剂,并且652名(88.2%)受试者在第100周完成研究治疗。中断研究药剂的最常见原因是不良事件,由33名(4.5%)受试者报告。在第52周或以上继续接受治疗的687名受试者中,35名(5.1%)受试者在第100周研究药剂施用之前中断研究药剂,即,在古塞库单抗100mg q4w、q8w和交叉为古塞库单抗100mg q4w的安慰剂组中分别为3.5%(8/227)、3.9%(9/232)和7.9%(18/228)的受试者。在第52周后中断研究药剂的最常见原因是2.2%(15/687)的受试者报告的不良事件,即,在古塞库单抗100mg q4w、q8w和交叉为古塞库单抗100mg q4w的安慰剂组中分别为1.3%(3/227)、2.2%(5/232)和3.1%(7/228)的受试者。

[1436] 功效

[1437] 临床功效终点:

[1438] 通过从第52周至第100周访视来分析临床功效终点,包括关于关节和皮肤体征和症状、身体机能、肌腱端炎、趾炎和健康相关的生活质量的终点。在应答终点的所有图中,显示的置信区间基于Wald统计资料。

[1439] ACR 20/50/70应答:

[1440] 在第52周后,在第68周、第76周、第84周和第100周收集ACR应答数据。在图35A-图35C中绘制了从第52周至第100周随时间推移实现ACR 20、50和70应答的受试者的比例。

[1441] 在古塞库单抗100mg q4w和q8w组中,从第52周至第100周,改善维持并且ACR 20、ACR 50和ACR 70应答率在数值上进一步增加。从第52周至第100周,在q4w组中观察到的ACR 20、50、70应答率分别为77.0%(174/226)至84.9%(186/219)、49.6%(112/226)至62.3%(137/220)和28.3%(64/226)至38.6%(85/220),并且在q8w组中分别为78.9%(183/232)至82.1%(183/223)、50.9%(118/232)至60.7%(136/224)和29.7%(69/232)至39.3%(88/224)。在所有ACR组成部分中改善也维持到第100周。

[1442] 在安慰剂→古塞库单抗100mg q4w组中,从第52周至第100周,改善也维持并且ACR 20、ACR 50和ACR 70应答率也在数值上进一步增加。从第52周至第100周,观察到的ACR 20、ACR 50和ACR 70应答率分别为68.7%(156/227)至79.2%(168/212)、44.3%(101/228)至55.2%(117/212)和19.5%(44/226)至34.3%(73/213)。在所有ACR组成部分中也观察到改善直到第100周。

[1443] HAQ-DI评分(相对于基线的变化):

[1444] 在第52周后,在第68周、第76周、第84周和第100周收集HAQ-DI数据。在图36中绘制了从第52周至第100周随时间推移相对于基线的平均HAQ-DI评分变化。

[1445] 在古塞库单抗100mg q4w和q8w组中,HAQ-DI评分持续降低(改善)并且从第52周至第100周良好维持。从第52周至第100周,HAQ-DI评分相对于基线的平均变化(SD)在q4w组中为-0.51(0.583)至-0.60(0.569)并且在q8w组中为-0.48(0.562)至-0.59(0.582)。

[1446] 在安慰剂→古塞库单抗100mg q4w组中,HAQ-DI评分也持续降低(改善)并且从第52周至第100周良好维持。从第52周至第100周,HAQ-DI评分相对于基线的平均变化(SD)为-0.39(0.583)至-0.54(0.567)。

[1447] 在基线时具有≥3% BSA银屑病累及且IGA评分≥2的受试者中的银屑病IGA/PASI 90应答:

[1448] 在第52周后,在第76周和第100周收集IGA和PASI应答数据。在图37A和图37B中绘制了从第52周至第100周实现IGA应答或PASI 90应答的受试者的比例。

[1449] 在古塞库单抗100mg q4w和q8w组中,从第52周至第100周,IGA和PASI 90应答率均维持。从第52周至第100周,在q4w组中观察到的IGA和PASI 90应答率分别为84.4%(146/173)至82.4%(140/170)和81.5%(141/173)至80.0%(136/170),并且在q8w组中分别为76.9%(130/169)至76.4%(126/165)和76.9%(130/169)至75.0%(123/164)。

[1450] 在安慰剂→古塞库单抗100mg q4w组中,从第52周至第100周IGA和PASI 90应答率也维持。从第52周至第100周,观察到的IGA和PASI 90应答率分别为84.2%(144/171)至88.1%(141/160)和76.6%(131/171)至87.5%(140/160)。

[1451] 在基线时患有肌腱端炎的受试者中的肌腱端炎消退和变化:

[1452] 第52周后,在第76周和第100周评估基于利兹肌腱端炎指数(LEI)的肌腱端炎。在图38A和图38B中绘制了从第52周至第100周随时间推移实现消退的受试者的比例和肌腱端炎评分(基于LEI)相对于基线的变化。

[1453] 在古塞库单抗100mg q4w和q8w组中,从第52周至第100周,LEI消退率在q4w组中维持在61.0%(97/159)至67.7%(105/155)并且在q8w组中维持在66.0%(97/147)至77.5%(110/142)。平均LEI评分持续相对于基线降低,并且从第52周至第100周维持。从第52周至第100周,LEI评分相对于基线的平均变化(SD)在q4w组中为-2.08(1.721)至-2.22(1.802)并且在q8w组中为-1.90(1.658)至-2.15(1.652)。

[1454] 在安慰剂→古塞库单抗100mg q4w组中,从第52周至第100周LEI消退率也维持在67.3%(111/165)至75.2%(115/153)。LEI评分相对于基线的平均变化(SD)在第52周为-2.09(1.594)并且在第100周为-2.38(1.697)。

[1455] 在基线时患有趾炎的受试者中的趾炎消退:

[1456] 在第52周后,在第76周和第100周对趾炎进行评估。在图39A和图39B中绘制了从第52周至第100周随时间推移,实现趾炎消退的受试者的比例和趾炎评分相对于基线的变化。

[1457] 在古塞库单抗100mg q4w和q8w组中,从第52周至第100周,趾炎消退率在q4w组中维持在80.7%(88/109)至82.9%(87/105)并且在q8w组中维持在81.7%(85/104)至91.1%(92/101)。从第52周至第100周,趾炎评分相对于基线的平均变化(SD)在q4w组中为-7.43(8.659)至-7.90(9.138)并且在q8w组中为-7.29(9.783)至-7.94(10.118)。

[1458] 在安慰剂→古塞库单抗100mg q4w组中,从第52周至第100周趾炎消退率也维持在78.3%(72/92)至83.7%(72/86)。趾炎评分相对于基线的平均变化(SD)在第52周为-7.45(9.221)并且在第100周为-8.07(9.629)。

[1459] SF-36MCS/PCS评分(相对于基线的变化):

[1460] 在第52周后,在第76周和第100周收集SF-36数据。在图40A和图40B中绘制了从第52周至第100周随时间推移,SF-36MCS和PCS评分相对于基线的变化。

[1461] 在古塞库单抗100mg q4w和q8w组中,SF-36PCS的改善从第52周至第100周持续。从第52周至第100周,SF-36PCS评分相对于基线的平均变化(SD)在q4w组中为9.02(8.626)至10.56(8.745)并且在q8w组中为9.44(8.285)至11.28(9.275)。SF-36MCS的改善通常从第52周至第100周维持。从第52周至第100周,SF-36MCS评分相对于基线的平均变化(SD)在q4w组中为4.13(9.137)至4.94(9.593)并且在q8w组中为4.54(9.785)至4.72(9.901)。

[1462] 在安慰剂→古塞库单抗100mg q4w组中,SF-36PCS的改善也从第52周至第100周持续。SF-36PCS评分相对于基线的平均变化(SD)在第52周为8.17(8.219)并且在第100周为10.51(8.682)。SF-36MCS的改善通常从第52周至第100周维持。SF-36MCS评分相对于基线的平均变化(SD)在第52周为4.38(10.940)并且在第100周为4.61(11.253)。

[1463] 影像学终点

[1464] 在该第112周TLR中对影像学终点的分析基于来自阅读活动3的数据,其包括在第52周至第100周后拍摄至少一个影像学图像的那些受试者。在该阅读活动中,受试者的所有影像学图像(包括在基线、第24周、第52周、第100周和/或研究治疗或研究参与的早期中断时的图像)由对受试者身份和图像的时间顺序不知情的2个初级读者中的每个读者一起独立地阅读。分析基于对观察到的数据的结构损伤的全分析集3(N=687),没有对缺失数据进行插补。在应答终点的所有图中,显示的置信区间基于Wald统计资料进行计算。

[1465] 从第52周至第100周与从基线至第52周对结构损伤进展的抑制

[1466] 修正的vdH-S评分、侵蚀(ERN)评分和JSN评分的变化:

[1467] 对于古塞库单抗100mg q4w和q8w组在图41A-图41C中绘制了这些评分从第52周至第100周与从基线至第52周的平均变化。值得注意的是,该图中不包括安慰剂→古塞库单抗100mg q4w组,因为交叉发生在第24周。

[1468] 在古塞库单抗100mg q4w和q8w组中,从第52周至第100周通常维持对影像学进展的抑制。从基线至第52周和从第52周至第100周修正的vdH-S评分的平均变化(SD)在q4w组中为1.06(4.464)和0.75(4.021)并且在q8w组中为0.99(2.980)和0.46(2.419)。相似的结果也见于侵蚀评分和JSN评分。从基线至第52周和从第52周至第100周侵蚀评分的平均变化(SD)在q4w组中为0.63(2.972)和0.45(2.900)并且在q8w组中为0.71(2.362)和0.26(1.751)。从基线至第52周和从第52周至第100周JSN评分的平均变化(SD)在q4w组中为0.43(1.917)和0.30(1.319)并且在q8w组中为0.28(0.944)和0.20(0.917)。

[1469] 在安慰剂→古塞库单抗100mg q4w组中,修正vdH-S评分的平均变化(SD)从基线到第24周(当接受安慰剂时)为1.12(3.804)(n=215),从第24周到第52周(当接受古塞库单抗100mg q4w时)为0.34(2.786)(n=213),并且从第52周到第100周(当接受古塞库单抗100mg q4w时)为0.13(3.742)(n=202),指示与接受安慰剂时的前24周相比,接受古塞库单抗后1.5年的影像学进展少得多。对于从基线到第24周、从第24周至第52周和从第52周至第100周的变化,在侵蚀评分(0.73[2.203,n=215]、0.25[1.845,n=213]和0.09[1.978,n=202])和JSN评分(0.39[1.717,n=215]、0.09[1.113,n=213]和0.04[1.904,n=202])中看到类似的效果。

[1470] 在修正的vdH-S评分、侵蚀评分和JSN评分(变化≤0、0.5,最小可检测变化[SDC])中没有放射学进展的受试者的比例:

[1471] 对于古塞库单抗100mg q4w和q8w组,在图42中绘制了从第52周至第100周与从基线至第52周没有影像学进展(定义为评分变化≤0、≤0.5或≤SDC)的受试者的比例。值得注意的是,该图中不包括安慰剂→古塞库单抗100mg q4w组,因为交叉发生在第24周。

[1472] 在古塞库单抗100mg q4w和q8w组中,从基线至第52周观察到的修正的vdH-S评分、侵蚀评分和JSN评分中没有影像学进展的受试者的比例从第52周至第100周维持。从基线到第52周和从第52周到第100周,评分变化≤0、≤0.5和≤SDC的受试者的比例在q4w组中分别为64.3%/66.8%、75.1%/82.5%和90.0%/89.1%(修正的vdH-S评分),67.4%/73.5%、77.4%/86.7%和90.5%/90.5%(侵蚀评分),以及74.2%/79.1%、85.1%/87.7%和88.2%/92.4%(JSN评分),并且在q8w组中分别为54.4%/68.5%、65.4%/78.2%和88.2%/89.4%(修正的vdH-S评分),61.0%/72.2%、71.5%/81.9%和87.7%/90.3%(侵蚀评分),以及72.4%/77.3%、84.2%/88.4%和89.5%/93.1%(JSN评分)。

[1473] 在安慰剂→古塞库单抗100mg q4w组中,从基线至第24周(当接受安慰剂时)、从第24周至第52周(当接受古塞库单抗100mg q4w时)和从第52周至第100周(当接受古塞库单抗100mg q4w时),没有影像学进展的受试者的比例对于修正的vdH-S评分而言为55.8%/71.8%/75.7%(变化≤0)、71.2%/81.7%/82.7%(变化≤0.5)和88.4%/92.0%/93.1%(变化≤SDC),对于侵蚀评分为60.5%/74.2%/80.2%(变化≤0)、75.3%/84.5%/87.1%(变化≤0.5)和87.0%/91.1%/94.1%(变化≤SDC),并且对于JSN评分为81.4%/82.6%/83.7%(变化≤0)、87.4%/93.4%/90.6%(变化≤0.5)和90.2%/93.4%/93.1%(变化≤SDC)。与从基线到第24周的时期相比,从第24周至第100周没有影像学进展的受试者的比例在数值上增加。

[1474] 修正的vdH-S评分变化的概率图:

[1475] 图43A和图43B中提供了古塞库单抗100mg q4w和q8w组从第52周至第100周与从基线至第52周的修正的vdH-S评分变化的概率图。概率图示出了受试者的经验累积百分比(水平轴;从左到右),其修正的vdH-S评分变化≤变化截断值(纵轴;从低到高)。概率图显示在古塞库单抗100mg q4w和q8w组中,第二年的影像学进展在第二年比第一年慢。

[1476] 从基线到第100周的结构损伤进展的抑制

[1477] 修正的vdH-S评分、侵蚀评分和JSN评分从基线到第100周的变化:

[1478] 在图44A-图44C中绘制了这些评分从基线访视到第100周的变化。古塞库单抗100mg q4w、q8w和安慰剂→古塞库单抗100mg q4w组在第100周相对于基线的平均变化(SD)分别为1.68(7.018)、1.50(4.393)和1.49(6.859)(修正的vdH-S评分),1.02(4.676)、1.01(3.355)和1.01(4.034)(侵蚀评分),以及0.66(2.722)、0.50(1.387)和0.49(2.984)(JSN评分)。

[1479] 修正的vdH-S评分、侵蚀评分和JSN评分(变化≤0、0.5、SDC)在第100周相对于基线没有影像学进展的受试者的比例:

[1480] 在图45中绘制了在第100周相对于基线没有影像学进展(定义为评分变化≤0、≤0.5或≤SDC)的受试者的比例。到第100周,在古塞库单抗100mg q4w、q8w和安慰剂→古塞库单抗100mg q4w组中,相对于基线没有影像学进展(定义为评分变化≤0、≤0.5和≤SDC)的

受试者的比例在修正的vdH-S评分、侵蚀评分和JSN评分方面是相似的。在三个治疗组之间没有明显差异。

[1481] 修正的vdH-S评分、侵蚀评分和JSN评分在第100周相对于基线的变化的概率图：

[1482] 在图46A-图46C中提供了古塞库单抗100mg q4w和q8w组在第100周时这些评分相对于基线的变化的概率图。概率图显示了治疗组在第100周时相对于基线的评分变化的经验累积分布。在两个治疗组之间没有明显差异。

[1483] 安全性

[1484] 研究结束时(第112周)的安全分析的主要焦点是比较暴露2年后古塞库单抗100mg q4w和q8w剂量方案的安全特性并检查PsA受试者中古塞库单抗的安全特性与在安慰剂对照期间观察到的安全特性是否有任何变化。表51中汇总了到研究结束的关键安全性事件在示出。

[1485] 该表中的安慰剂对照期包括附加安全随访(在最后剂量施用后长达12周),对于早期中断并且在第24周或第24周后从未接受任何研究药物的那些受试者而言安全随访发生在第24周后。

[1486]

表 51：到研究结束治疗突发不良事件的总体汇总；安全性分析集

	安慰剂对照期[a]				到研究结束				
		古塞库单抗			古塞库单抗				
	安慰剂[b]	100mg q8w	100mg q4w	联合	100mg q8w	100mg q4w	安慰剂→100mg q4w[c]	100mg q4w 组合[c]	所有组合[c]
分析集：安全性分析集	246	248	245	493	248	245	238	483	731
随访平均持续时间（周）	24.4	24.1	24.2	24.1	107.1	106.4	84.2	95.4	99.4
研究药剂施用的平均次数	5.9	5.9	5.9	5.9	24.4	24.2	18.8	21.5	22.5
安慰剂施用的平均次数	5.9	2.0	0.0	1.0	11.2	0.0	0.0	0.0	3.8
古塞库单抗施用的平均次数	0	3.9	5.9	4.9	13.2	24.2	18.8	21.5	18.7
发生 1 个或多个 AE 的受试者	101（41.1%）	114（46.0%）	114（46.5%）	228（46.2%）	178（71.8%）	172（70.2%）	126（52.9%）	298（61.7%）	476（65.1%）
发生 1 个或更多个严重 AE 的受试者	7（2.8%）	3（1.2%）	8（3.3%）	11（2.2%）	22（8.9%）	22（9.0%）	16（6.7%）	38（7.9%）	60（8.2%）
发生导致中断研究药剂的 1 个或多个 AE 的受试者	4（1.6%）	2（0.8%）	7（2.9%）	9（1.8%）	8（3.2%）	13（5.3%）	10（4.2%）	23（4.8%）	31（4.2%）
发生 1 个或多个严重强度的 AE 的受试者	2（0.8%）	1（0.4%）	2（0.8%）	3（0.6%）	9（3.6%）	10（4.1%）	10（4.2%）	20（4.1%）	29（4.0%）
发生 1 次或多次感染的受试者	45（18.3%）	40（16.1%）	49（20.0%）	89（18.1%）	94（37.9%）	82（33.5%）	61（25.6%）	143（29.6%）	237（32.4%）
患有 COVID-19 的受试者	0	0	0	0	0	1（0.4%）	0	1（0.2%）	1（0.1%）

表 51：到研究结束治疗突发不良事件的总体汇总；安全性分析集

	安慰剂对照期[a]				到研究结束				
		古塞库单抗			古塞库单抗				
	安慰剂[b]	100mg q8w	100mg q4w	联合	100mg q8w	100mg q4w	安慰剂→100mg q4w[c]	100mg q4w 组合[c]	所有组合[c]
发生 1 次或多次严重感染的受试者	1（0.4%）	1（0.4%）	3（1.2%）	4（0.8%）	8（3.2%）	5（2.0%）	8（3.4%）	13（2.7%）	21（2.9%）
发生 1 个或多个注射部位反应的受试者	1（0.4%）	3（1.2%）	3（1.2%）	6（1.2%）	8（3.2%）	7（2.9%）	5（2.1%）	12（2.5%）	20（2.7%）
发生 1 个或更多个 MACE（心血管死亡、非致死性心肌梗死和非致死性中风）的受试者	0	0	1（0.4%）	1（0.2%）	0	3（1.2%）	0	3（0.6%）	3（0.4%）
发生 1 个或多个恶性肿瘤事件的受试者	1（0.4%）	1（0.4%）	0	1（0.2%）	1（0.4%）	0	0	0	1（0.1%）
发生 1 次或多次机会性感染的受试者	0	0	0	0	2（0.8%）	0	1（0.4%）	1（0.2%）	3（0.4%）
发生 1 个或多个导致死亡的事件的受试者	0	0	0	0	0	0	1（0.4%）	1（0.2%）	1（0.1%）

注：对于任何给定事件，受试者仅被计数一次，而不管他们实际经历该事件的次数有多少。不良事件使用 MedDRA 版本 23.0 编码

[a]包括在安慰剂对照期到第 24 周期间收集的所有数据。对于所有治疗组中在早期中断研究治疗，在第 24 周之前施用最后一次研究治疗（安慰剂或古塞库单抗）并且第 24 周或第 24 周后未接受任何研究药剂（安慰剂或古塞库单抗）的受试者产生例外，在该周期中包括第 24 周后的附加随访。

[b]对于安慰剂组中在第 24 周或另一时间点接受古塞库单抗的受试者，在该组中仅包括首次施用古塞库单抗之前的数据。在该组中不包括第一次施用古塞库单抗时或之后的数据。

[c]对于安慰剂组中在第 24 周或另一时间点接受古塞库单抗的受试者，在该组中仅包括首次施用古塞库单抗或之后的数据。在该组中不包括首次施用古塞库单抗之前的数据。

[1487]

[1488] [TSFAE01.RTF][CNT01959\PSA3002\DBR_WEEK_112\RE_WEEK_112\PROD\TSFAE01.SAS]

[1489] 04DEC2020,19:23到研究结束,在古塞库单抗治疗的受试者中,考虑到随访的持续时间,不良事件(AE)、严重AE(SAE)、导致中断、感染或严重感染的AE或注射部位应答的频率与安慰剂对照周期中的那些相比,没有不成比例的增加。在古塞库单抗100mg q4w、q8w和安慰剂→古塞库单抗100mg q4w组中的受试者中,分别:

[1490] • 70.2%(172/245)、71.8%(178/248)和52.9%(126/238)具有至少一个AE。

[1491] • 9.0%(n=22)、8.9%(n=22)和6.7%(n=16)具有至少一个严重AE。

[1492] • 5.3%(n=13)、3.2%(n=8)和4.2%(n=10)具有导致研究药剂施用中断的AE。

[1493] • 4.1%(n=10)、3.6%(n=9)和4.2%(n=10)具有至少一个具有严重强度的AE。

[1494] • 33.5%(n=82)、37.9%(n=94)和25.6%(n=61)具有至少一次感染,包括古塞库单抗100mg q4w组中的covid-19肺炎(n=1)。

[1495] • 2.0%(n=5)、3.2%(n=8)和3.4%(n=8)具有至少一次严重感染。

[1496] • 2.9%(n=7)、3.2%(n=8)和2.1%(n=5)具有至少一个注射部位反应。

[1497] • 1.2%(n=3)、0.0%(n=0)和0.0%(n=0)报告了主要急性心血管事件(MACE:心血管死亡、非致死性心肌梗死和非致死性中风),包括古塞库单抗100mg q4w组中的急性心肌梗死(n=1)和古塞库单抗100mg q4w组中的缺血性中风(n=2)。

[1498] • 0.0%(n=0)、0.4%(n=1)和0.0%(n=0)报告了恶性肿瘤:在古塞库单抗100mg q8w组中的原位恶性黑素瘤(n=1)。

[1499] • 未报告过敏或血清病反应。

[1500] • 未报告活动性结核。

[1501] • 0.0%(n=0)、0.8%(n=2)和0.4%(n=1)具有机会性感染,包括古塞库单抗100mg q8w组中的真菌食管炎(n=1)、古塞库单抗100mg q8w组中的散播性带状疱疹(n=1)和安慰剂-古塞库单抗100mg q4w组中的李斯特菌脑膜炎(n=1)。

[1502] • 在安慰剂-古塞库单抗100mg q4w组中1名受试者报告了具有致死结果的事件:道路交通意外(n=1)。

[1503] 最常见的AE系统器官类(SOC)是在古塞库单抗100mg q4w组、古塞库单抗100mg q8w组、安慰剂-古塞库单抗100mg q4w组中31.0%(76/245)、37.1%(92/248)、25.2%(60/238)的受试者中报告的感染和侵染(31.2%)。在至少5%古塞库单抗治疗的受试者中出现的最常见的AE是丙氨酸转氨酶增加(9.7%)、上呼吸道感染(8.5%)、天冬氨酸转氨酶增加(7.7%)、鼻咽炎(7.5%)。

[1504] 在第24周后观察到的自杀意念、自杀行为和无自杀意图的自伤行为与在安慰剂对照期间观察到的那些是同等的。到研究结束这些事件没有不成比例的增加:

[1505] • 没有受试者报告有自杀行为。

[1506] • 没有受试者报告有非自杀性的自伤行为。

[1507] • 0.4%(3/731)的受试者有1级自杀意念(希望死去):在古塞库单抗100mg q4w组中有1名受试者(0.4%),在古塞库单抗100mg q8w组中有2名受试者(0.8%)。

[1508] 第24周后观察到的实验室异常与安慰剂对照期间观察到的实验室异常是同等的。到研究结束实验室异常没有不成比例的增加:

[1509] • 丙氨酸转氨酶(ALT)、天冬氨酸转氨酶(AST)和血胆红素基线后最大CTCAE2级或以上的升高:

[1510] oALT增加:在古塞库单抗100mg q4w组中7.0%(17/243),2级(如果基线正常,则>3.0-5.0×ULN;如果基线异常,则>3.0-5.0×基线)和2.1%(5/243),3级(如果基线正常,则5.0-20.0×ULN;如果基线异常,则>5.0-20.0×基线),在古塞库单抗100mg q8w组中2级2.4%(6/247)和3级1.6%(4/247),以及在安慰剂-古塞库单抗100mg q4w组中2级2.9%(7/238)和3级0.4%(1/238)。

[1511] oAST增加:在古塞库单抗100mg q4w组中2级4.5%(11/243)和3级3.3%(8/243),

在古塞库单抗100mg q8w组中2级3.6％(9/247)和3级1.2％(3/247),以及在安慰剂-古塞库单抗100mg q4w组中2级1.7％(4/238)和3级0.8％(2/238)。

[1512] o胆红素增加:在古塞库单抗100mg q4w组中2级1.6％(4/243),在古塞库单抗100mg q8w组中2级2.8％(7/247),以及在安慰剂-古塞库单抗100mg q4w组中2级0.8％(2/238)。

[1513] •嗜中性粒细胞、白细胞(WBC)和血小板计数基线后最大CTCAE 2级或以上的减少:

[1514] o嗜中性粒细胞计数减少:在古塞库单抗100mg q4w组中2级4.9％(12/243)(<1.5-1.0×109/L)和3级0.8％(2/243)(<1.0-0.5×109/L)和4级0.4％(1/243)(<0.5×109/L),在古塞库单抗100mg q8w组中2级4.5％(11/247)和3级0.8％(2/247),以及安慰剂-古塞库单抗100mg q4w组中2级2.5％(6/238)和3级0.4％(1/238)。

[1515] oWBC计数减少:在古塞库单抗100mg q4w组中2级2.5％(6/243)(<3.0-2.0×109/L),在古塞库单抗100mg q8w组中2级3.2％(8/247),以及在安慰剂-古塞库单抗100mg q4w组中2级1.3％(3/238)。

[1516] o血小板计数减少:在古塞库单抗100mg q4w组中没有,在古塞库单抗100mg q8w组中2级0.4％(1/247)(75.0-50.0×109/L)和3级0.4％(1/247)(50.0-25.0×109/L),并且在安慰剂-古塞库单抗100mg q4w组中没有。

[1517] 结论

[1518] 古塞库单抗100mg q4w和q8w剂量方案到暴露2年维持对关节和皮肤银屑病的体征和症状、身体机能、肌腱端炎和健康相关的生活质量的临床功效。没有观察到明显的剂量应答。

[1519] 在古塞库单抗100mg q4w组中,与基线至第52周相比,从第52周至第100周也维持对影像学进展的抑制。另外,在古塞库单抗100mg q4w和q8w组中,与第一年(从基线至第52周)相比,在第二年(从第52周至第100周)观察到的影像学进展在数值上更小。在第100周,古塞库单抗100mg q4w和q8w组之间的平均修正vdH-S评分相似。

[1520] 古塞库单抗100mg q4w和q8w剂量方案到研究结束是安全且良好耐受的。与古塞库单抗q8w组相比,在古塞库单抗q4w组中观察到肝酶升高的发生率增加。在该银屑病关节炎患者人群中到研究结束,古塞库单抗的安全特性通常与在银屑病适应症中所展示的一致。

[1521] 美国食品药品监督管理局已经在2020年7月13日在美国批准了TREMFYA®(古塞库单抗)用于治疗患有活动性银屑病关节炎(PsA)的成年患者。

[1522] 本发明还包括抗IL-23抗体的药物组合物和产品包装,其中该抗体包含:(i)重链可变区和轻链可变区,该重链可变区包含:SEQ ID NO:1的互补决定区重链1(CDRH1)氨基酸序列;SEQ ID NO:2的CDRH2氨基酸序列;和SEQ ID NO:3的CDRH3氨基酸序列;并且该轻链可变区包含:SEQ ID NO:4的互补决定区轻链1(CDRL1)氨基酸序列;SEQ ID NO:5的CDRL2氨基酸序列;和SEQ ID NO:6的CDRL3氨基酸序列;(ii)SEQ ID NO:7的氨基酸序列的重链可变区和SEQ ID NO:8的氨基酸序列的轻链可变区;或(iii)SEQ ID NO:9的氨基酸序列的重链和SEQ ID NO:10的氨基酸序列的轻链。

[1523] 本领域的技术人员应当理解,在不脱离本发明的广义的发明构思的情况下,可对上述实施方案作出修改。因此,应当理解,本发明不局限于所公开的特定实施方案,但本发

明旨在涵盖在本发明实质和范围内的修改,如本说明书所定义。

[1524] 本发明可结合以下编号的实施方案进行描述:

[1525] 1.抗IL-23抗体用于治疗有需要的受试者的银屑病关节炎的用途,其中每4周一次(q4w)或每8周一次(q8w)向所述受试者皮下施用约50mg至约150mg的所述抗体,并且其中所述抗体包含重链可变区和轻链可变区,所述重链可变区包含SEQ ID NO:1的互补决定区重链1(CDRH1)氨基酸序列、SEQ ID NO:2的CDRH2和SEQ ID NO:3的CDRH3;并且所述轻链可变区包含SEQ ID NO:4的互补决定区轻链1(CDRL1)氨基酸序列、SEQ ID NO:5的CDRL2和SEQ ID NO:6的CDRL3,并且其中所述受试者在所述治疗后实现美国风湿病学会核心组疾病指数的至少20%改善(ACR20),和/或所述治疗抑制或减缓在至少约100周的治疗期间维持的银屑病关节炎的影像学进展。

[1526] 2.根据实施方案1所述的用途,其中所述抗体包含SEQ ID NO:7的氨基酸序列的重链可变区和SEQ ID NO:8的氨基酸序列的轻链可变区。

[1527] 3.根据实施方案1所述的用途,其中所述抗体包含SEQ ID NO:9的重链氨基酸序列和SEQ ID NO:10的轻链氨基酸序列。

[1528] 4.根据实施方案1-3所述的用途,其中所述抗体以每次施用约100mg的剂量施用。

[1529] 5.根据实施方案1-4所述的用途,其中所述ACR20在约100周的治疗期后得以实现并维持。

[1530] 6.根据实施方案1-5所述的用途,其中,在所述治疗之后,所述受试者在约100周的治疗期之后进一步实现并维持通过选自由以下项组成的组的至少一个标准确定的疾病活动性的改善:美国风湿病学会核心组疾病指数的50%改善(ACR50)、美国风湿病学会核心组疾病指数的70%改善(ACR70)、健康评估问卷残疾指数(HAQ-DI)、研究者的整体评估(IGA)、疾病活动性评分28(DAS28)C-反应蛋白(CRP)、肌腱端炎的消退、趾炎的消退、利兹肌腱端炎指数(LEI)、趾炎评估评分、心理和身体成分汇总(MCS和PCS)中的短期健康调查(SF-36)、最低疾病活动性(MDA)的实现、极低疾病活动性(VLDA)、巴斯强直性脊椎炎疾病活动指数(BASDAI)、GRAppa综合评分(GRACE)、银屑病关节炎疾病活动评分(PASDAS)、修正的复合银屑病活动指数(mCPDAI)、银屑病面积和严重性评分(PASI)、皮肤病生活质量指数(DLQI)、慢性疾病治疗的功能评估(FACIT)

[1531] 和患者报告的结果测量信息系统-29(PROMC-29)。

[1532] 7.根据实施方案1-6所述的用途,其中所述受试者在约100周的治疗期后进一步实现并维持所述治疗后美国风湿病学会核心组疾病指数的至少50%改善(ACR50)。

[1533] 8.根据实施方案1-7所述的用途,其中所述受试者在约100周的治疗期后进一步实现并维持至少约100周的治疗期后的健康评估问卷残疾指数(HAQ-DI)的改善。

[1534] 9.根据实施方案1-8所述的用途,其中所述受试者在约100周的治疗期后进一步实现并维持至少约100周的治疗期后的疾病活动性评分28(DAS28)C-反应蛋白(CRP)的改善。

[1535] 10.根据实施方案1-9所述的用途,其中在至少约100周的治疗期后,所述受试者进一步实现并维持研究者的整体评估(IGA)为0(清除)或1(最低),或2或更高等级的IGA降低,其中所述受试者具有3%或更多的体表面积(BSA)银屑病累及,并且在治疗之前的基线具有为2或更高的IGA评分。

[1536] 11.根据实施方案1-10所述的用途,其中所述受试者对PsA的标准疗法的应答不

足,任选地,所述受试者在所述治疗期间也施用所述标准疗法。

[1537] 12.抗IL-23抗体用于治疗有需要的受试者的银屑病关节炎的用途,向所述受试者皮下施用约50mg至约150mg的所述抗IL-23抗体,第0周一次,第4周一次并且之后每4周一次(q4w)或每8周一次(q8w),并且其中所述抗体包含重链可变区和轻链可变区,所述重链可变区包含SEQ ID NO:1的互补决定区重链1(CDRH1)氨基酸序列、SEQ ID NO:2的CDRH2和SEQ ID NO:3的CDRH3;并且所述轻链可变区包含SEQ ID NO:4的互补决定区轻链1(CDRL1)氨基酸序列、SEQ ID NO:5的CDRL2和SEQ ID NO:6的CDRL3,并且其中所述受试者在所述治疗之前具有≥2cm直径的至少一个银屑病斑块或与银屑病相符的趾甲变化或有记载的斑块型银屑病史,并且所述受试者在约100周的治疗期期间实现并维持美国风湿病学会核心组疾病指数的至少20%改善(ACR20)。

[1538] 13.根据实施方案12所述的用途,其中所述抗体包含SEQ ID NO:7的氨基酸序列的重链可变区和SEQ ID NO:8的氨基酸序列的轻链可变区。

[1539] 14.根据实施方案13所述的用途,其中所述抗体包含SEQ ID NO:9的重链氨基酸序列和SEQ ID NO:10的轻链氨基酸序列。

[1540] 15.根据实施方案12-14所述的用途,其中所述抗体以每次施用约100mg的剂量施用。

[1541] 16.根据实施方案12-15所述的用途,其中所述ACR20在约100周的治疗期后得以实现并维持。

[1542] 17.根据实施方案12-16所述的用途,其中在所述治疗之后,所述受试者在约100周的治疗期之后进一步实现并维持通过选自由以下项组成的组的至少一个标准确定的疾病活动性的改善:美国风湿病学会核心组疾病指数的50%改善(ACR50)、美国风湿病学会核心组疾病指数的70%改善(ACR70)、健康评估问卷残疾指数(HAQ-DI)、研究者的整体评估(IGA)、疾病活动性评分28(DAS28)C-反应蛋白(CRP)、肌腱端炎的消退、趾炎的消退、利兹肌腱端炎指数(LEI)、趾炎评估评分、心理和身体成分汇总(MCS和PCS)中的短期健康调查(SF-36)、最低疾病活动性(MDA)的实现、极低疾病活动性(VLDA)、巴斯强直性脊椎炎疾病活动指数(BASDAI)、GRAppa综合评分(GRACE)、银屑病关节炎疾病活动评分(PASDAS)、修正的复合银屑病活动指数(mCPDAI)、银屑病面积和严重性评分(PASI)、皮肤病生活质量指数(DLQI)、慢性疾病治疗的功能评估(FACIT)和患者报告的结果测量信息系统-29(PROMC-29)。

[1543] 18.根据实施方案12-17所述的用途,其中所述受试者在约100周的治疗期后进一步实现并维持治疗后美国风湿病学会核心组疾病指数的至少50%改善(ACR50)。

[1544] 19.根据实施方案12-18所述的用途,其中所述受试者在约100周的治疗期后进一步实现并维持至少约24周的治疗期后的健康评估问卷残疾指数(HAQ-DI)的改善。

[1545] 20.根据实施方案12-19所述的用途,其中所述受试者在至少约100周的治疗期后进一步实现并维持疾病活动性评分28(DAS28)C-反应蛋白(CRP)的改善。

[1546] 21.根据实施方案12-20所述的用途,其中所述受试者在约100周的治疗期后进一步实现并维持至少约24周的治疗期后研究者的整体评估(IGA)为0(清楚)或1(最低),或2或更高等级的IGA降低,其中所述受试者具有3%或更多的体表面积(BSA)银屑病累及,并且在治疗之前的基线具有为2或更高的IGA评分。

[1547] 22.根据实施方案1-21所述的用途,其中所述受试者对所述PsA的标准疗法的应答

不足。

[1548] 23.根据实施方案22所述的用途,其中所述受试者在所述治疗期间也施用所述标准疗法。

[1549] 24.根据实施方案1至23所述的用途,其中所述治疗在至少112周的治疗期期间抑制或减缓银屑病关节炎的影像学进展。

[1550] 25.一种抗IL-23抗体的药物组合物,所述药物组合物包含:

[1551] a.抗体,所述抗体包含:(i)重链可变区和轻链可变区,所述重链可变区包含:SEQ ID NO:1的互补决定区重链1(CDRH1)氨基酸序列;SEQ ID NO:2的CDRH2氨基酸序列;和SEQ ID NO:3的CDRH3氨基酸序列;并且所述轻链可变区包含:SEQ ID NO:4的互补决定区轻链1(CDRL1)氨基酸序列;SEQ ID NO:5的CDRL2氨基酸序列;和SEQ ID NO:6的CDRL3氨基酸序列;(ii)SEQ ID NO:7的氨基酸序列的重链可变区和SEQ ID NO:8的氨基酸序列的轻链可变区;或(iii)SEQ ID NO:9的氨基酸序列的重链和SEQ ID NO:10的氨基酸序列的轻链;并且

[1552] b.其中所述抗体可用于治疗患有中度至重度活动性银屑病关节炎的成年男性和女性,临床证实是安全的,并且临床证实在至少112周的治疗期期间是有效的。

[1553] 26.一种销售包含古塞库单抗的药物产品的方法,所述方法包括:制造古塞库单抗;宣传包含古塞库单抗的疗法在初始治疗后至少100周测量,对于治疗患有银屑病关节炎的受试者是安全且有效的,其中执行所述步骤a)和步骤b)导致医疗保健专业人员(HCP)购买所述药物产品;从而销售所述药物产品。

[1554] 序列表:

[1555]

SEQ ID NO:	描述	序列
1	HCDR1	NYWIG
2	HCDR2	IIDPSNSYTR YSPSFQG

[1556]

3	HCDR3	WYYKPFDV
4	LCDR1	TGSSSNIGSG YDVH
5	LCDR2	GNSKRPS
6	LCDR3	ASWTDGLSLV V
7	VH	EVQLVQSGAE VKKPGESLKI SCKGSGYSFS NYWIGWVRQM PGKGLEWMGI IDPSNSYTRY SPSFQGQVTI SADKSISTAY LQWSSLKASD TAMYYCARWY YKPFDVWGQG TLVTVSS
8	VL	QSVLTQPPSV SGAPGQRVTI SCTGSSSNIG SGYDVHWYQQ LPGTAPKLLI YGNSKRPSGV PDRFSGSKSG TSASLAITGL QSEDEADYYC ASWTDGLSLV VFGGGTKLTV L
9	重链	EVQLVQSGAE VKKPGESLKI SCKGSGYSFS NYWIGWVRQM PGKGLEWMGI IDPSNSYTRY SPSFQGQVTI SADKSISTAY LQWSSLKASD TAMYYCARWYδδYKPFDVWGQG TLVTVSSAST KGPSVFPLAP SSKSTSGGTA ALGCLVKDYFδδPEPVTVSWNS GALTSGVHTF PAVLQSSGLY SLSSVVTVPS SSLGTQTYIC NVNHKPSNTK VDKKVEPKSC DKTHTCPPCP APELLGGPSV FLFPPKPKDT LMISRTPEVT CVVVDVSHED PEVKFNWYVD GVEVHNAKTK PREEQYNSTY RVVSVLTVLH QDWLNGKEYK CKVSNKALPA PIEKTISKAK GQPREPQVYT LPPSRDELTK NQVSLTCLVK GFYPSDIAVE WESNGQPENN YKTTPPVLDS DGSFFLYSKL TVDKSRWQQG NVFSCSVMHE ALHNHYTQKS LSLSPGK
10	轻链	QSVLTQPPSV SGAPGQRVTI SCTGSSSNIG SGYDVHWYQQ LPGTAPKLLI YGNSKRPSGV PDRFSGSKSG TSASLAITGL QSEDEADYYC ASWTDGLSLV VFGGGTKLTV LGQPKAAPSV TLFPPSSEEL QANKATLVCL ISDFYPGAVT VAWKADSSPV KAGVETTTPS KQSNNKYAAS SYLSLTPEQW KSHRSYSCQV THEGSTVEKT VAPTECS

<110> Janssen Biotech, Inc.
Hsia, Elizabeth
Kollmeier, Alexa
Xu, Xie
<120> 用抗IL23特异性抗体治疗银屑病关节炎的
安全且有效的方法
<130> JBI6508WOPCT1
<140> 待转让
<141> 2022-03-09
<150> 63/160272
<151> 2021-03-12
<160> 10
<170> PatentIn版本3.5
<210> 1
<211> 5
<212> PRT
<213> 智人
<400> 1
Asn Tyr Trp Ile Gly
1 5
<210> 2
<211> 17
<212> PRT
<213> 智人
<400> 2
Ile Ile Asp Pro Ser Asn Ser Tyr Thr Arg Tyr Ser Pro Ser Phe Gln
1 5 10 15
Gly
<210> 3
<211> 8
<212> PRT
<213> 智人
<400> 3
Trp Tyr Tyr Lys Pro Phe Asp Val
1 5
<210> 4
<211> 14
<212> PRT

<213> 智人
<400> 4
Thr Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Ser Gly Tyr Asp Val His
1 5 10
<210> 5
<211> 7
<212> PRT
<213> 智人
<400> 5
Gly Asn Ser Lys Arg Pro Ser
1 5
<210> 6
<211> 11
<212> PRT
<213> 智人
<400> 6
Ala Ser Trp Thr Asp Gly Leu Ser Leu Val Val
1 5 10
<210> 7
<211> 117
<212> PRT
<213> 智人
<400> 7
Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Glu
1 5 10 15
Ser Leu Lys Ile Ser Cys Lys Gly Ser Gly Tyr Ser Phe Ser Asn Tyr
20 25 30
Trp Ile Gly Trp Val Arg Gln Met Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45
Gly Ile Ile Asp Pro Ser Asn Ser Tyr Thr Arg Tyr Ser Pro Ser Phe
50 55 60
Gln Gly Gln Val Thr Ile Ser Ala Asp Lys Ser Ile Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80
Leu Gln Trp Ser Ser Leu Lys Ala Ser Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Arg Trp Tyr Tyr Lys Pro Phe Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Leu
100 105 110
Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 8
<211> 111
<212> PRT
<213> 智人
<400> 8

Gln Ser Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Val Ser Gly Ala Pro Gly Gln
1 5 10 15
Arg Val Thr Ile Ser Cys Thr Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Ser Gly
20 25 30
Tyr Asp Val His Trp Tyr Gln Gln Leu Pro Gly Thr Ala Pro Lys Leu
35 40 45
Leu Ile Tyr Gly Asn Ser Lys Arg Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe
50 55 60
Ser Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Ala Ser Leu Ala Ile Thr Gly Leu
65 70 75 80
Gln Ser Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ala Ser Trp Thr Asp Gly
85 90 95
Leu Ser Leu Val Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
100 105 110

<210> 9
<211> 447
<212> PRT
<213> 智人
<400> 9

Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Glu
1 5 10 15
Ser Leu Lys Ile Ser Cys Lys Gly Ser Gly Tyr Ser Phe Ser Asn Tyr
20 25 30
Trp Ile Gly Trp Val Arg Gln Met Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45
Gly Ile Ile Asp Pro Ser Asn Ser Tyr Thr Arg Tyr Ser Pro Ser Phe
50 55 60
Gln Gly Gln Val Thr Ile Ser Ala Asp Lys Ser Ile Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80
Leu Gln Trp Ser Ser Leu Lys Ala Ser Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Arg Trp Tyr Tyr Lys Pro Phe Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Leu
100 105 110
Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu

115 120 125

Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys

130 135 140

Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser

145 150 155 160

Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser

165 170 175

Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser

180 185 190

Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn

195 200 205

Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His

210 215 220

Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val

225 230 235 240

Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr

245 250 255

Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu

260 265 270

Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys

275 280 285

Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser

290 295 300

Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys

305 310 315 320

Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile

325 330 335

Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro

340 345 350

Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu

355 360 365

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

370 375 380

Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser

385 390 395 400

Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg

405 410 415

Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu

420 425 430

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

<210> 10
<211> 217
<212> PRT
<213> 智人
<400> 10

Gln Ser Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Val Ser Gly Ala Pro Gly Gln
1 5 10 15
Arg Val Thr Ile Ser Cys Thr Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Ser Gly
20 25 30
Tyr Asp Val His Trp Tyr Gln Gln Leu Pro Gly Thr Ala Pro Lys Leu
35 40 45
Leu Ile Tyr Gly Asn Ser Lys Arg Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe
50 55 60
Ser Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Ala Ser Leu Ala Ile Thr Gly Leu
65 70 75 80
Gln Ser Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ala Ser Trp Thr Asp Gly
85 90 95
Leu Ser Leu Val Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly
100 105 110
Gln Pro Lys Ala Ala Pro Ser Val Thr Leu Phe Pro Pro Ser Ser Glu
115 120 125
Glu Leu Gln Ala Asn Lys Ala Thr Leu Val Cys Leu Ile Ser Asp Phe
130 135 140
Tyr Pro Gly Ala Val Thr Val Ala Trp Lys Ala Asp Ser Ser Pro Val
145 150 155 160
Lys Ala Gly Val Glu Thr Thr Thr Pro Ser Lys Gln Ser Asn Asn Lys
165 170 175
Tyr Ala Ala Ser Ser Tyr Leu Ser Leu Thr Pro Glu Gln Trp Lys Ser
180 185 190
His Arg Ser Tyr Ser Cys Gln Val Thr His Glu Gly Ser Thr Val Glu
195 200 205
Lys Thr Val Ala Pro Thr Glu Cys Ser
210 215

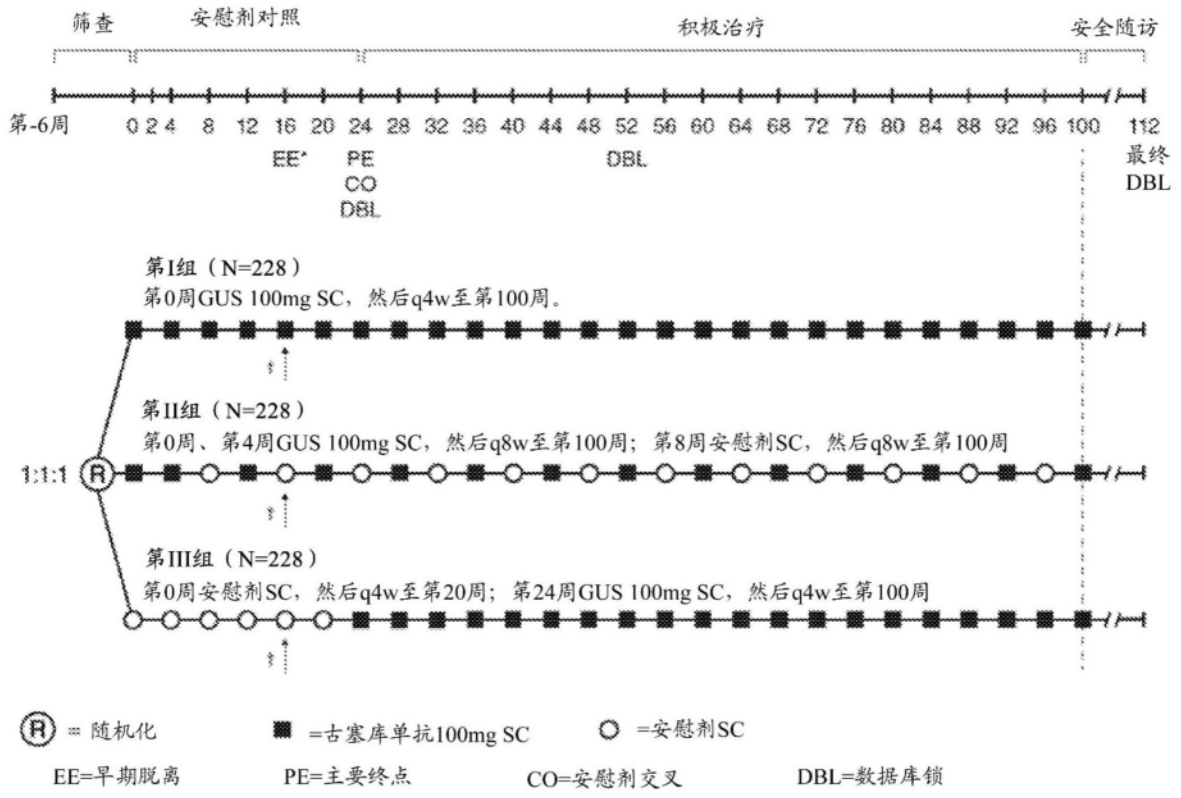

筛查
安慰剂对照
积极治疗
安全随访
第-6周
0 2 4 8 12 16 20 24 28 32 36 40 44 48 52 56 60 64 68 72 76 80 84 88 92 96 100 112
EE*
PE
CO
DBL
DBL
最终
DBL
第I组（N=228）
第0周GUS 100mg SC，然后q4w至第100周。
第II组（N=228）
第0周、第4周GUS 100mg SC，然后q8w至第100周；第8周安慰剂SC，然后q8w至第100周
1:1:1
第III组（N=228）
第0周安慰剂SC，然后q4w至第20周；第24周GUS 100mg SC，然后q4w至第100周
= 随机化
=古塞库单抗100mg SC
=安慰剂SC
EE=早期脱离
PE=主要终点
CO=安慰剂交叉
DBL=数据库锁

图1

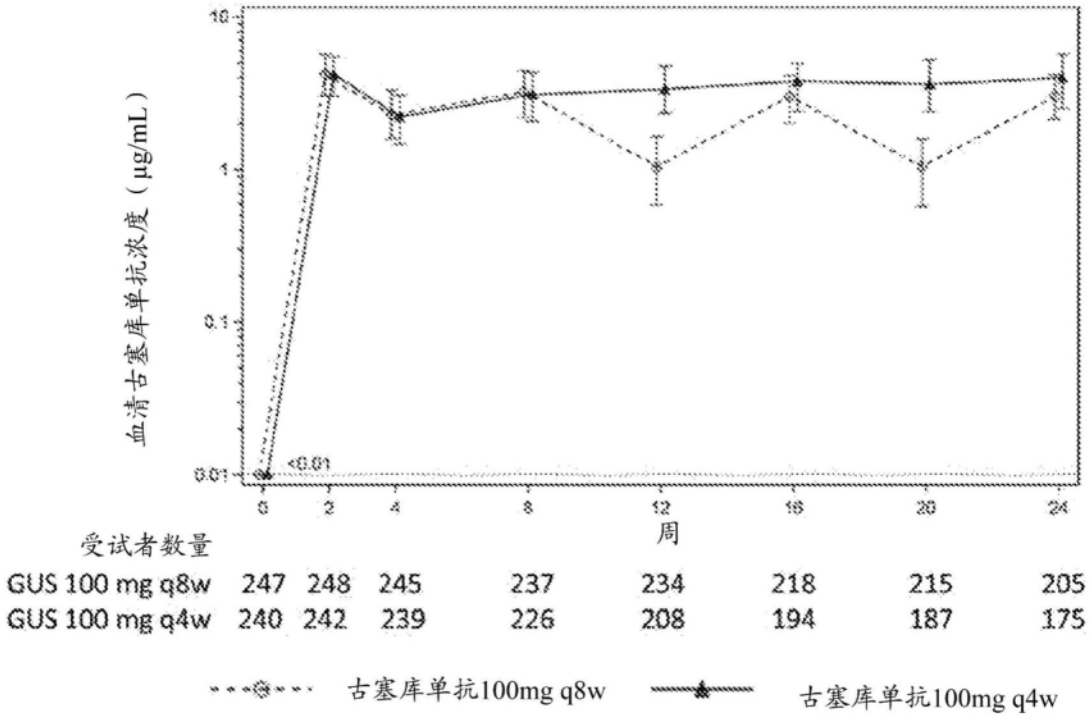
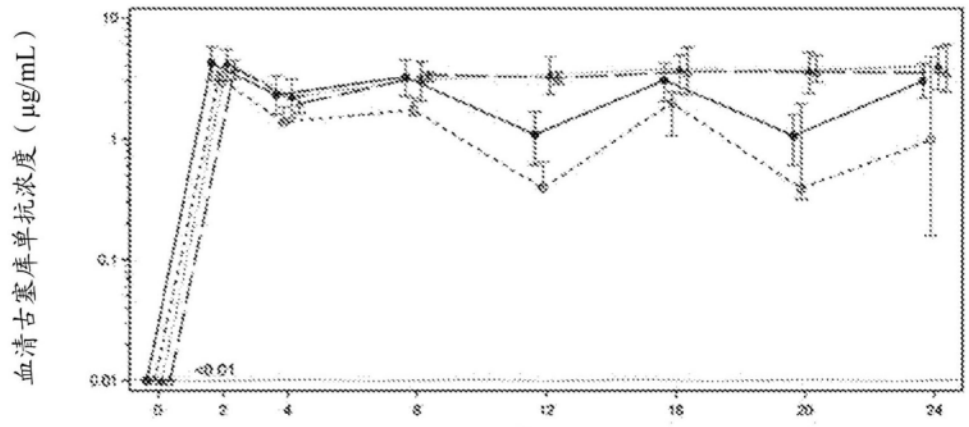

血清古塞库单抗浓度（μg/mL）
10
1
0.1
0.01
<0.01
0
2
4
8
12
16
20
24
周
受试者数量
GUS 100 mg q8w 247 248 245 237 234 218 215 205
GUS 100 mg q4w 240 242 239 226 208 194 187 175
古塞库单抗100mg q8w
古塞库单抗100mg q4w

图2



受试者数量								
GUS q8w阴性	241	242	240	232	229	213	210	202
GUS q8w阳性	5	5	5	5	5	5	5	3
GUS q4w阴性	234	236	234	221	204	190	183	172
GUS q4w阳性	5	5	5	5	4	4	4	3

图3

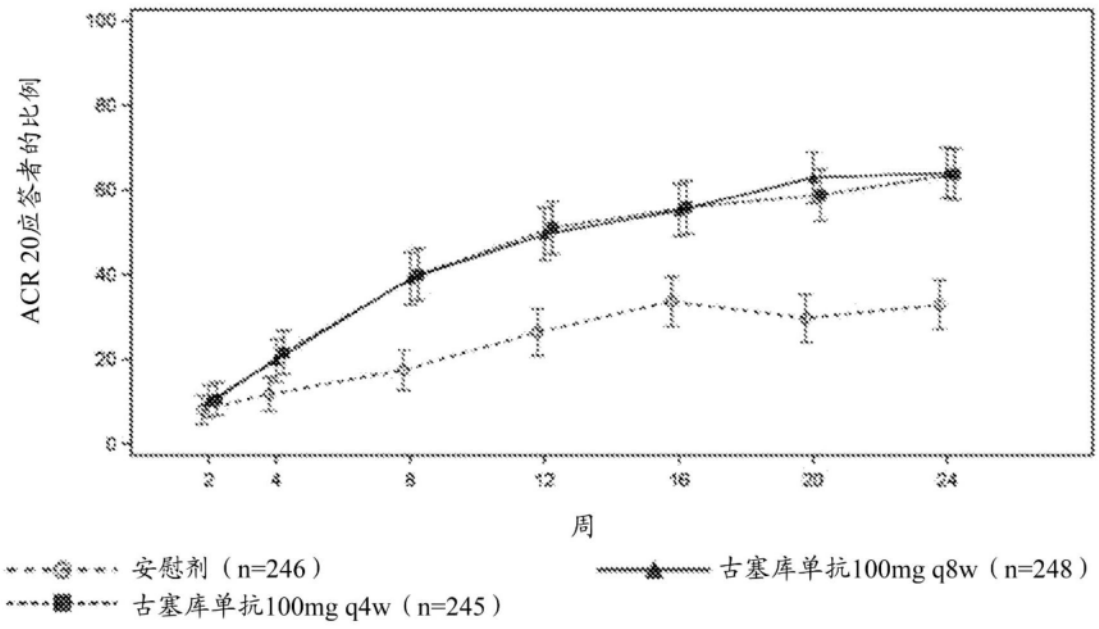


图4

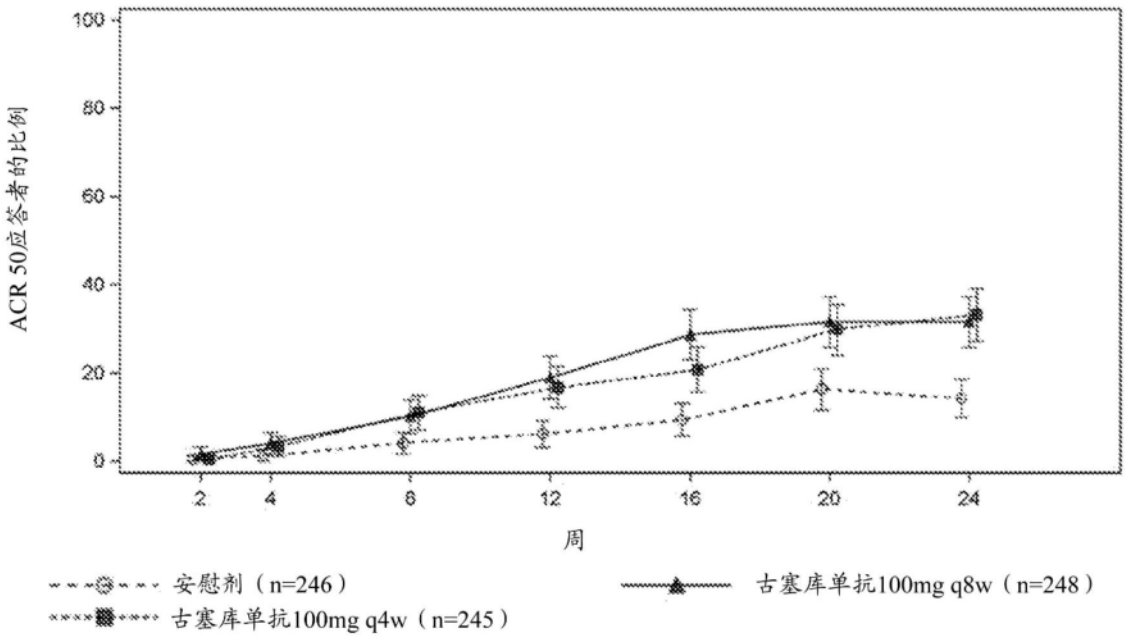

ACR 50应答者的比例
100
80
60
40
20
0
2
4
8
12
16
20
24
周
安慰剂（n=246）
古塞库单抗100mg q8w（n=248）
古塞库单抗100mg q4w（n=245）

图5

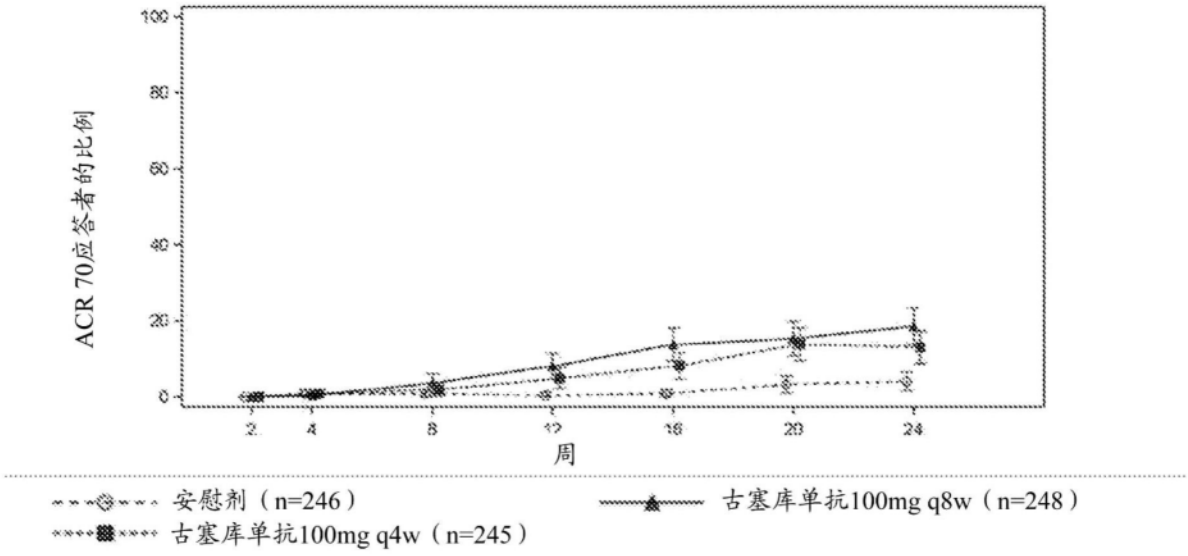

ACR 70应答者的比例
100
80
60
40
20
0
2
4
8
12
16
20
24
周
安慰剂（n=246）
古塞库单抗100mg q8w（n=248）
古塞库单抗100mg q4w（n=245）

图6

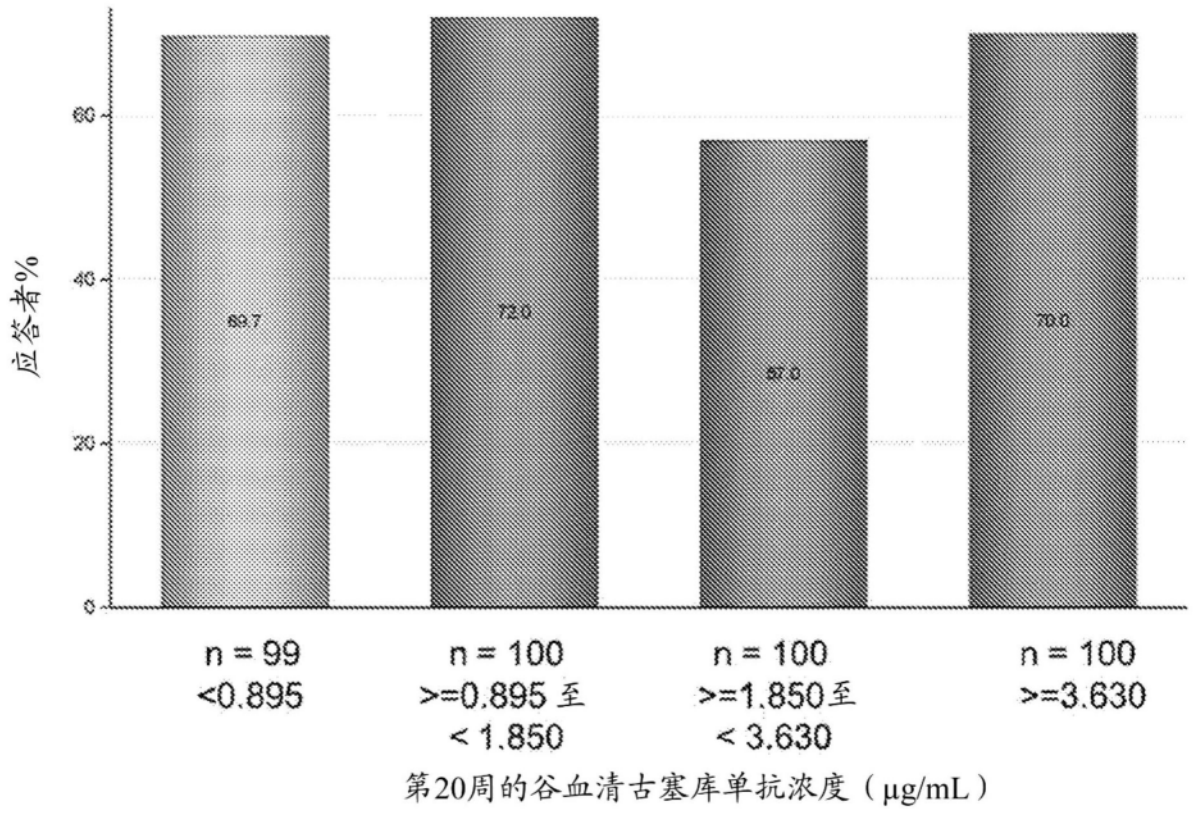

应答者%
0
20
40
60
69.7
72.0
57.0
70.0
n = 99
<0.895
n = 100
>=0.895 至
< 1.850
n = 100
>=1.850至
< 3.630
n = 100
>=3.630
第20周的谷血清古塞库单抗浓度（μg/mL）

图7

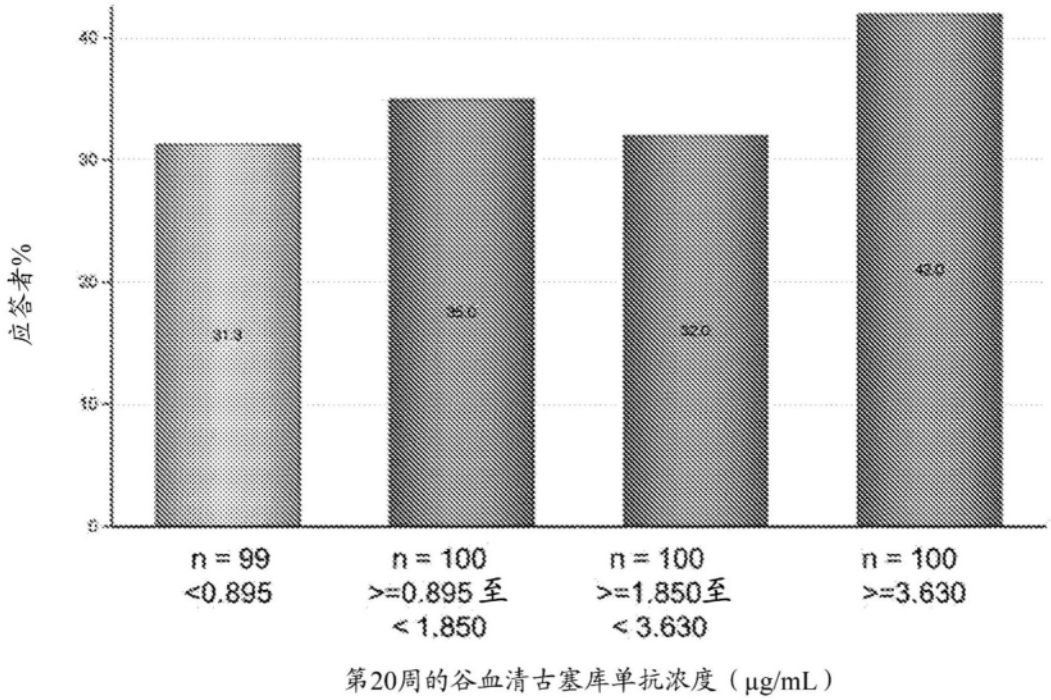

应答者%
0
15
30
45
31.3
35.0
32.0
43.0
n = 99
<0.895
n = 100
>=0.895 至
< 1.850
n = 100
>=1.850至
< 3.630
n = 100
>=3.630
第20周的谷血清古塞库单抗浓度（μg/mL）

图8

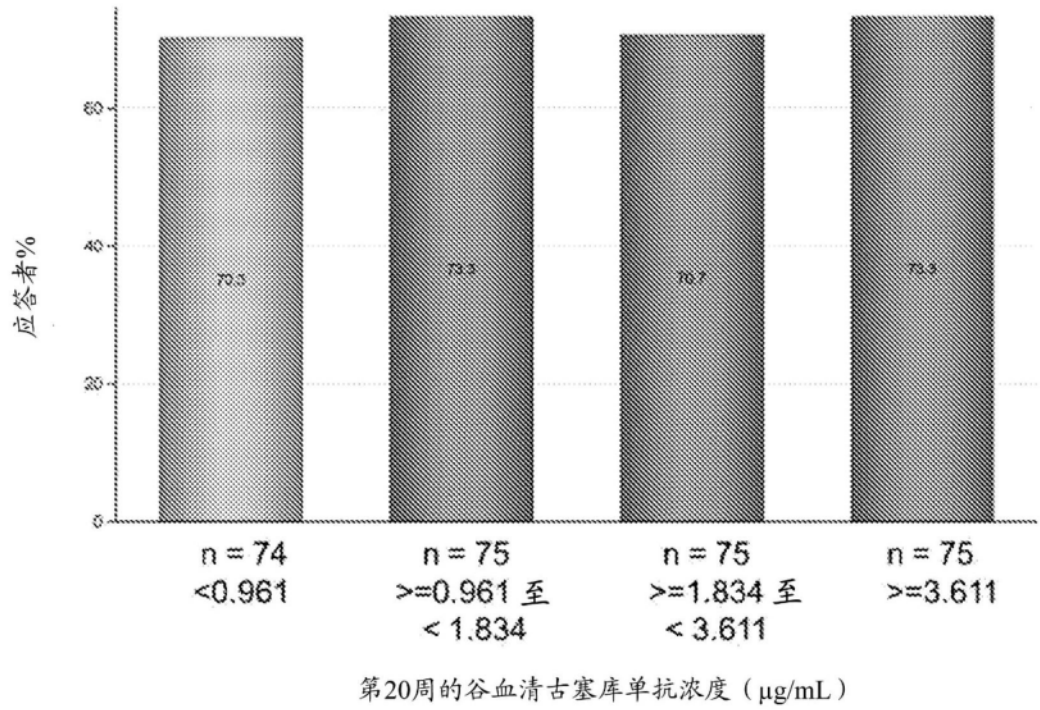

应答者%
0
20
40
60
70.3
73.3
70.7
73.3
n = 74
<0.961
n = 75
>=0.961 至
< 1.834
n = 75
>=1.834 至
< 3.611
n = 75
>=3.611
第20周的谷血清古塞库单抗浓度（μg/mL）

图9

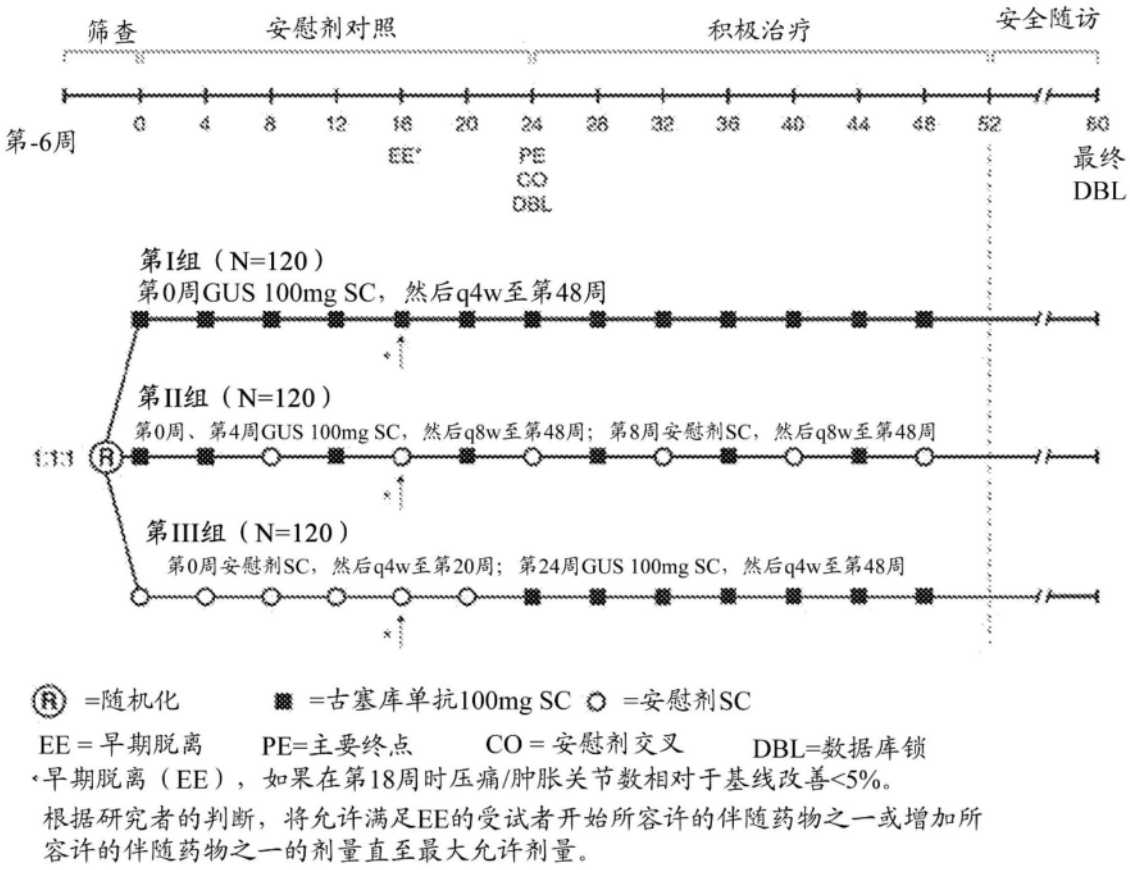
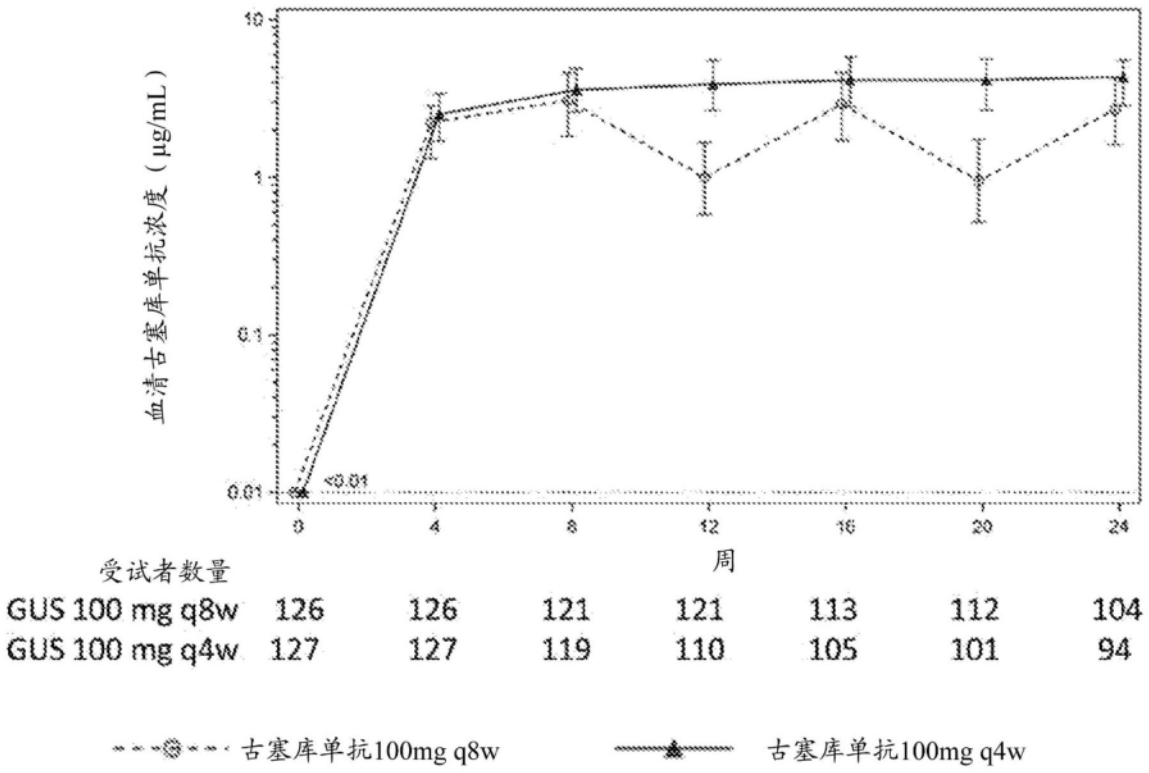
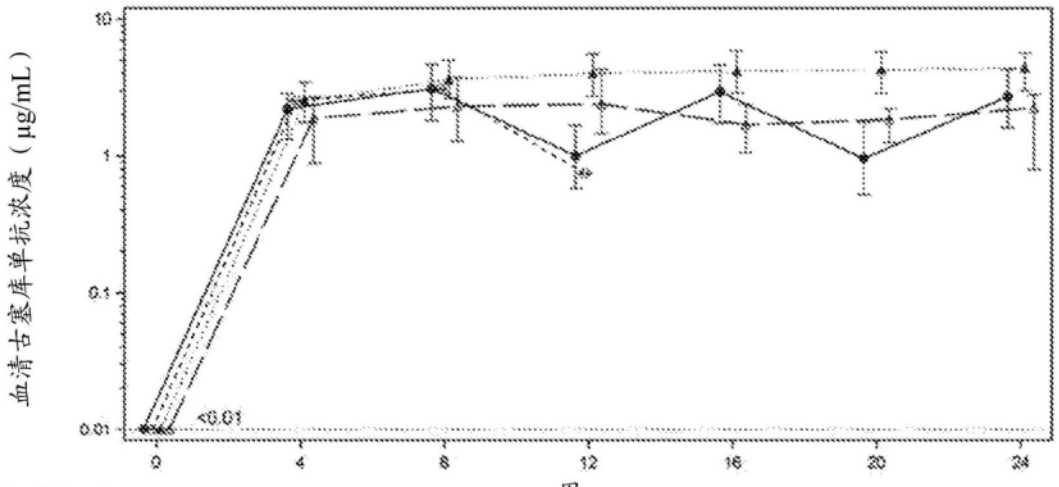

筛查
安慰剂对照
积极治疗
安全随访
第-6周
0 4 8 12 16 20 24 28 32 36 40 44 48 52 60
EE*
PE
CO
DBL
最终
DBL
第I组（N=120）
第0周GUS 100mg SC，然后q4w至第48周
第II组（N=120）
第0周、第4周GUS 100mg SC，然后q8w至第48周；第8周安慰剂SC，然后q8w至第48周
1:1:1
第III组（N=120）
第0周安慰剂SC，然后q4w至第20周；第24周GUS 100mg SC，然后q4w至第48周
=随机化
=古塞库单抗100mg SC
=安慰剂SC
EE＝早期脱离
PE=主要终点
CO＝安慰剂交叉
DBL=数据库锁
*早期脱离（EE），如果在第18周时压痛/肿胀关节数相对于基线改善<5%。
根据研究者的判断，将允许满足EE的受试者开始所容许的伴随药物之一或增加所容许的伴随药物之一的剂量直至最大允许剂量。

图10



受试者数量							
GUS 100 mg q8w	126	126	121	121	113	112	104
GUS 100 mg q4w	127	127	119	110	105	101	94

图11



受试者数量							
GUS q8w阴性	125	125	120	120	113	112	104
GUS q8w阳性	1	1	1	1			
GUS q8w阴性	123	123	115	106	101	97	91
GUS q4w阳性	4	4	4	4	4	4	3

图12

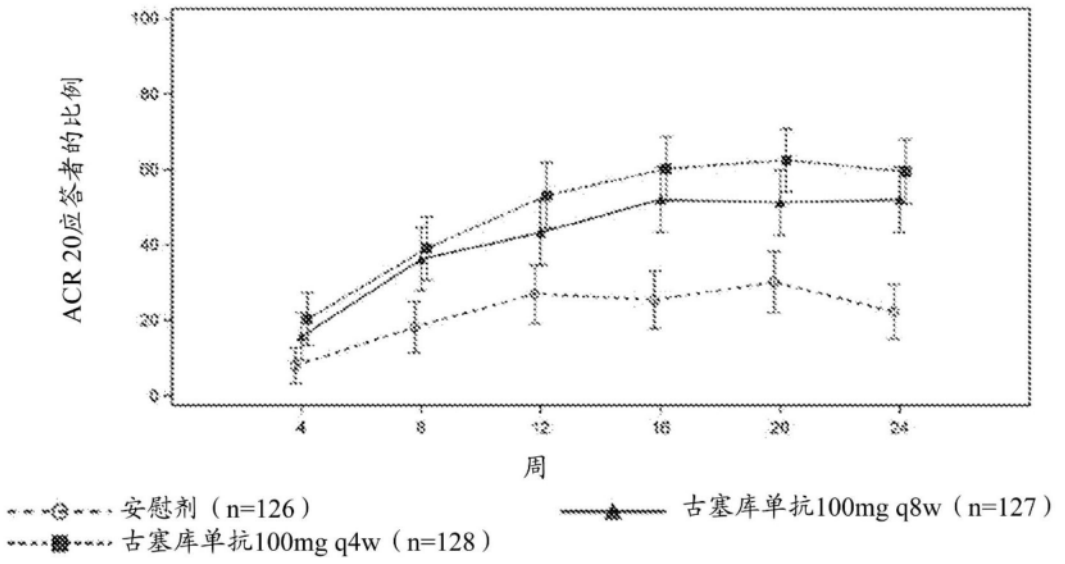

ACR 20应答者的比例
0
20
40
60
80
100
4
8
12
16
20
24
周
安慰剂（n=126）
古塞库单抗100mg q8w（n=127）
古塞库单抗100mg q4w（n=128）

图13

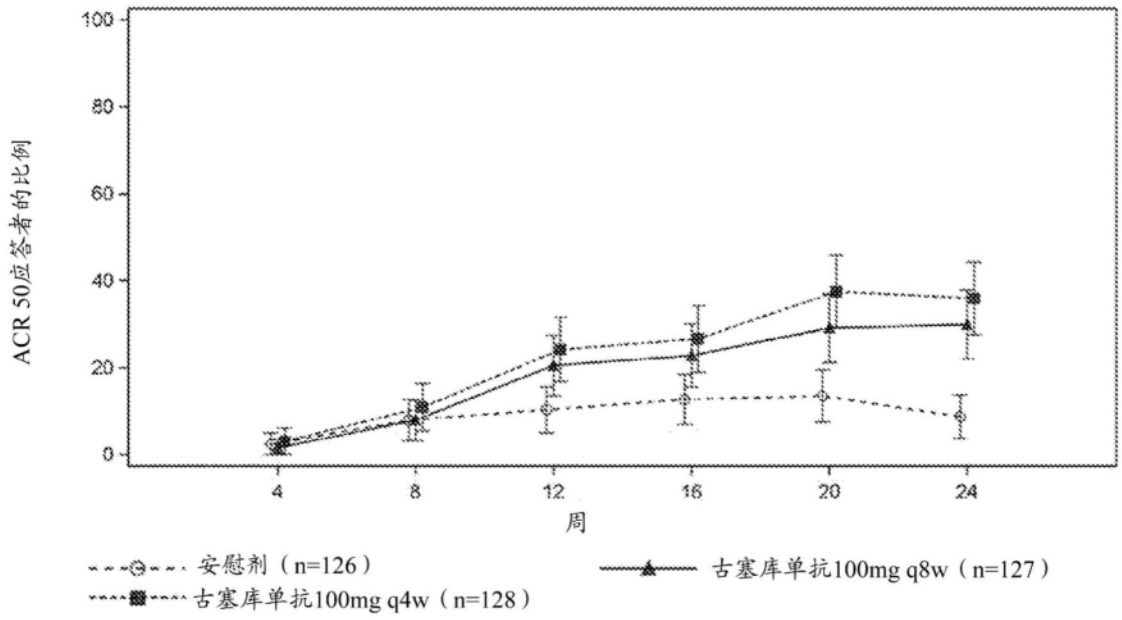

ACR 50应答者的比例
0
20
40
60
80
100
4
8
12
16
20
24
周
安慰剂（n=126）
古塞库单抗100mg q8w（n=127）
古塞库单抗100mg q4w（n=128）

图14

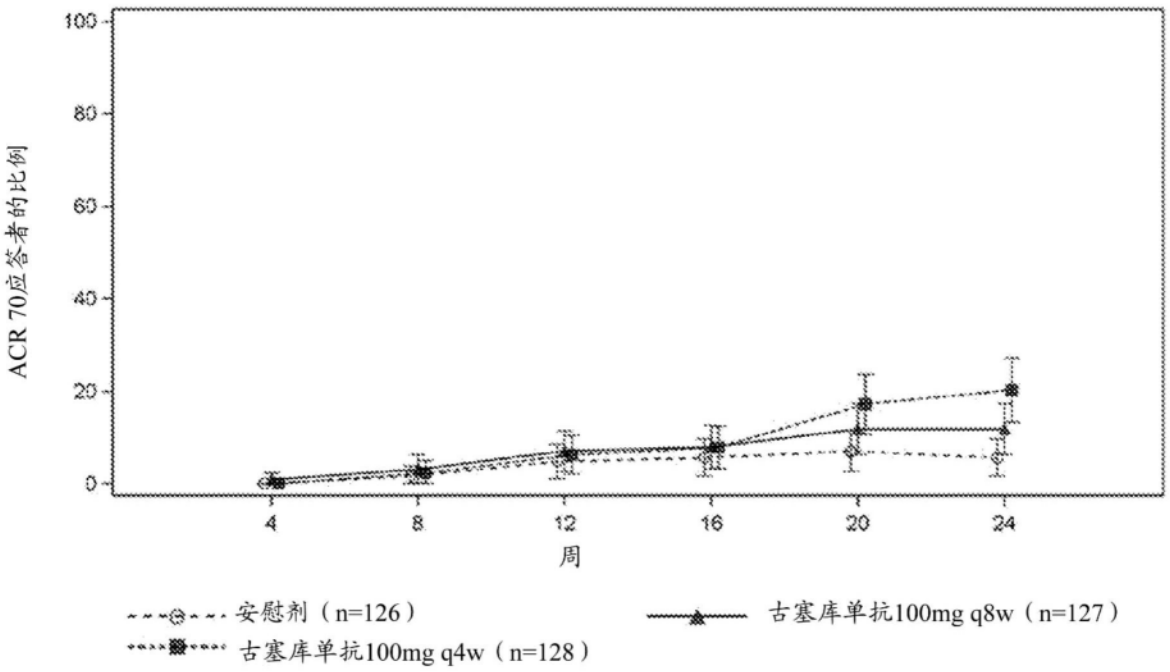

ACR 70应答者的比例
100
80
60
40
20
0
4
8
12
16
20
24
周
安慰剂（n=126）
古塞库单抗100mg q8w（n=127）
古塞库单抗100mg q4w（n=128）

图15

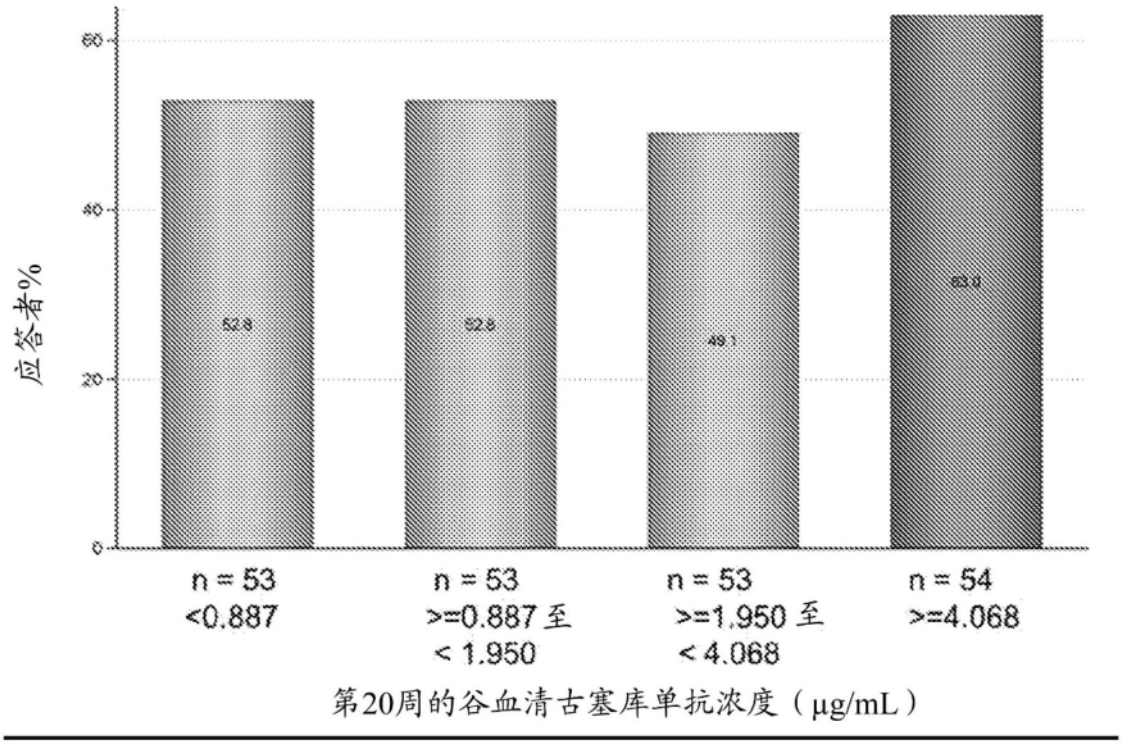

应答者%
60
40
20
0
52.8
52.8
49.1
63.0
n = 53
<0.887
n = 53
>=0.887 至
< 1.950
n = 53
>=1.950 至
< 4.068
n = 54
>=4.068
第20周的谷血清古塞库单抗浓度（μg/mL）

图16

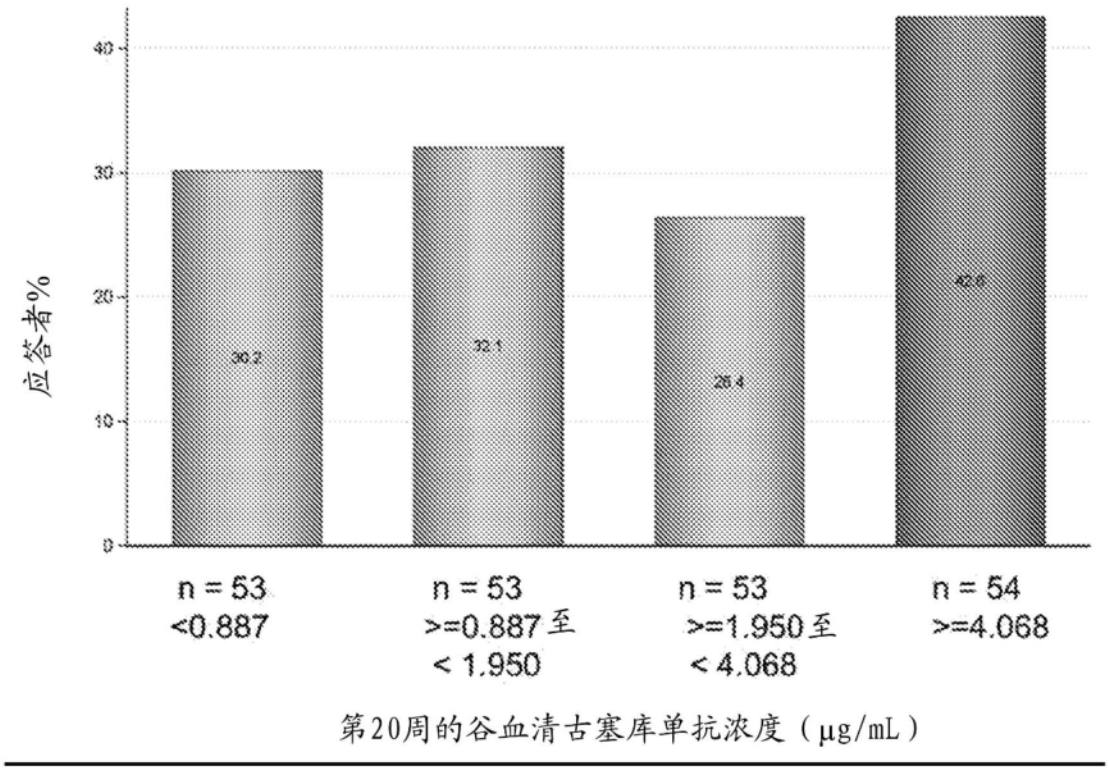

应答者%
0
10
20
30
40
30.2
32.1
26.4
42.6
n = 53
<0.887
n = 53
>=0.887 至
< 1.950
n = 53
>=1.950 至
< 4.068
n = 54
>=4.068
第20周的谷血清古塞库单抗浓度（μg/mL）

图17

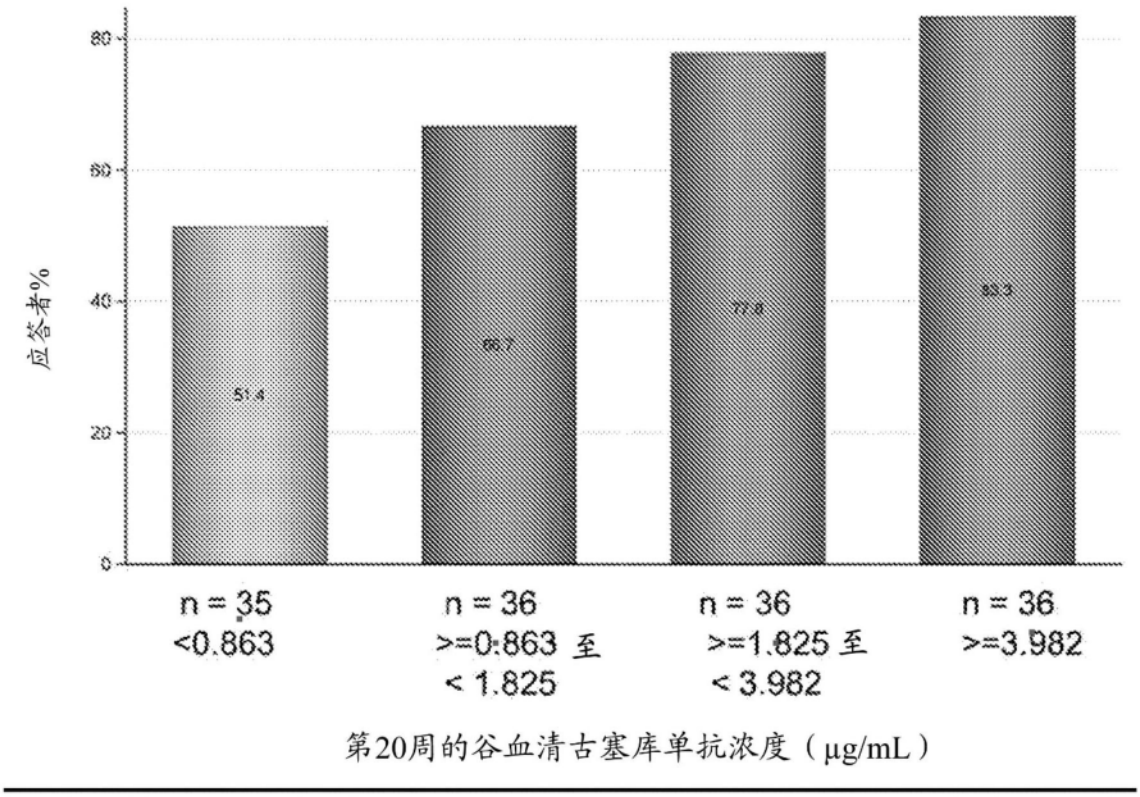

应答者%
0
20
40
60
80
51.4
66.7
77.8
83.3
n = 35
<0.863
n = 36
>=0.863 至
< 1.825
n = 36
>=1.825 至
< 3.982
n = 36
>=3.982
第20周的谷血清古塞库单抗浓度（μg/mL）

图18

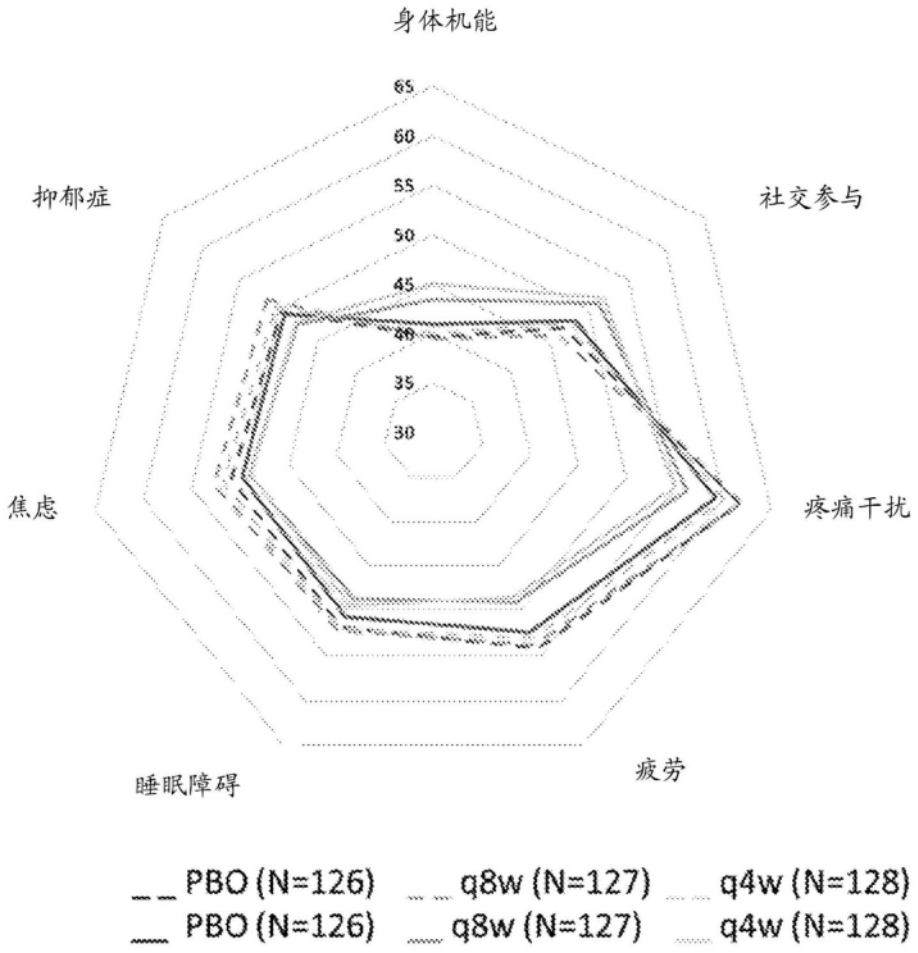
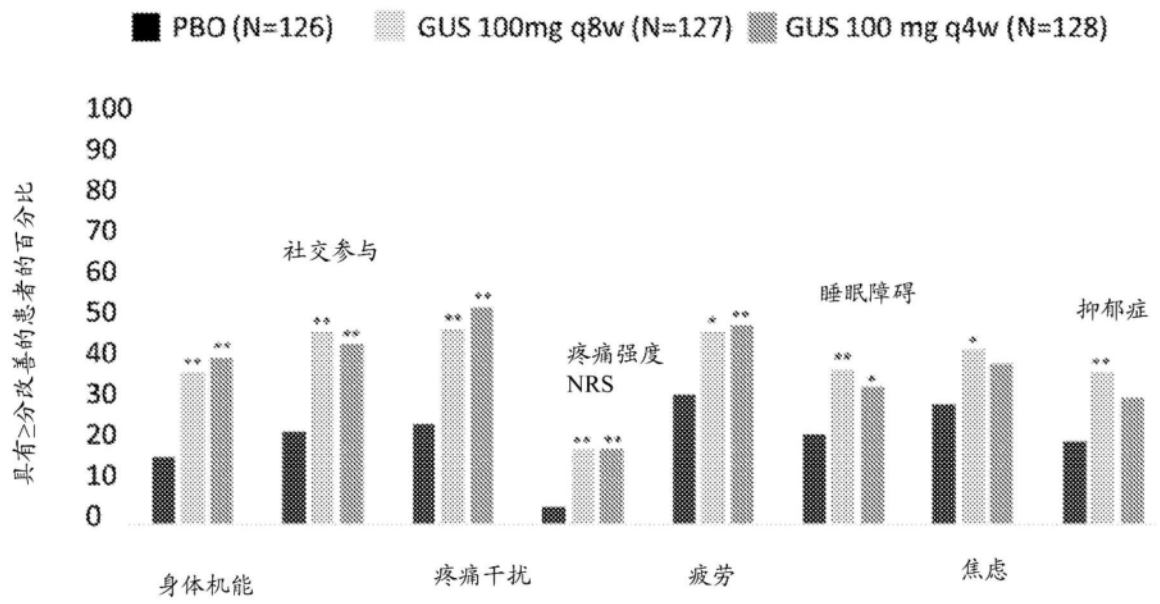

身体机能
65
60
55
50
45
40
35
30
社交参与
疼痛干扰
疲劳
睡眠障碍
焦虑
抑郁症
PBO (N=126)
q8w (N=127)
q4w (N=128)
PBO (N=126)
q8w (N=127)
q4w (N=128)

图19



相对于安慰剂的标称p值：*<0.05，**<0.01

图20

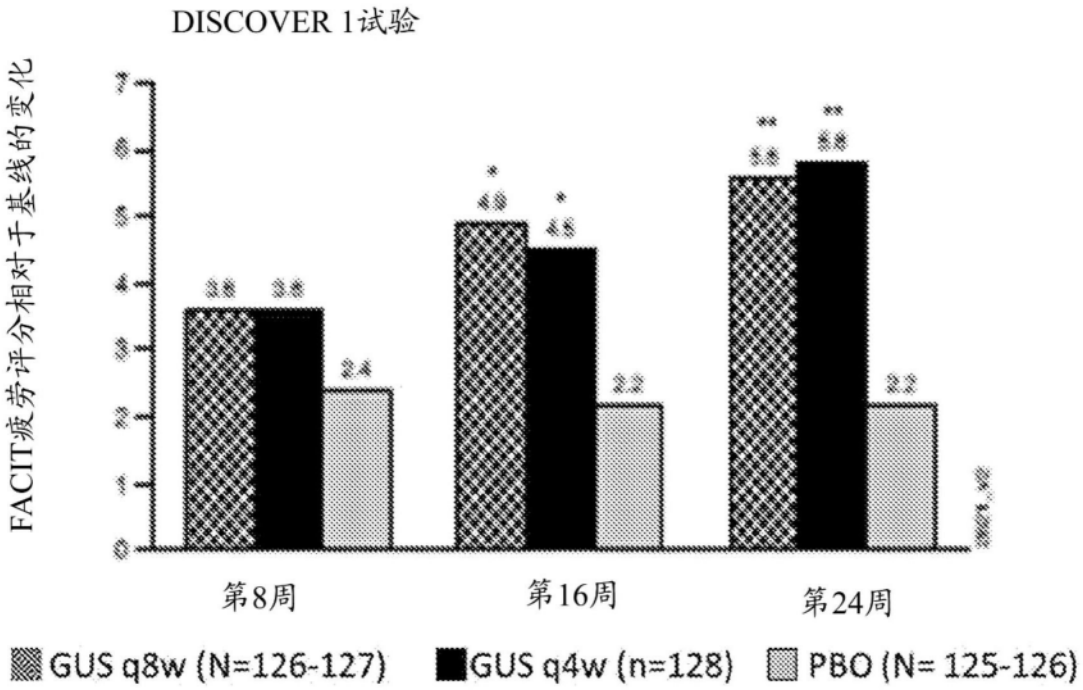


图21A

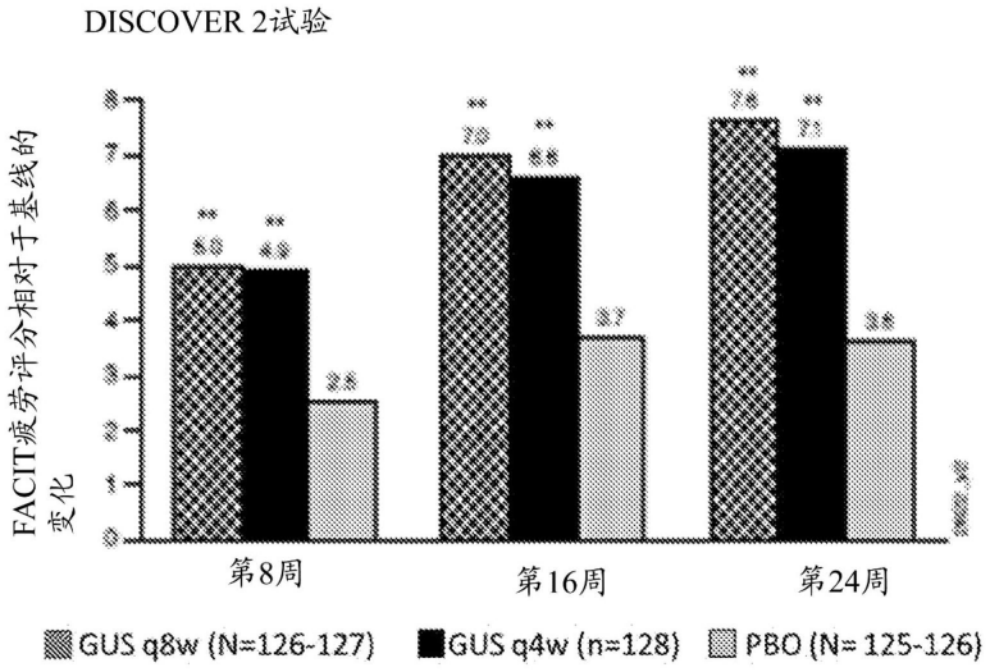

DISCOVER 2试验
FACIT疲劳评分相对于基线的变化
第8周
第16周
第24周
GUS q8w (N=126-127)
GUS q4w (n=128)
PBO (N= 125-126)

图21B

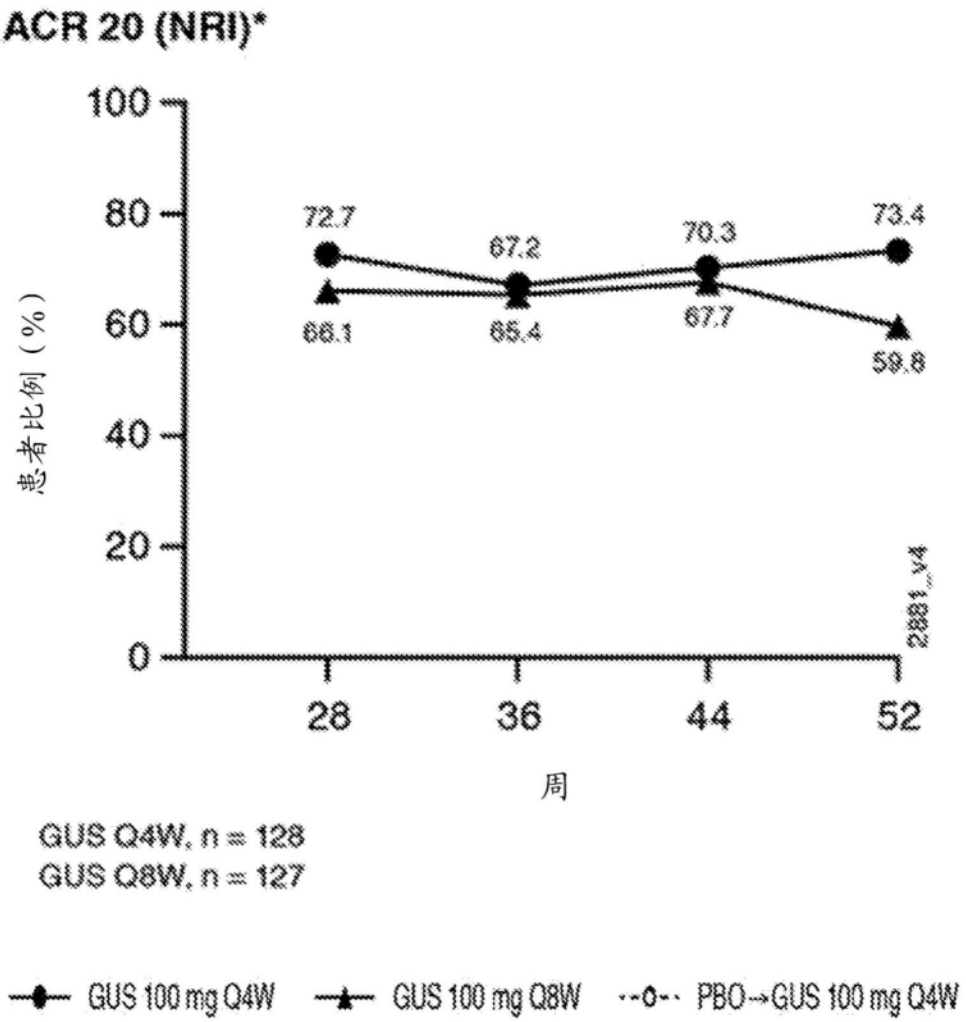

ACR 20 (NRI)*
100
80
60
40
20
0
患者比例（%）
72.7
67.2
70.3
73.4
66.1
65.4
67.7
59.8
28
36
44
52
周
2881_v4
GUS Q4W, n = 128
GUS Q8W, n = 127
GUS 100 mg Q4W
GUS 100 mg Q8W
PBO→GUS 100 mg Q4W

图22A

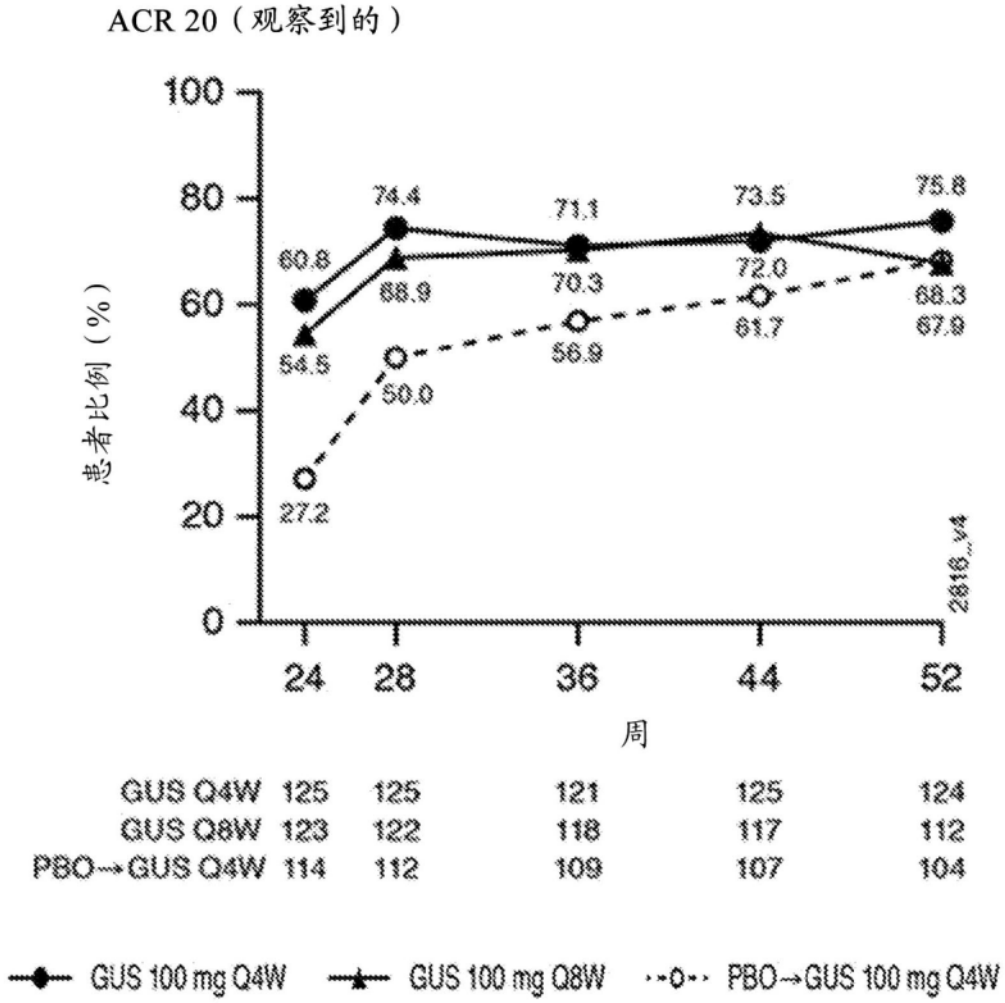

ACR 20（观察到的）
患者比例（%）
100
80
60
40
20
0
74.4
71.1
73.5
75.8
60.8
68.9
70.3
72.0
68.3
54.5
61.7
67.9
56.9
50.0
27.2
2816_V4
24
28
36
44
52
周
GUS Q4W 125 125 121 125 124
GUS Q8W 123 122 118 117 112
PBO→GUS Q4W 114 112 109 107 104
GUS 100 mg Q4W
GUS 100 mg Q8W
PBO→GUS 100 mg Q4W

图22B

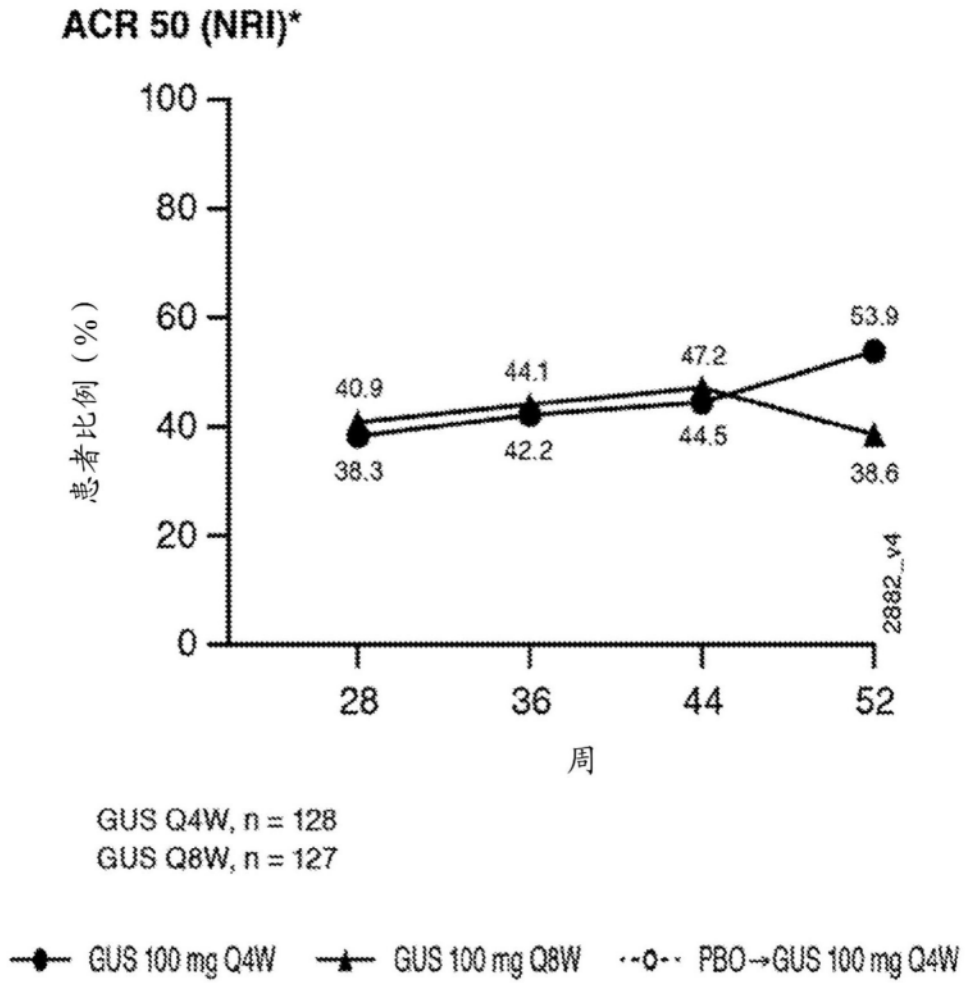

ACR 50 (NRI)*
100
80
60
40
20
0
患者比例（%）
40.9
44.1
47.2
53.9
38.3
42.2
44.5
38.6
2882_v4
28
36
44
52
周
GUS Q4W, n = 128
GUS Q8W, n = 127
GUS 100 mg Q4W
GUS 100 mg Q8W
PBO→GUS 100 mg Q4W

图23A

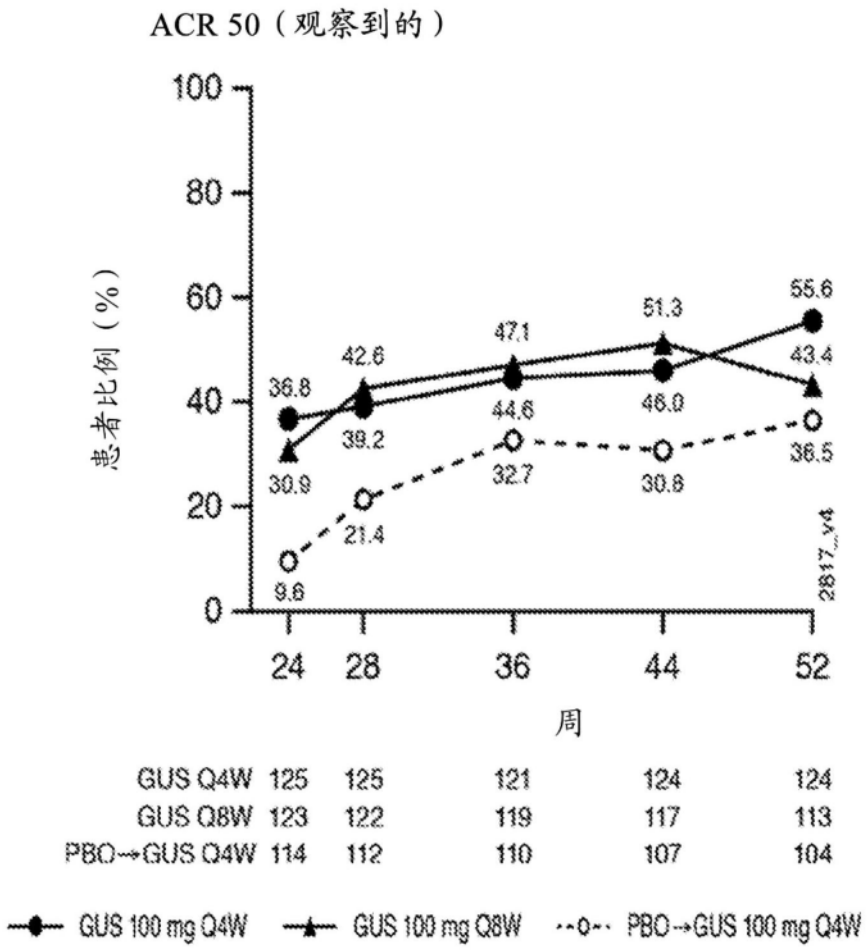

ACR 50（观察到的）
患者比例（%）
100
80
60
40
20
0
36.8
42.6
47.1
51.3
55.6
30.9
39.2
44.6
46.0
43.4
9.6
21.4
32.7
30.6
36.5
2817_v4
24
28
36
44
52
周
GUS Q4W 125 125 121 124 124
GUS Q8W 123 122 119 117 113
PBO→GUS Q4W 114 112 110 107 104
GUS 100 mg Q4W
GUS 100 mg Q8W
PBO→GUS 100 mg Q4W

图23B

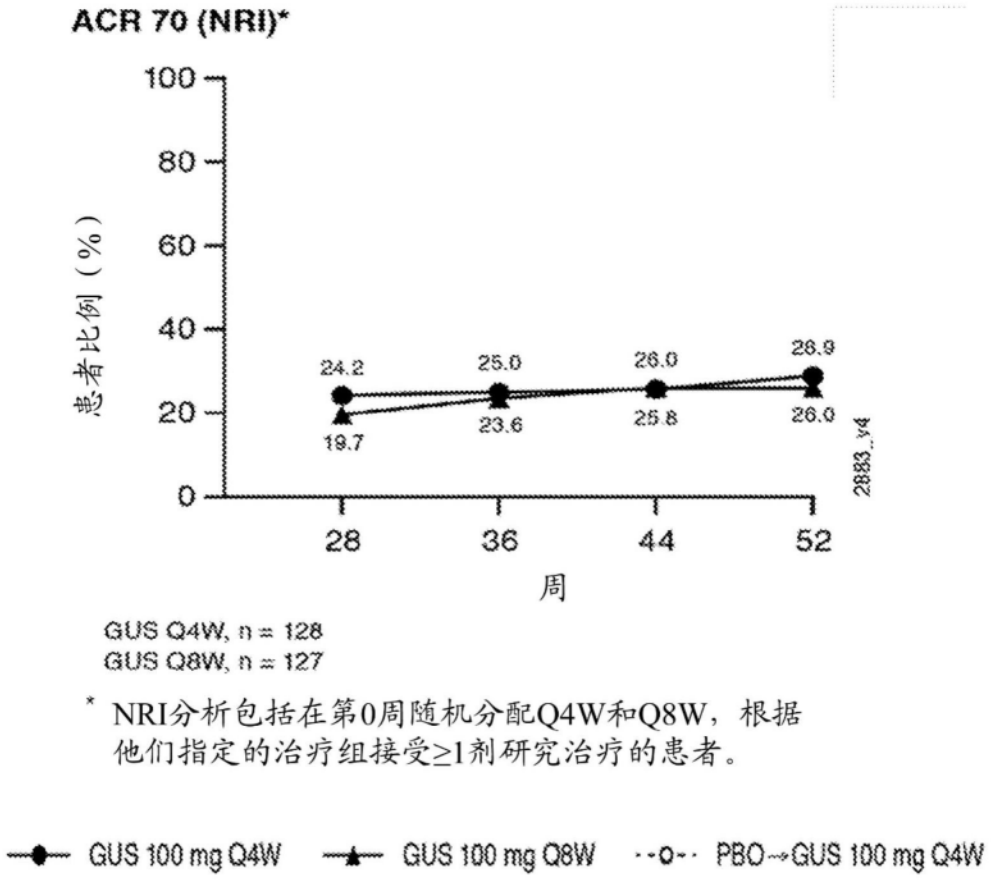

ACR 70 (NRI)*
患者比例（%）
100
80
60
40
20
0
24.2
25.0
26.0
26.9
19.7
23.6
25.8
26.0
28
36
44
52
周
2883_y4
GUS Q4W, n = 128
GUS Q8W, n = 127
* NRI分析包括在第0周随机分配Q4W和Q8W，根据他们指定的治疗组接受≥1剂研究治疗的患者。
GUS 100 mg Q4W
GUS 100 mg Q8W
PBO→GUS 100 mg Q4W

图24A

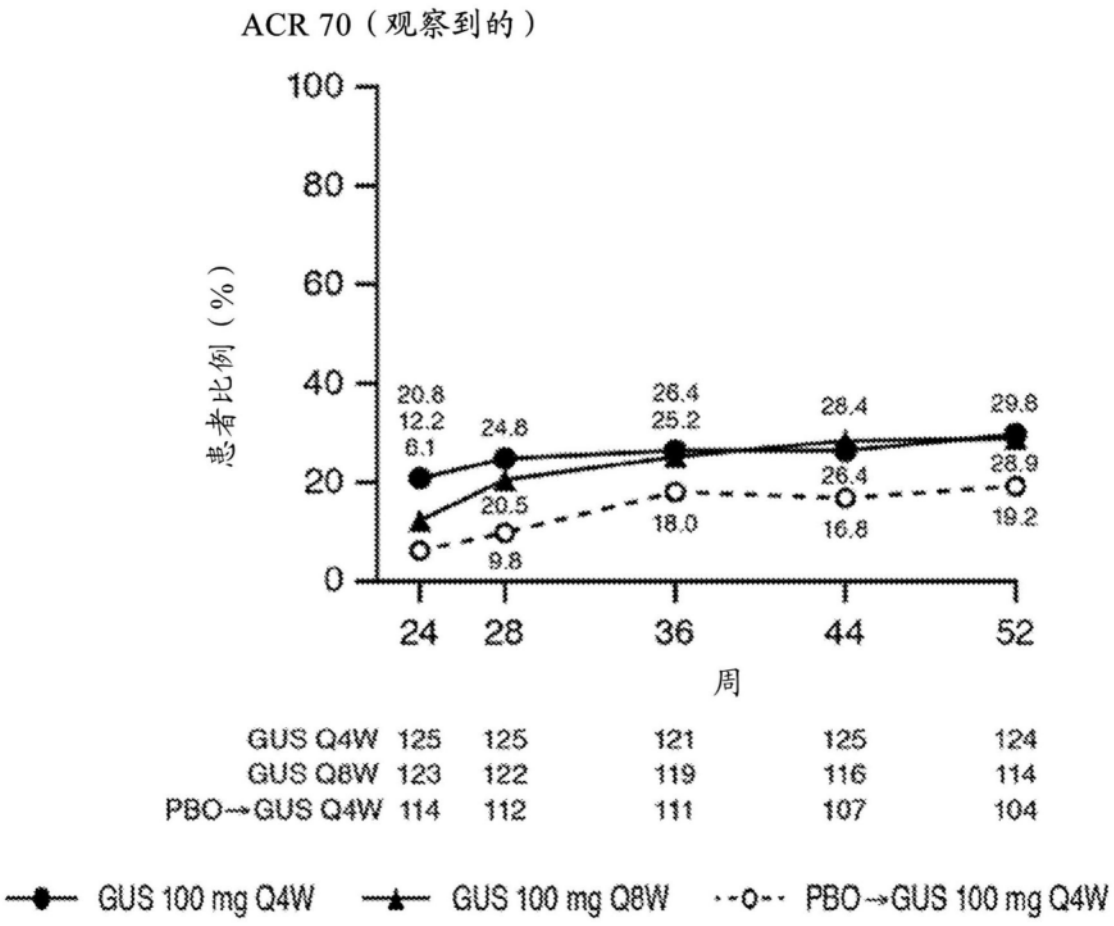

ACR 70（观察到的）
患者比例（%）
100
80
60
40
20
0
20.8
12.2
6.1
24.8
20.5
9.8
26.4
25.2
18.0
28.4
26.4
16.8
29.8
28.9
19.2
24
28
36
44
52
周
GUS Q4W 125 125 121 125 124
GUS Q8W 123 122 119 116 114
PBO→GUS Q4W 114 112 111 107 104
GUS 100 mg Q4W
GUS 100 mg Q8W
PBO→GUS 100 mg Q4W

图24B

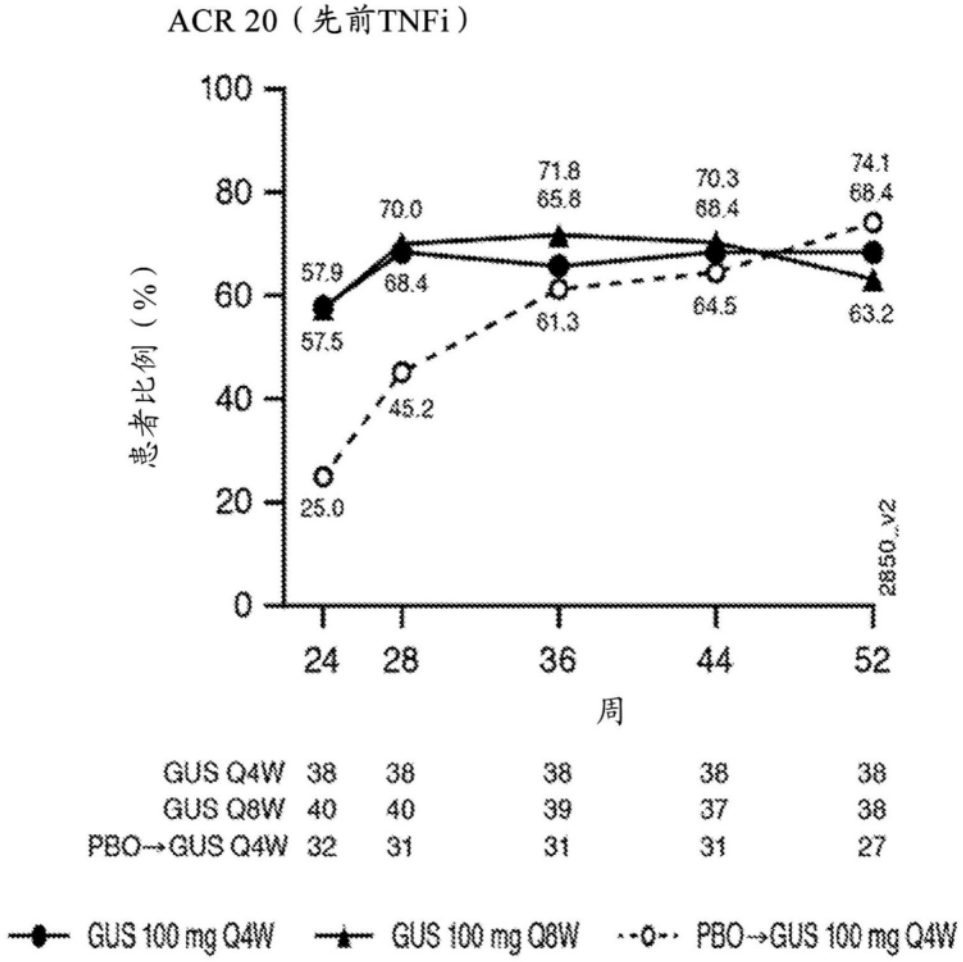

ACR 20（先前TNFi）
患者比例（%）
100
80
60
40
20
0
57.9
57.5
70.0
68.4
71.8
65.8
61.3
70.3
68.4
64.5
74.1
68.4
63.2
45.2
25.0
2850_v2
24
28
36
44
52
周
GUS Q4W 38 38 38 38 38
GUS Q8W 40 40 39 37 38
PBO→GUS Q4W 32 31 31 31 27
GUS 100 mg Q4W
GUS 100 mg Q8W
PBO→GUS 100 mg Q4W

图25A

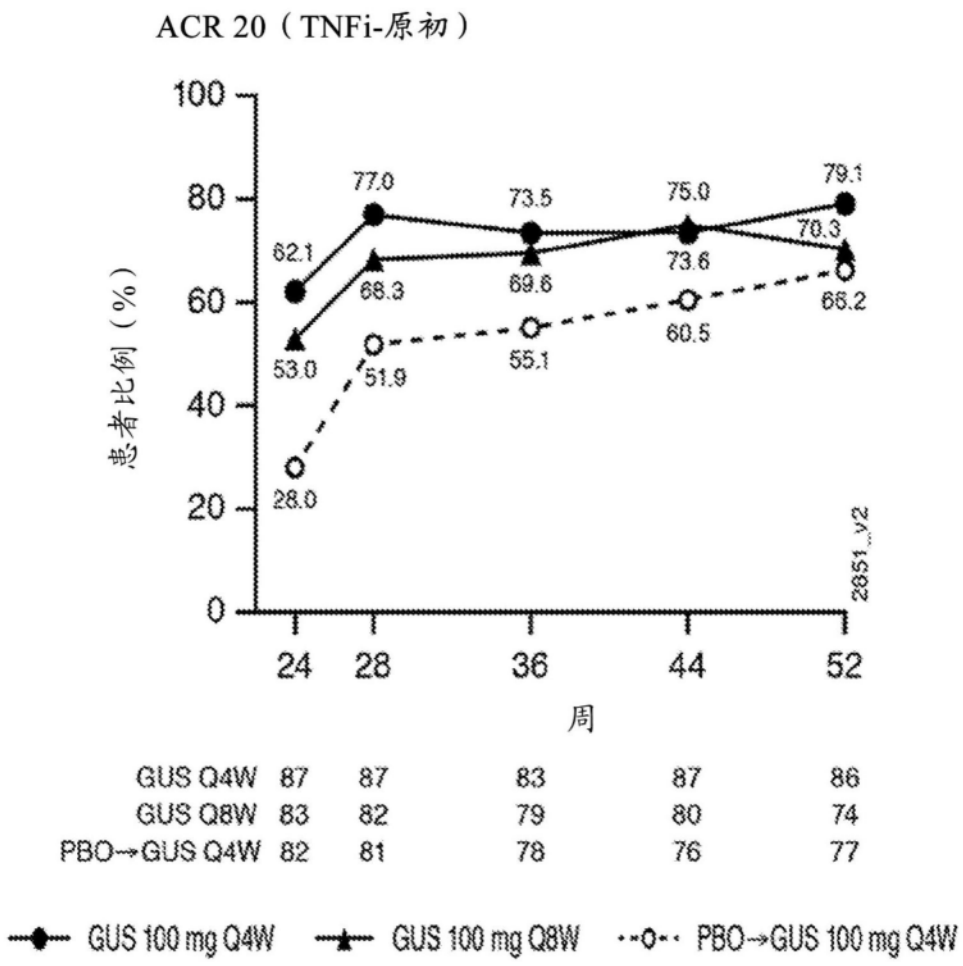

ACR 20（TNFi-原初）
100
80
60
40
20
0
患者比例（%）
62.1
77.0
73.5
75.0
79.1
53.0
68.3
69.6
73.6
70.3
28.0
51.9
55.1
60.5
66.2
2851_v2
24
28
36
44
52
周
GUS Q4W 87 87 83 87 86
GUS Q8W 83 82 79 80 74
PBO→GUS Q4W 82 81 78 76 77
GUS 100 mg Q4W
GUS 100 mg Q8W
PBO→GUS 100 mg Q4W

图25B

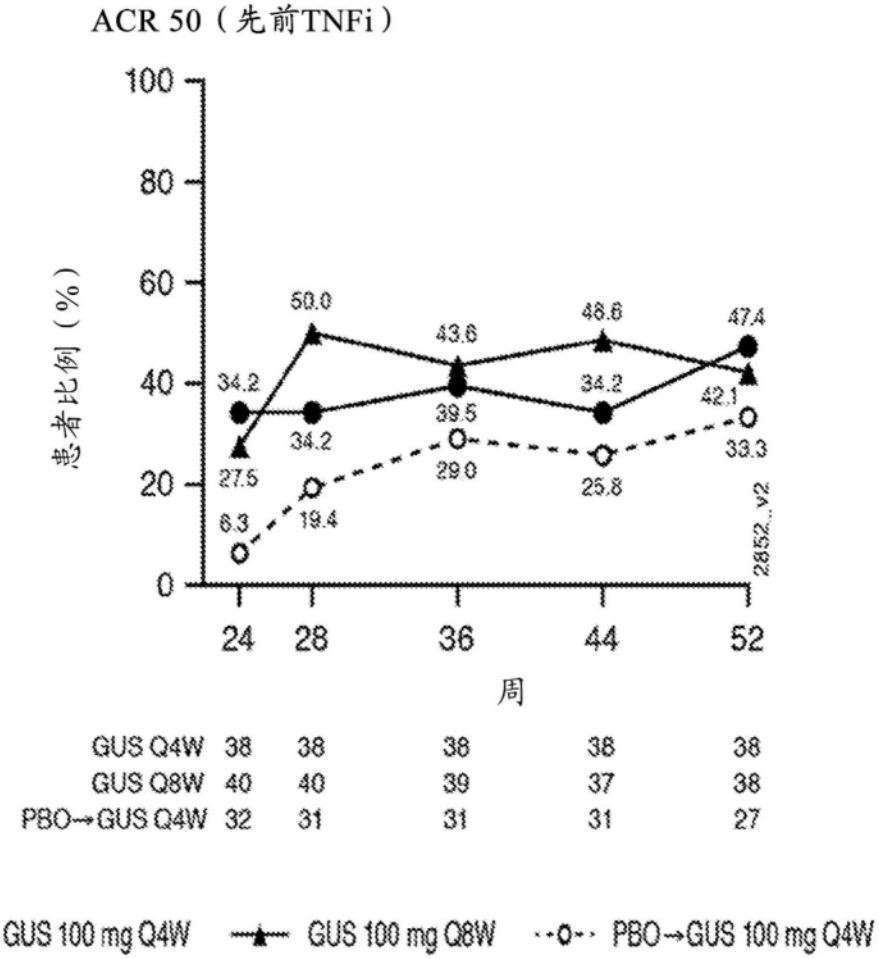

ACR 50（先前TNFi）
患者比例（%）
100
80
60
40
20
0
50.0
43.6
48.6
47.4
34.2
34.2
39.5
34.2
42.1
27.5
34.2
29.0
25.8
33.3
6.3
19.4
24
28
36
44
52
周
28852_v2
GUS Q4W 38 38 38 38 38
GUS Q8W 40 40 39 37 38
PBO→GUS Q4W 32 31 31 31 27
GUS 100 mg Q4W
GUS 100 mg Q8W
PBO→GUS 100 mg Q4W

图26A

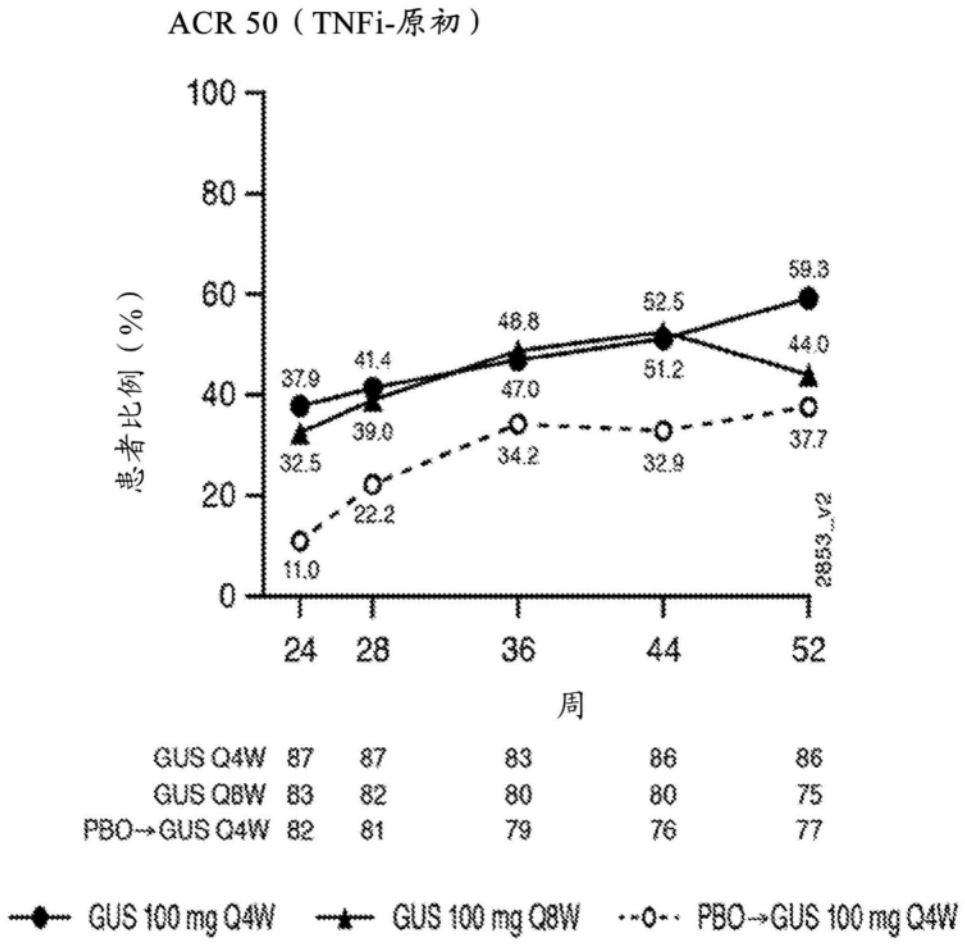

ACR 50（TNFi-原初）
患者比例（%）
100
80
60
40
20
0
37.9
41.4
48.8
52.5
59.3
32.5
39.0
47.0
51.2
44.0
11.0
22.2
34.2
32.9
37.7
2853_v2
24
28
36
44
52
周
GUS Q4W 87 87 83 86 86
GUS Q8W 83 82 80 80 75
PBO→GUS Q4W 82 81 79 76 77
GUS 100 mg Q4W
GUS 100 mg Q8W
PBO→GUS 100 mg Q4W

图26B

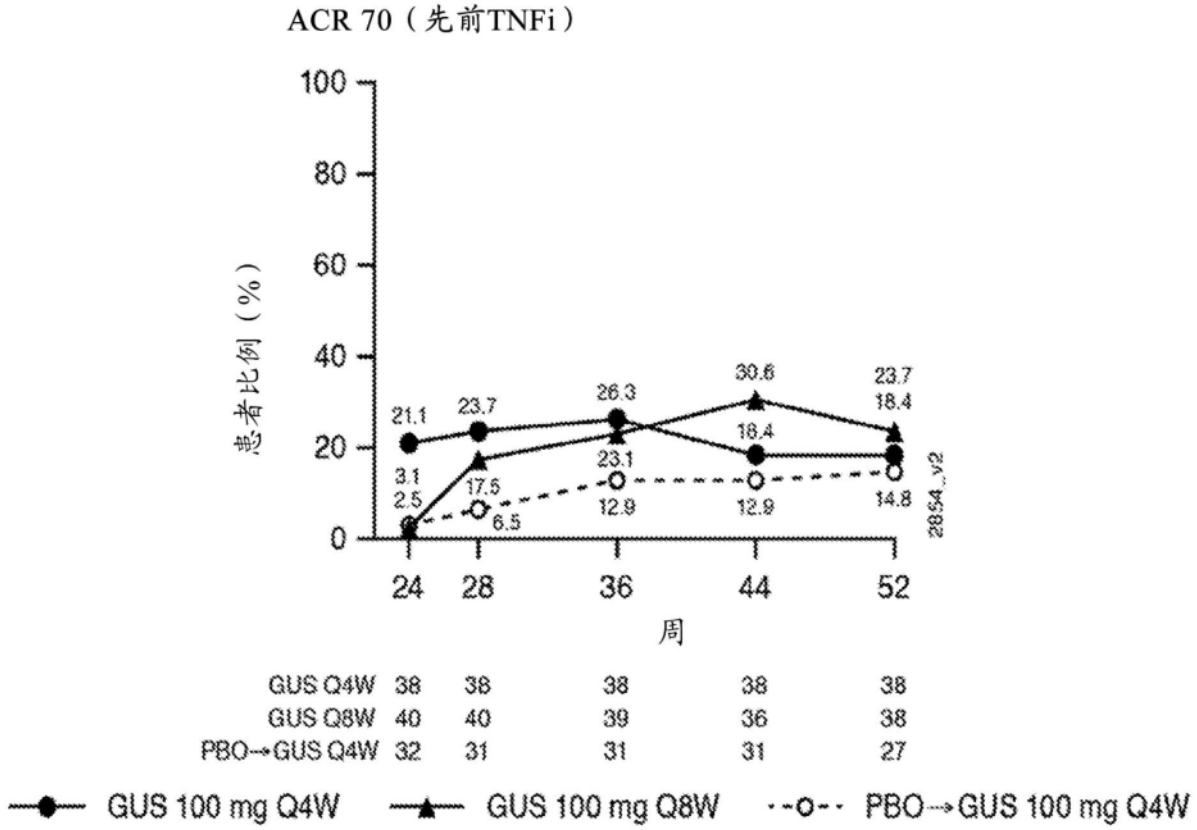

ACR 70（先前TNFi）
患者比例（%）
100
80
60
40
20
0
21.1
23.7
26.3
30.6
23.7
18.4
18.4
3.1
2.5
17.5
6.5
23.1
12.9
12.9
14.8
24
28
36
44
52
周
28854_v2
GUS Q4W 38 38 38 38 38
GUS Q8W 40 40 39 36 38
PBO→GUS Q4W 32 31 31 31 27
GUS 100 mg Q4W
GUS 100 mg Q8W
PBO→GUS 100 mg Q4W

图27A

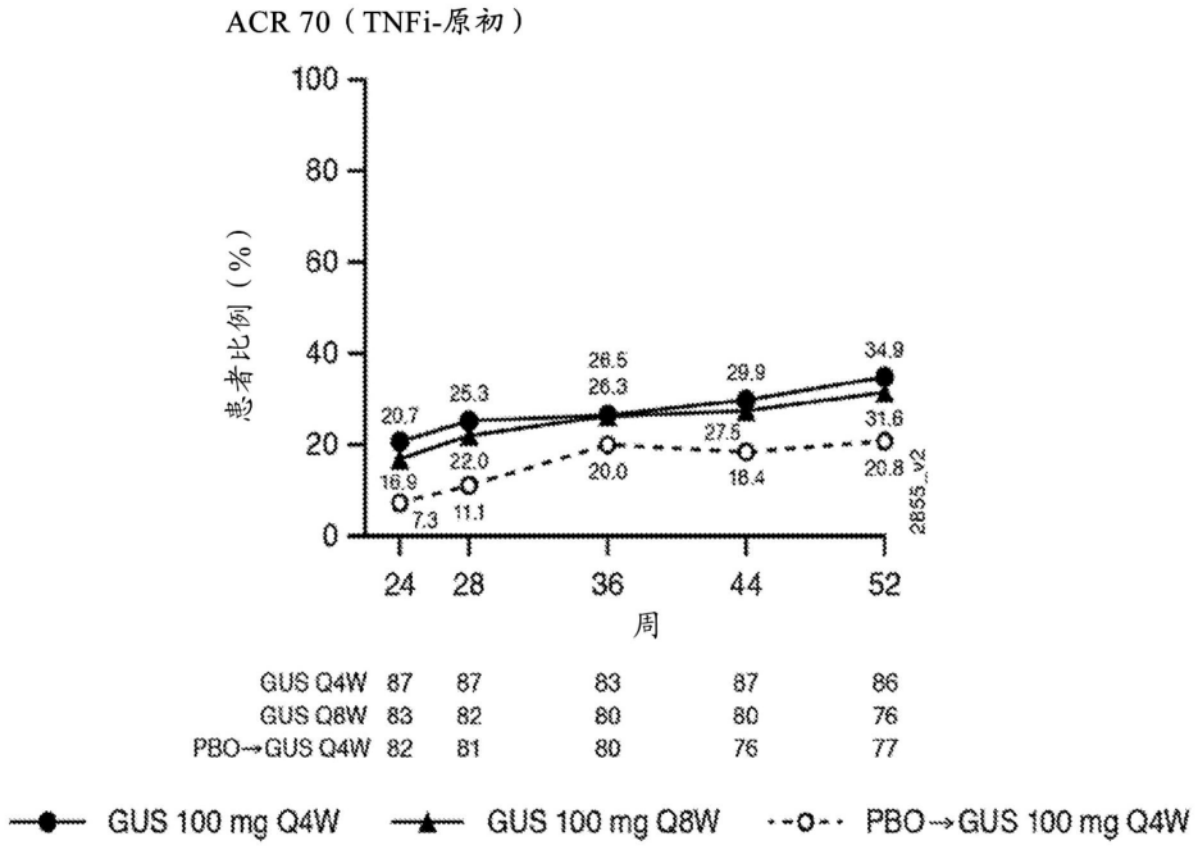

ACR 70（TNFi-原初）
患者比例（%）
100
80
60
40
20
0
20.7
25.3
26.5
26.3
29.9
34.9
16.9
22.0
27.5
31.6
7.3
11.1
20.0
18.4
20.8
2855_v2
24
28
36
44
52
周
GUS Q4W 87 87 83 87 86
GUS Q8W 83 82 80 80 76
PBO→GUS Q4W 82 81 80 76 77
GUS 100 mg Q4W
GUS 100 mg Q8W
PBO→GUS 100 mg Q4W

图27B

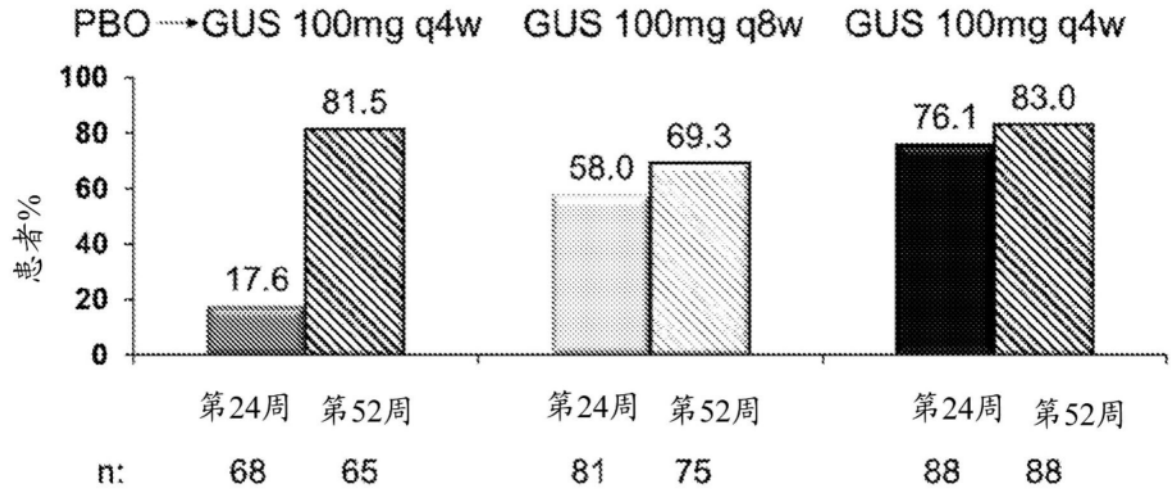

PBO→GUS 100mg q4w
GUS 100mg q8w
GUS 100mg q4w
患者%
100
80
60
40
20
0
17.6
81.5
58.0
69.3
76.1
83.0
第24周
第52周
第24周
第52周
第24周
第52周
n:
68
65
81
75
88
88

图28

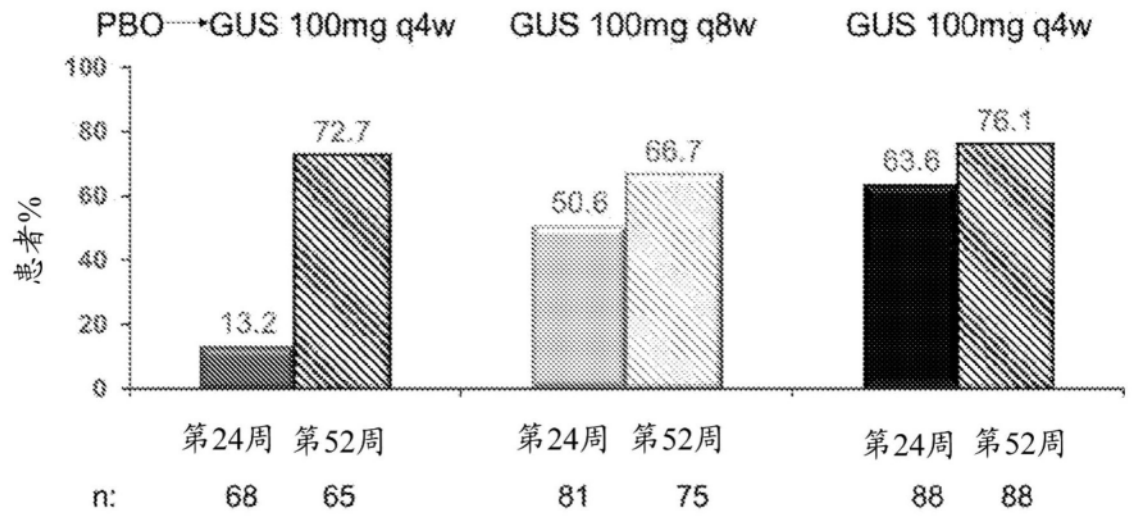

PBO→GUS 100mg q4w
GUS 100mg q8w
GUS 100mg q4w
患者%
100
80
60
40
20
0
13.2
72.7
50.6
66.7
63.6
76.1
第24周 第52周
第24周 第52周
第24周 第52周
n:
68 65
81 75
88 88

图29

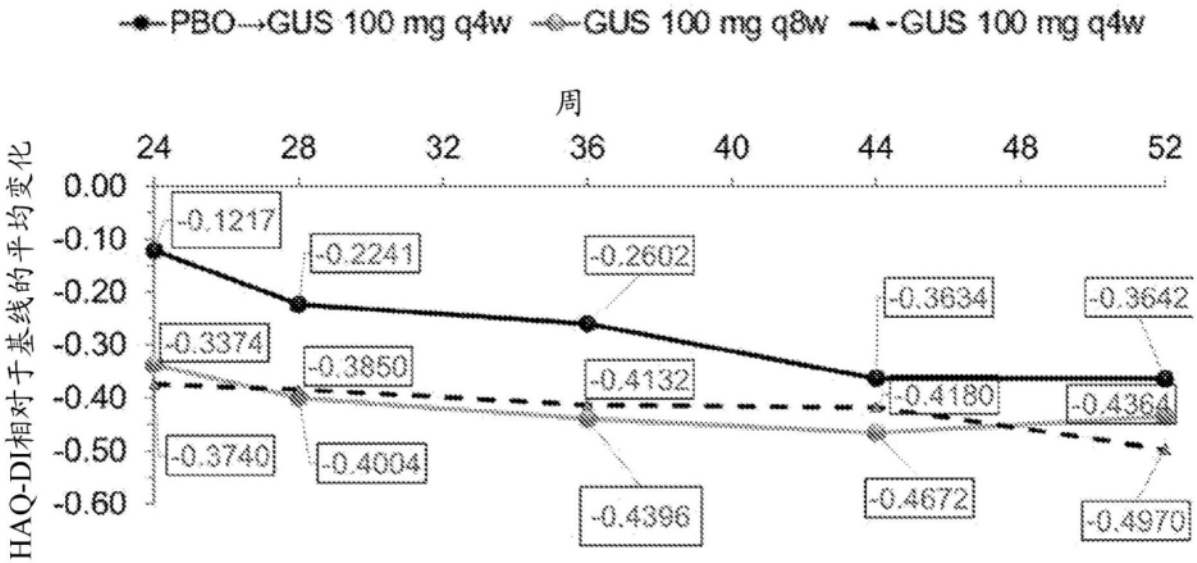

PBO→GUS 100 mg q4w
GUS 100 mg q8w
GUS 100 mg q4w
周
24 28 32 36 40 44 48 52
HAQ-DI相对于基线的平均变化
0.00
-0.10
-0.20
-0.30
-0.40
-0.50
-0.60
-0.1217
-0.2241
-0.2602
-0.3634
-0.3642
-0.3374
-0.3850
-0.4132
-0.4180
-0.4364
-0.3740
-0.4004
-0.4396
-0.4672
-0.4970

图30

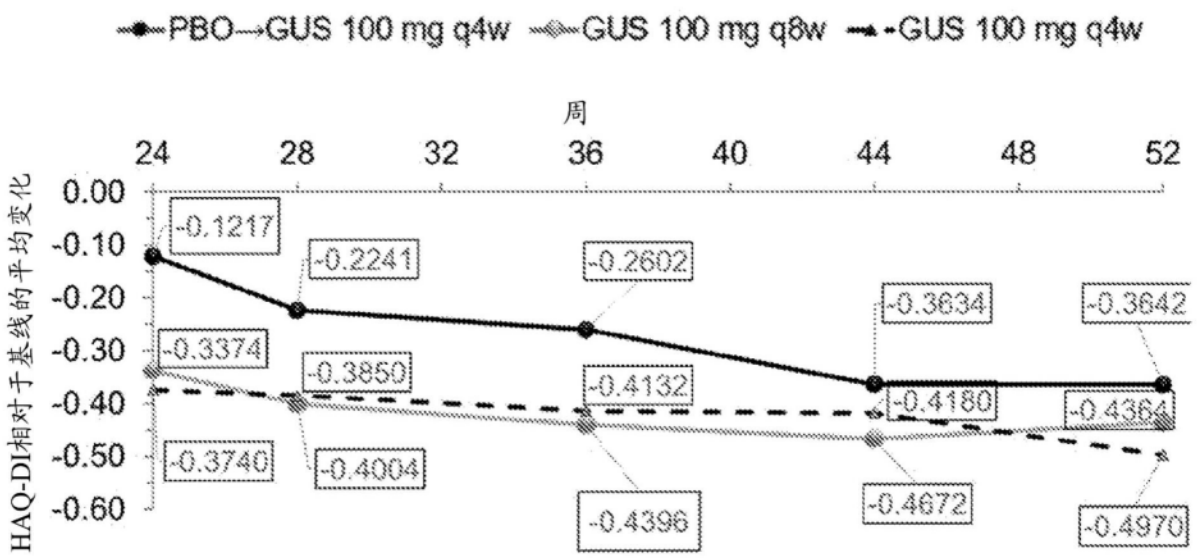

PBO→GUS 100 mg q4w
GUS 100 mg q8w
GUS 100 mg q4w
周
24
28
32
36
40
44
48
52
HAQ-DI相对于基线的平均变化
0.00
-0.10
-0.20
-0.30
-0.40
-0.50
-0.60
-0.1217
-0.2241
-0.2602
-0.3634
-0.3642
-0.3374
-0.3850
-0.4132
-0.4180
-0.4364
-0.3740
-0.4004
-0.4396
-0.4672
-0.4970

图31

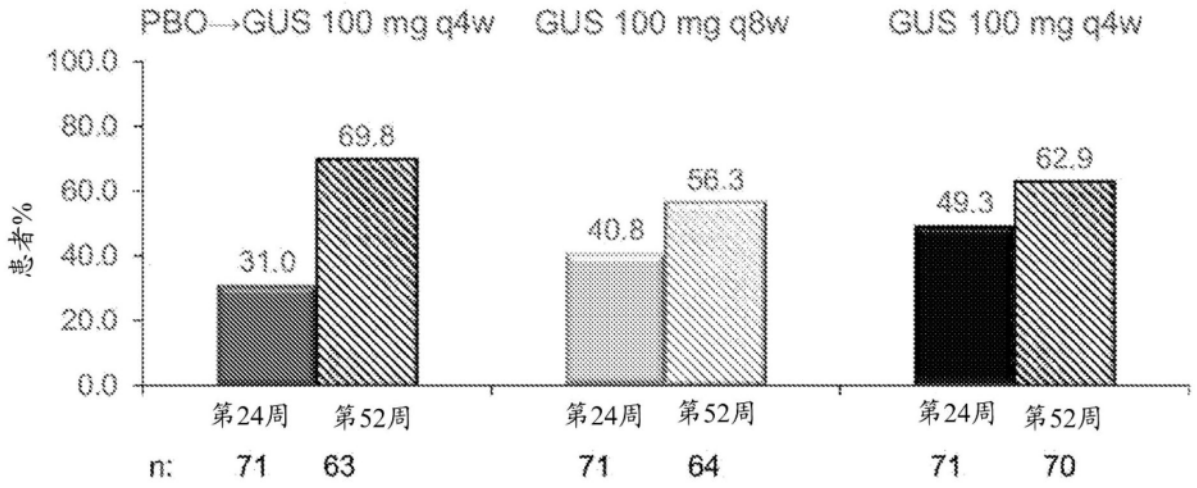

PBO→GUS 100 mg q4w
GUS 100 mg q8w
GUS 100 mg q4w
患者%
100.0
80.0
60.0
40.0
20.0
0.0
31.0
69.8
40.8
56.3
49.3
62.9
第24周
第52周
第24周
第52周
第24周
第52周
n:
71
63
71
64
71
70

图32

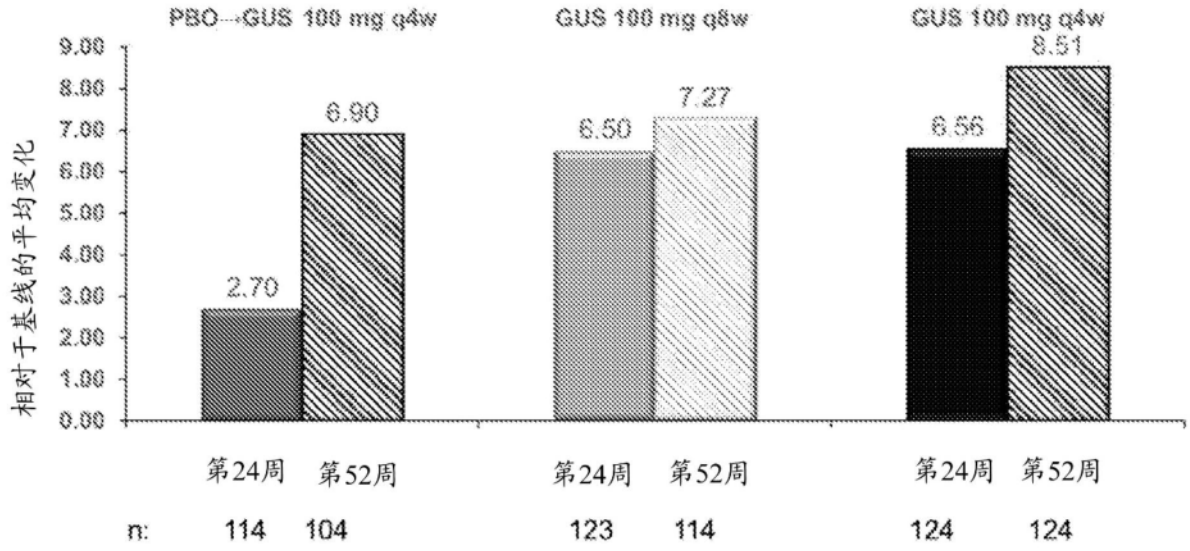

PBO→GUS 100 mg q4w
GUS 100 mg q8w
GUS 100 mg q4w
相对于基线的平均变化
2.70
6.90
6.50
7.27
6.56
8.51
第24周
第52周
第24周
第52周
第24周
第52周
n:
114
104
123
114
124
124

图33

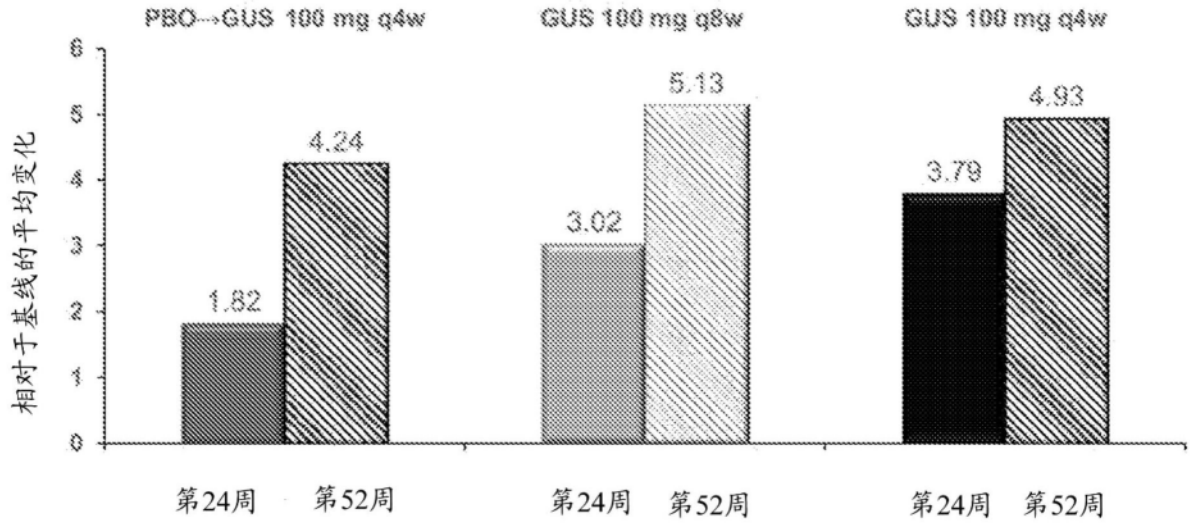

PBO→GUS 100 mg q4w
GUS 100 mg q8w
GUS 100 mg q4w
相对于基线的平均变化
1.82
4.24
3.02
5.13
3.79
4.93
第24周
第52周
第24周
第52周
第24周
第52周

图34

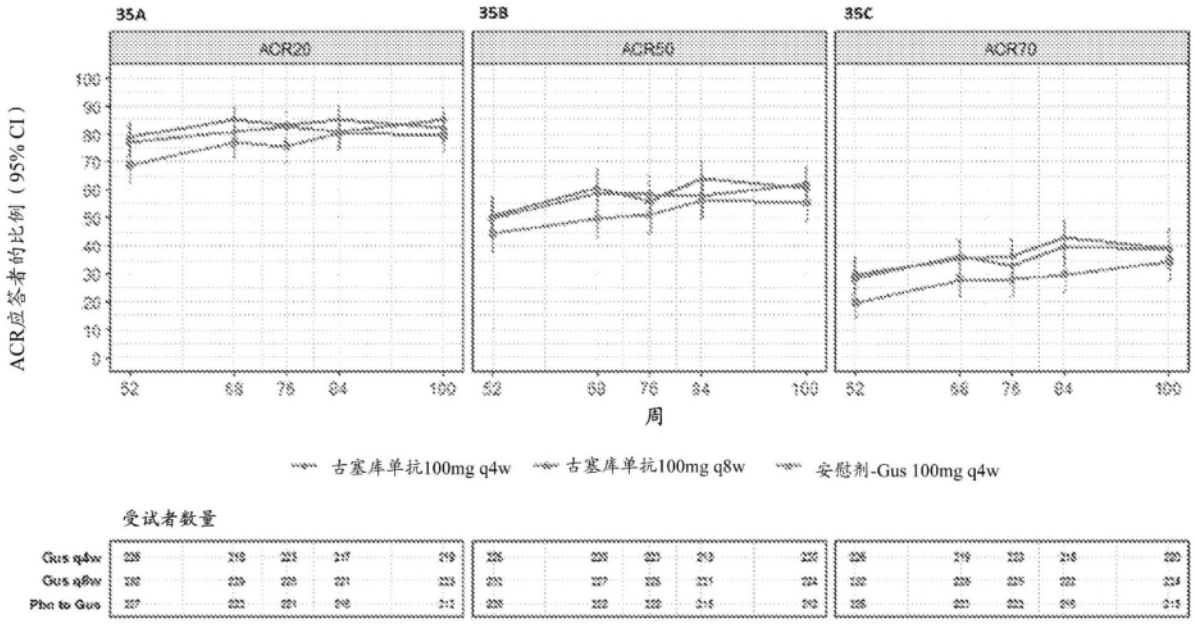

35A
35B
35C
ACR20
ACR50
ACR70
ACR应答者的比例（95% CI）
周
古塞库单抗100mg q4w
古塞库单抗100mg q8w
安慰剂-Gus 100mg q4w
受试者数量
Gus q4w
Gus q8w
Pbo to Gus

图35A-C

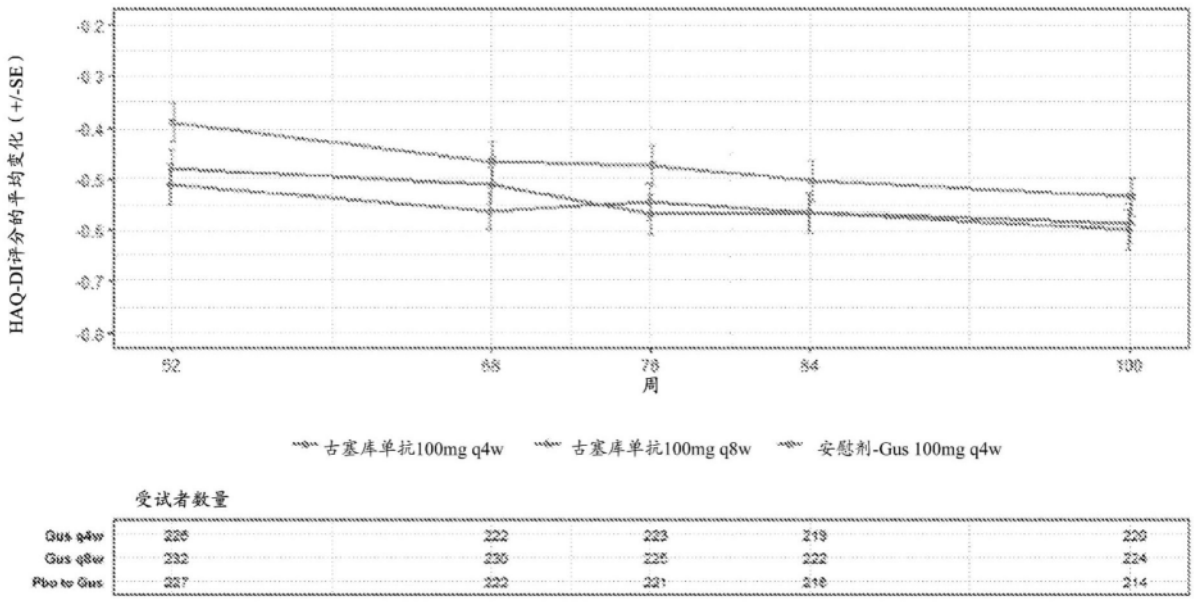

HAQ-DI评分的平均变化（+/-SE）
周
古塞库单抗100mg q4w
古塞库单抗100mg q8w
安慰剂-Gus 100mg q4w
受试者数量
Gus q4w
Gus q8w
Pbo to Gus

图36

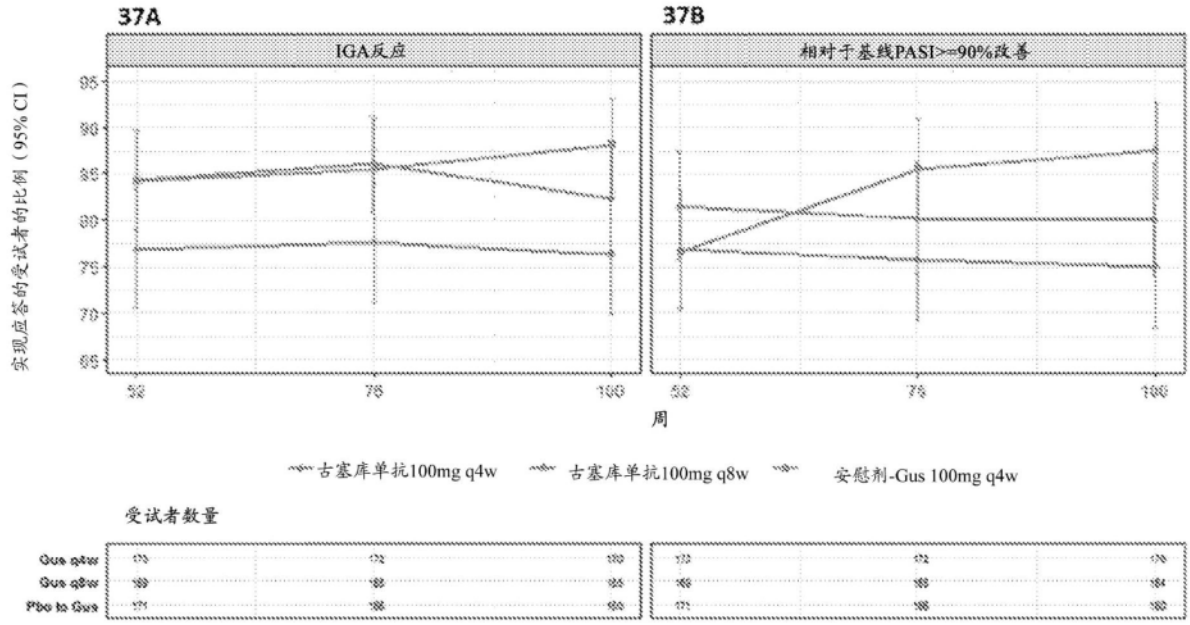

37A
IGA反应
37B
相对于基线PASI>=90%改善
实现应答的受试者的比例（95% CI）
周
古塞库单抗100mg q4w
古塞库单抗100mg q8w
安慰剂-Gus 100mg q4w
受试者数量
Gus q4w
Gus q8w
Pbo to Gus

图37A-B

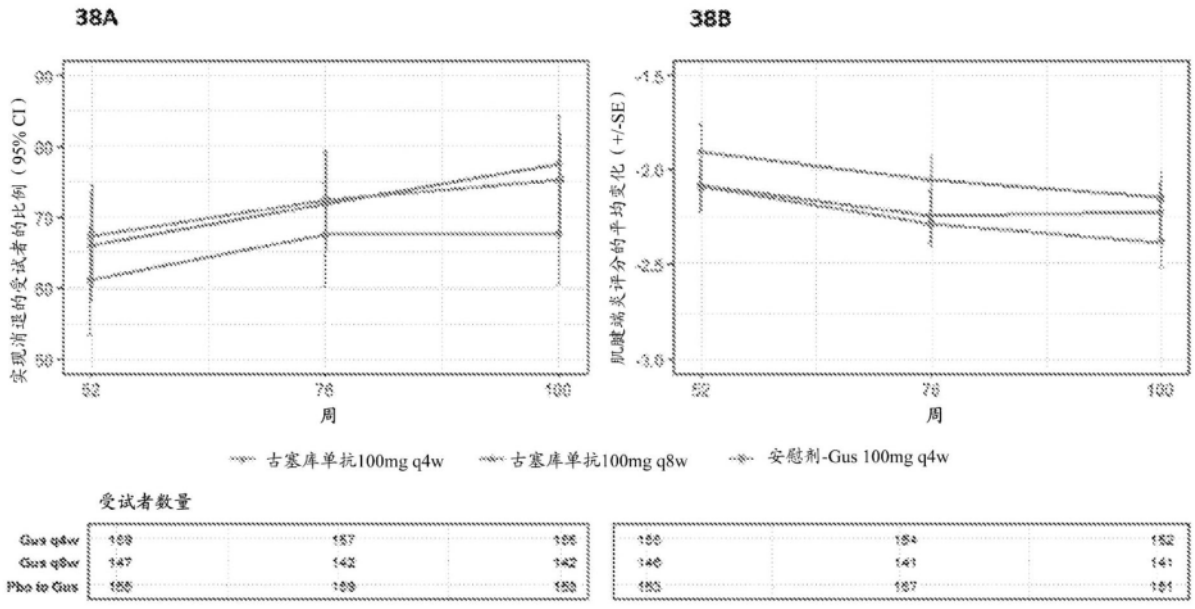

38A
38B
实现清理的受试者的比例（95% CI）
肌腱端炎评分的平均变化（+/-SE）
周
古塞库单抗100mg q4w
古塞库单抗100mg q8w
安慰剂-Gus 100mg q4w
受试者数量
Gus q4w
Gus q8w
Pbo to Gus

图38A-B

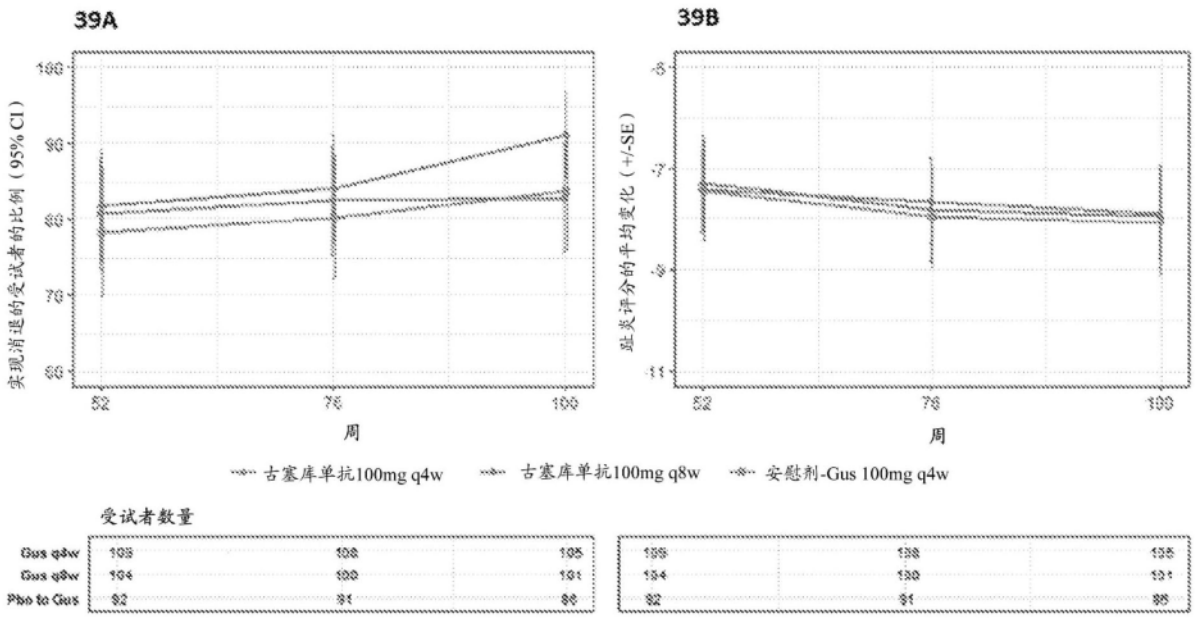

39A
39B
实现消退的受试者的比例（95% CI）
肢关评分的平均变化（+/-SE）
周
古塞库单抗100mg q4w
古塞库单抗100mg q8w
安慰剂-Gus 100mg q4w
受试者数量
Gus q4w
Gus q8w
Pbo to Gus

图39A-B

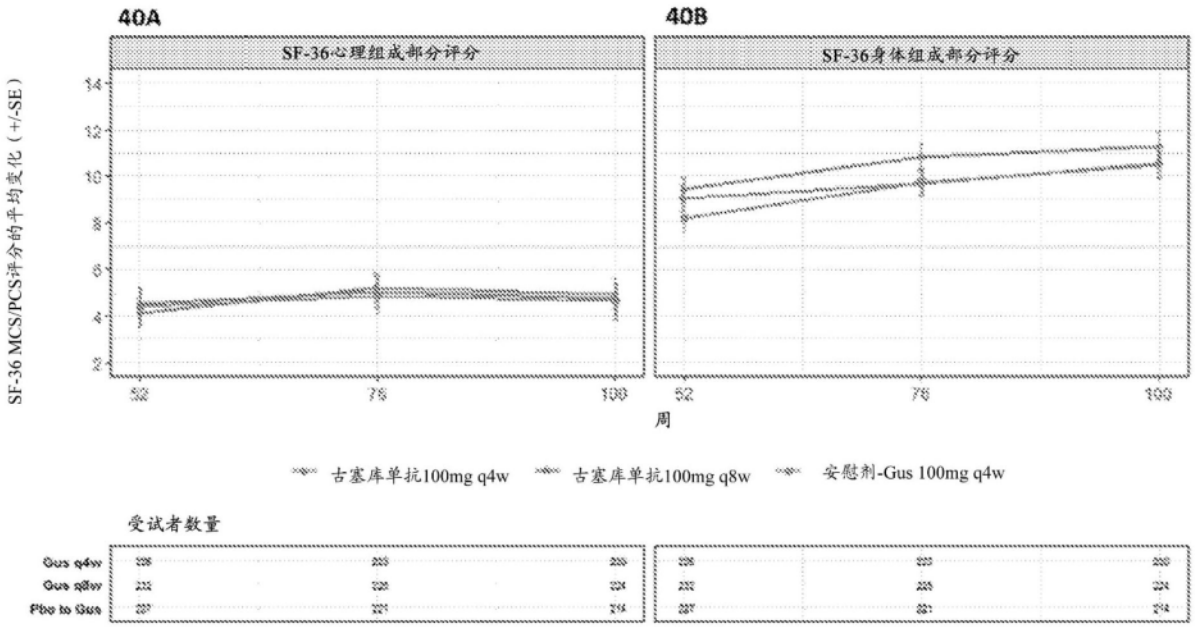
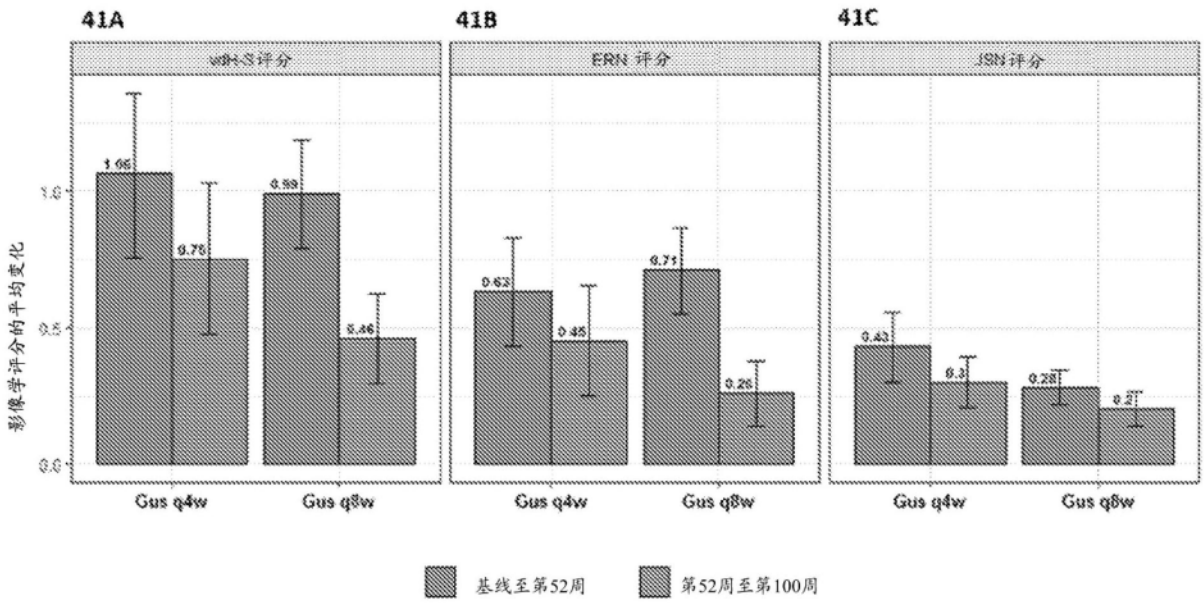
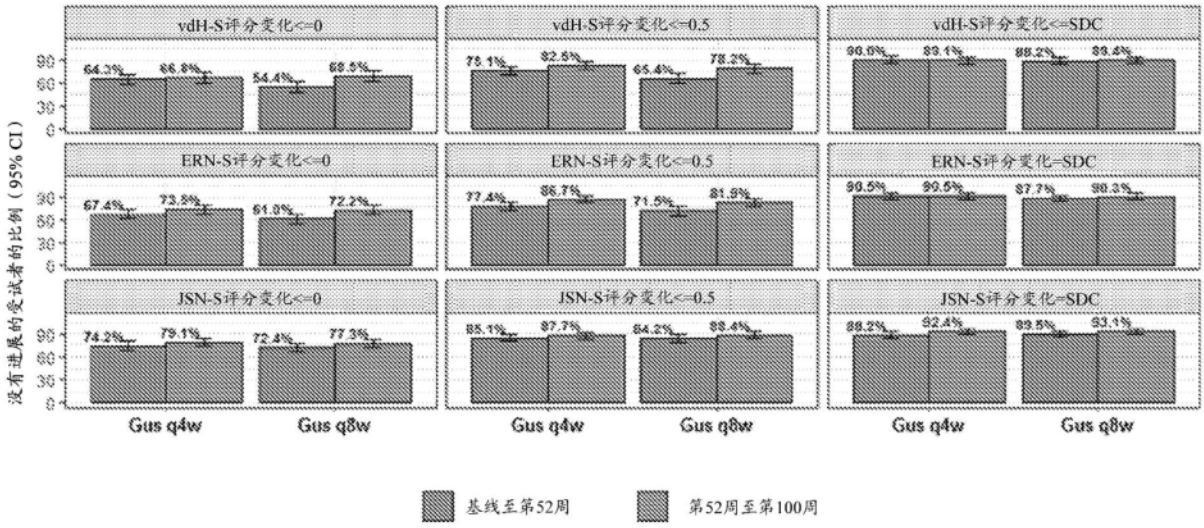

40A
40B
SF-36心理组成部分评分
SF-36身体组成部分评分
SF-36 MCS/PCS评分的平均变化（+/-SE）
周
古塞库单抗100mg q4w
古塞库单抗100mg q8w
安慰剂-Gus 100mg q4w
受试者数量
Gus q4w
Gus q8w
Pbo to Gus

图40A-B



从基线到第52周/从第52周到第100周的N=gus q4w组中的221/211和gus q8w组中的228/216

图41A-C



从基线到第52周/从第52周到第100周的N=gus q4w组中的221/211和gus q8w组中的228/216，从基线到第52周/从第52周到第100周的SDC=vdH-S评分2.86/2.28，侵蚀评分2.25/1.77和JSN评分1.22/1.07

图42

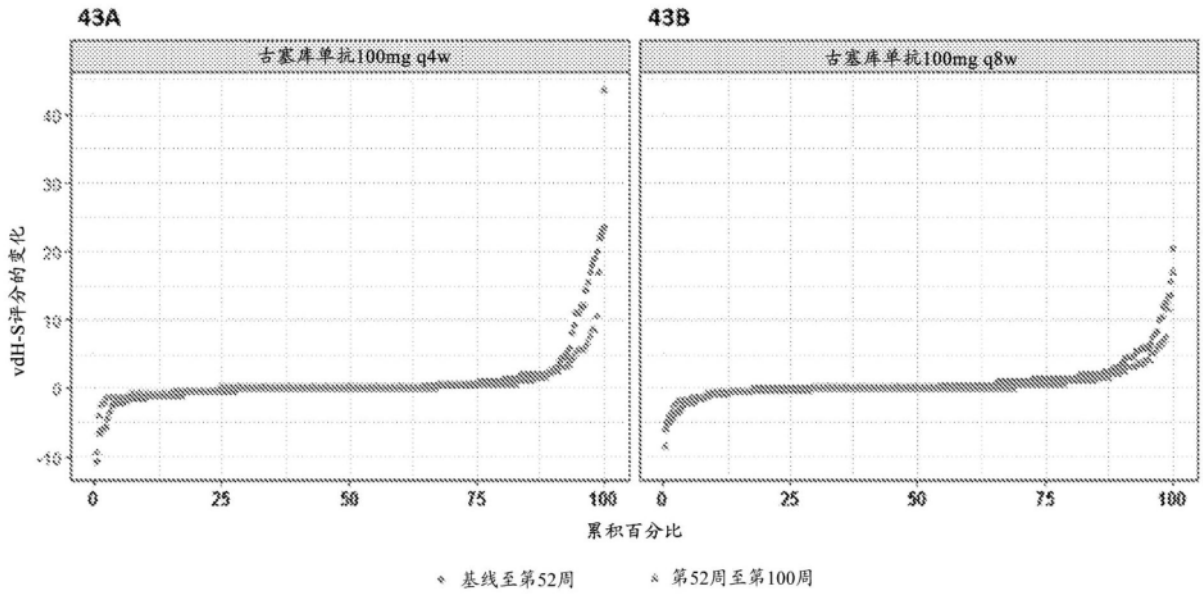

43A
43B
古塞库单抗100mg q4w
古塞库单抗100mg q8w
vdH-S评分的变化
累积百分比
基线至第52周
第52周至第100周
从基线到第52周/从第52周到第100周的N=gus q4w组中的221/211和gus q8w组中的228/216

图43A-B

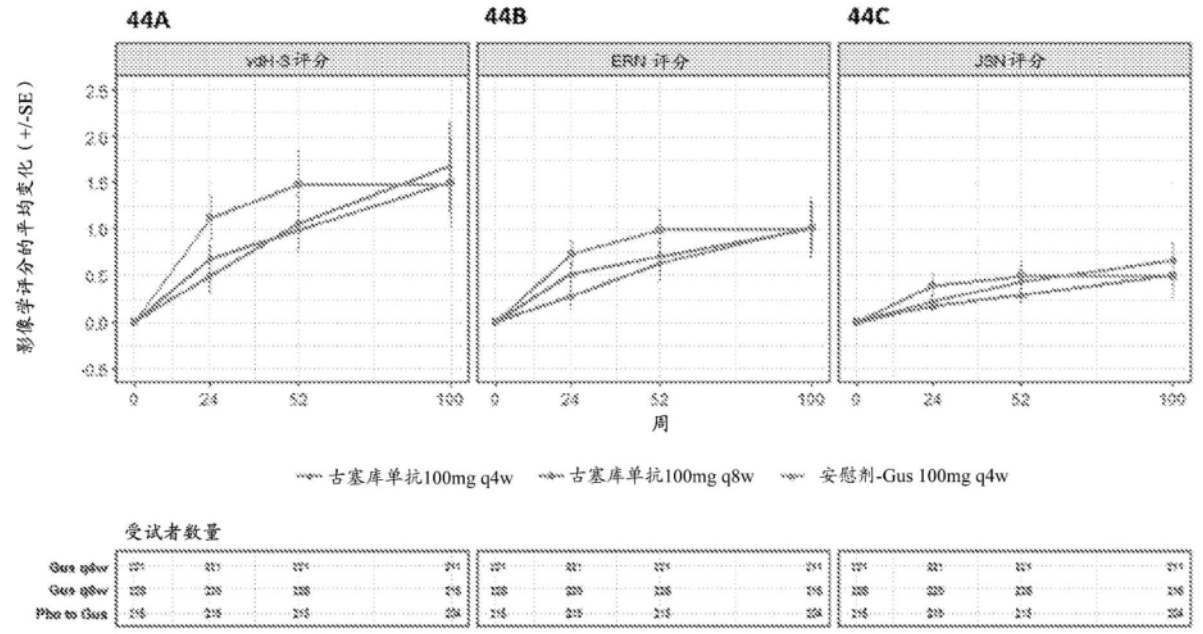
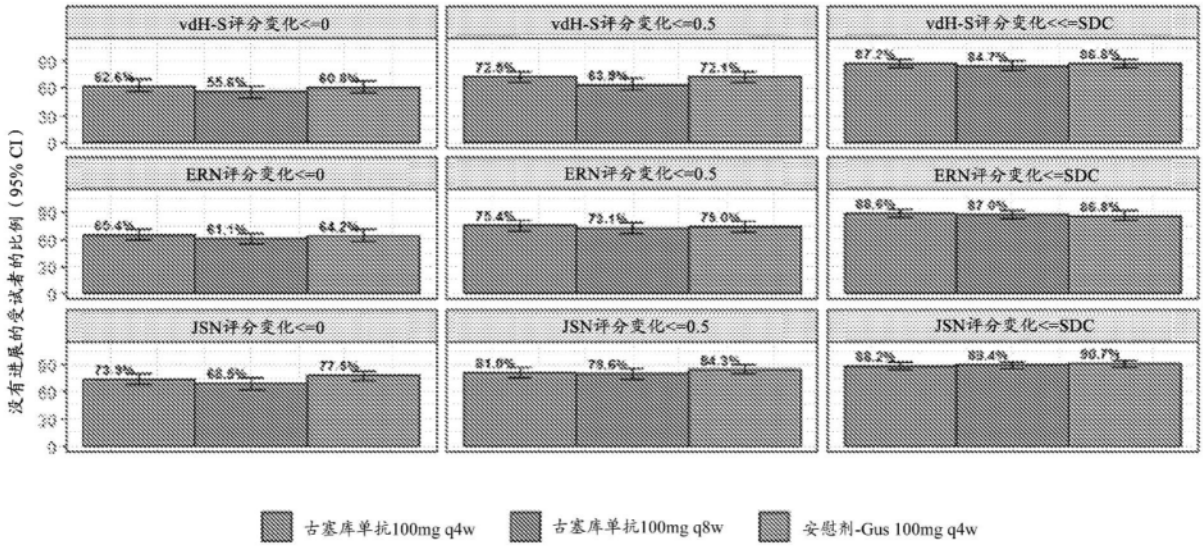
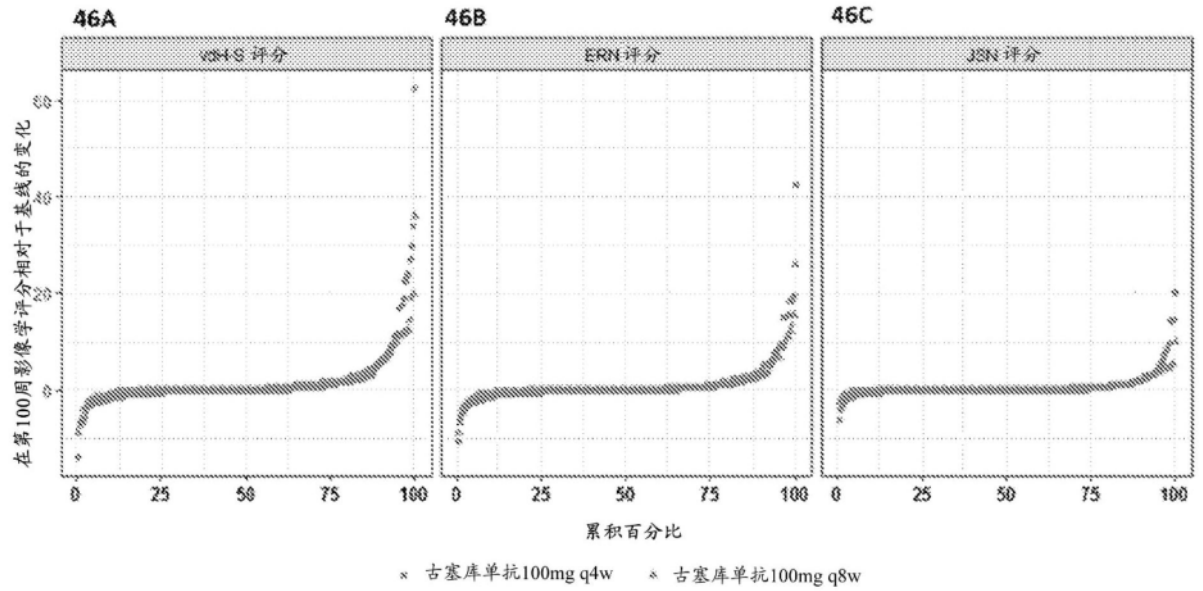

44A
44B
44C
vdH-S评分
ERN评分
JSN评分
影像学评分的平均变化（+/-SE）
周
古塞库单抗100mg q4w
古塞库单抗100mg q8w
安慰剂-Gus 100mg q4w
受试者数量

图44A-C



在第100周相对于基线的N=gus q4w、gus q8w和安慰剂-gus q4w组的211/216/204，在第100周相对于基线的SDC=vdH-S评分3.46、侵蚀评分2.66和JSN评分1.66

图45



在第100周相对于基线的N=gus q4w组和gus q8w组中的211/216

图46A-C