

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(11) **046015**

(13) **B1**

(12) **ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ**

- | | |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p>(45) Дата публикации и выдачи патента
2024.01.31</p> <p>(21) Номер заявки
202192723</p> <p>(22) Дата подачи заявки
2020.04.02</p> | <p>(51) Int. Cl. <i>A61K 39/395</i> (2006.01)
<i>A61K 9/08</i> (2006.01)
<i>A61K 47/18</i> (2017.01)
<i>A61K 47/26</i> (2006.01)
<i>A61K 47/12</i> (2006.01)
<i>A61P 19/02</i> (2006.01)
<i>A61P 1/00</i> (2006.01)
<i>A61P 11/06</i> (2006.01)
<i>A61P 37/08</i> (2006.01)
<i>A61P 17/06</i> (2006.01)</p> |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

(54) **ВОДНАЯ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ КОМПОЗИЦИЯ АНТИ-IL17А АНТИТЕЛА И ЕЕ ПРИМЕНЕНИЕ**

- | | |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p>(31) 2019109641</p> <p>(32) 2019.04.02</p> <p>(33) RU</p> <p>(43) 2022.05.06</p> <p>(86) PCT/RU2020/050065</p> <p>(87) WO 2020/204765 2020.10.08</p> <p>(71)(73) Заявитель и патентовладелец:
ЗАКРЫТОЕ АКЦИОНЕРНОЕ
ОБЩЕСТВО "БИОКАД" (RU)</p> <p>(72) Изобретатель:
Черняева Екатерина Валерьевна,
Ломкова Екатерина Александровна,
Артемьева Антонина Васильевна,
Еремеева Анна Викторовна, Иванов
Роман Алексеевич, Ряховская
Анастасия Михайловна, Шитикова
Виктория Олеговна, Яковлев
Александр Олегович, Морозов
Дмитрий Валентинович (RU)</p> <p>(74) Представитель:
Мельчаева О.А. (RU)</p> | <p>(56) RU-C2-2609627
RU-C1-2356579
Interleukin-17 Inhibitor Shows High Efficacy After One Year of Therapy in Psoriasis Patients // BIOCAD News, 10/04/2018 (Electronic source: https://biocad.ru/post/pervyj_rossijskij_ingibitor_interlejkina_17_demonstriruet_vysokuyu_effektivnost_po_rezultatam_odnogo_goda_terapii_pacientov_s_psoziazom), p. 1
RU-A-2017131618
WO-A1-2016103093
RU-C2-2665966</p> |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

- (57) Изобретение относится к водным композициям для анти-IL17а антител и, в частности, к водным композициям для анти-IL17а антител, содержащих переменный домен V_{HH} и переменный домен V_L, которые могут быть использованы в качестве лекарственного средства для лечения IL-17А-опосредованных заболеваний.

046015 B1

046015 B1

Область техники

Настоящее изобретение относится к водным композициям для анти-IL17a антител и, в частности, к водным композициям для анти-IL17a антител, содержащих вариабельный домен V_{HH} и вариабельный домен V_L , которые могут быть использованы в качестве лекарственного средства для лечения IL-17A-опосредованных заболеваний.

Уровень техники

Антитела, также именуемые как иммуноглобулины (Ig), - это растворимые гликопротеины крови и тканевой жидкости, играющие ключевую роль в системе гуморального иммунитета у позвоночных. Антитела синтезируются В-лимфоцитами в ответ на чужеродные биологические и химические вещества (антигены) разнообразной структуры. Благодаря высокой специфичности и высокой аффинности связывания с определенным антигеном, а также возможности возникновения антител к неограниченному репертуару антигенов, антитела и их производные являются одними из наиболее важных реагентов для использования в фундаментальных и прикладных медицинских исследованиях.

Канонические антитела представляют собой крупные (~150 кДа - IgG) мультимерные белки, содержащие две идентичные тяжелые Н-цепи (один вариабельный V_{HH} -домен, три константных CH1-, CH2-, CH3-домена и шарнирный участок между CH1- и CH2-доменами) и две идентичные легкие L-цепи (состоящие из вариабельного V_L -домена, и константного CL-домена). Четырехцепочечная молекула объединена посредством нековалентных и ковалентных (дисульфидных) связей между цепями. При помощи протеазы папаин молекулу антитела можно расщепить на два фрагмента: Fab (Fragment antigen binding, антиген связывающий фрагмент) и Fc (Fragment crystallizable, фрагмент, способный к кристаллизации). Соответственно одна область молекулы антител (Fab) определяет ее антигенную специфичность, а другая (Fc) осуществляет эффекторные функции, которые направлены на элиминацию антигена. Домены CH1 и CH2 Н-цепи разделены шарнирной областью, от которой зависит подвижность Fab-фрагмента и взаимодействие IgG молекулы с IgG эффекторными рецепторами, расположенными на клетках. CH2 домен содержит участки связывания как Fcγ рецепторов, опосредующих клеточную активацию (ADCC и ADCP), так и молекул системы комплемента (CDC). Кроме того, в этом домене находится сайт, являющийся местом присоединения углеводов для всех изотипов иммуноглобулинов. CH3-домен в значительной степени определяет стабильность димера IgG, и взаимодействует с FcRn рецептором на поверхности клеток, определяя фармакокинетические свойства антител и их метаболизм, и распределение внутри организма. Комбинация антигенсвязывающих участков (CDR-Complementarity Determining Regions) вариабельного домена тяжелой цепи (VH) и вариабельного домена легкой цепи (V_L) формирует участок связывания антигена, в то время как каркасные регионы вариабельных доменов и константные домены непосредственно не участвуют в распознавании антигена. Минимизированной Fab-производной для классических антител является одноцепочечная конструкция, в которой вариабельные домены тяжелой и легкой цепей соединены линкерной последовательностью (scFv).

Важным открытием явилось обнаружение в крови представителей семейства Camelidae (верблюды, ламы, викауны) в значительном количестве специфических неканонических антител с упрощенной структурой. Такие антитела ("тяжелоцепочечные", "heavy chain antibody", HCAb) состоят из димера только одной укороченной тяжелой цепи (без CH1-домена), а легкая цепь при этом полностью отсутствует. Антиген-связывающий участок HCAb формируется лишь одним вариабельным доменом тяжелой цепи (V_{HH}), который непосредственно связан через шарнирную область с Fc-доменом. Часто V_{HH} обозначают термином однодоменное антитело, "нанотело", "мини-антитело" или "наноантитело". Как оказалось, такая монодоменная структура в изолированном виде, кроме малых размеров (12-15 кДа), обладает рядом преимуществ перед классическими IgG антителами, а именно агрегационной, химической и термической стабильностью. Антитела V_{HH} можно эффективно клонировать и экспрессировать в бактериальных и дрожжевых клетках. Обладая такими свойствами, они получили технологическое развитие как в терапевтическом направлении, развиваемом компанией "Ablynx", так и области лабораторной и промышленной хроматографии (аффинные сорбенты Capture Select).

Тяжелоцепочечные антитела (HCAb), состоящие из димера только тяжелой цепи иммуноглобулина, впервые обнаружены при электрофоретическом анализе иммуноглобулинов в сыворотке крови различных представителей семейства верблюдовых. Относительная доля HCAb варьирует от примерно 15-25% (всех IgG) у лам и викауний до примерно 60-80% у верблюдов.

Предполагается, что неканонические антитела (HCAb), по крайней мере, в случае верблюдовых, представляют собой результат относительно недавней эволюции генов канонических антител. Два константных домена тяжелых цепей, CH2 и CH3, в случае HCAb и канонических антител высококонсервативны. В составе антител HCAb домен, соответствующий первому константному CH1-домену классических антител, отсутствует. Геном одногорбого верблюда (вид Dromedary) содержит кластер из примерно пятидесяти V_{H-} и сорока V_{HH} -генеративных генов, за которыми располагаются множественные гены D-сегментов, J-сегментов и гены константных участков (C $μ$, C $γ$, C $ε$, C $α$). Очевидно, что некоторые из C $γ$ -генов предназначены для формирования HCAb (мутация приводит к потере CH1-домена), в то время как остальные - для формирования канонических антител (с сохраняемым CH1-доменом). Одни и те же

гены сегментов D и J могут случайным образом соединяться как с одним из V_H -генов, так и с одним из V_{HH} -генов. Это указывает на то, что гены V_H и V_{HH} находятся в одном и том же локусе.

Организация варьируемых доменов неканонических антител (V_{HH}) и варьируемых доменов (V_H) классических антител весьма сходна, т.к. у человека V_H -домены подкласса IgG3 имеют высоко выраженную гомологию с V_H и V_{HH} верблюдовых. В обоих случаях V-домены состоят из четырех консервативных каркасных участков (FR), которые окружают три гиперварируемых участка, определяющих комплементарность (CDR). Также в обоих случаях формируется типичная для V-домена иммуноглобулина пространственная 3D структура из двух β -слоев, один из которых состоит из четырех аминокислотных цепочек и второй - из пяти. В этой структуре все три гиперварируемых участка кластеризуются с одной стороны V-домена, где они участвуют в распознавании антигена и располагаются в петлях, соединяющих β -структуры. Однако имеются и важные отличия, связанные с функционированием V_{HH} в формате одного домена. Так, CDR1 и CDR3 V_{HH} заметно увеличены. Часто в гиперварируемых участках V_{HH} обнаруживаются цистеиновые остатки сразу в двух участках (чаще всего в CDR1 и CDR3, реже в CDR2 и CDR3). При исследовании кристаллических структур V_{HH} показано, что эти цистеиновые остатки формируют дисульфидные связи, и это дополнительно стабилизирует структуру петель данного антитела. Наиболее явный и воспроизводимый отличительный признак V_{HH} представлен четырьмя заменами гидрофобных аминокислотных остатков на гидрофильные во втором каркасном участке (Val37Phe, Gly44Glu, Leu45Arg, Trp47Gly, согласно нумерации Kabat). Этот каркасный участок у V_H -домена высококонсервативен, обогащен гидрофобными аминокислотными остатками и особо важен при образовании связи с варьируемым доменом V_L легкой цепи. В этом аспекте V_{HH} -домен сильно отличается: указанные замены гидрофобных аминокислот на гидрофильные делают невозможной ассоциацию V_{HH} и V_L . Эти замены также объясняют обычно высокую растворимость V_{HH} (наноантитела) при его получении в виде рекомбинантного белка.

Репертуары возможных паратопов (антиген-связывающих частей антитела) HCAb и канонических антител, по-видимому, могут заметно отличаться. Так как эти два типа антител сосуществуют в одном организме, то можно предполагать, что они не конкурируют, а взаимно дополняют друг друга. Например, не раз отмечалось, что оба типа антител могут возникать параллельно, взаимоисключаясь или в разных соотношениях, по отношению к разным эпитопам антигенного материала при иммунизации одного и того же животного. Несмотря на предполагаемое меньшее разнообразие возможных паратопов у однодоменных антител по сравнению с каноническими двухдоменными антителами, много публикаций убедительно продемонстрировали, что HCAb могут быть получены против самых разнообразных эпитопов весьма широкого спектра антигенов. Очевидно, этому способствуют увеличенные участки CDR1 и CDR3. Следует также отметить удивительно большое (в сравнении с V-доменами классических антител) число соматических гипермутаций в V_{HH} , накапливающихся, по-видимому, в процессе аффинного созревания антител в ходе иммунизации. Рентгеноструктурный анализ показал, что антиген-связывающие петлевые участки V_{HH} способны образовывать необычные для классических V-доменов структуры. Если в случае V_H - и V_L -доменов классических антител все шесть CDR-участков вносят более или менее одинаковый вклад в связывание антигена, то в случае V_{HH} обычно для формирования паратопа более важен CDR3-участок. Показано, что CDR3-участок в V_{HH} (но не в V_H или V_L) может образовывать необычные длинные пальцеобразные выступающие структуры, которые могут углубляться в структуру антигена, в частности распознавать активные сайты ферментов. Малыми размерами антиген-связывающего участка V_{HH} и его способностью формировать необычные выступающие паратопы объясняется возможность получения HCAb, способных распознавать недоступные для классических антител эпитопы (например, при образовании антител, являющихся эффективными ингибиторами ферментов).

При всем своем высоком потенциале уникальной в сравнении с классическими IgG антителами специфичности использование монодоменных V_{HH} для терапевтического применения в ряде случаев ограничено из-за быстрого выведения этой малой молекулы из организма. Существует ряд решений по улучшению фармакокинетики V_{HH} структур, которые включают использование химической конъюгации с ПЭГ (PEG) и ковалентное соединение с полипептидом, опосредующим уменьшенный клиренс (такой как сывороточный альбумин человека (HSA) и Fc-слитые белки, период полувыведения которых составляет до трех недель). Также показано успешное применение малых пептидов, присоединяемых с помощью методов рекомбинантной технологии к V_{HH} и способных к высокоаффинному нековалентному взаимодействию с этими же компонентами (HSA и IgG) в крови человека. Однако технологичность и иммуногенность этих подходов остается пока неясной и находится только на стадии проверки применимости как в клинических исследованиях, так и на более ранних стадиях исследований.

Кроме того, наибольшее ограничение при применении антител в качестве медицинских препаратов накладывает агрегационная и химическая стабильность, аффинность и иммуногенность. Поскольку большинство моноклональных антител в настоящее время получают на основе мышиных, регулярное применение таких антител у пациентов приводит к развитию иммунного ответа на терапию антителами (например, аллергические реакции). Такие типы иммунного ответа могут повлечь за собой, в конечном итоге, потерю эффективности по меньшей мере и в худшем случае к возможным тяжелым анафилакти-

ческим реакциям. С другой стороны, агрегационно или химически нестабильные терапевтические антигены при хранении препарата ухудшают его терапевтические свойства и могут усиливать иммуногенность при введении в людям-пациентам.

В связи с вышесказанным, актуальным является создание антител на основе антител V_{HH} , которые имели бы (по сравнению с известными ранее антителами) улучшенные функциональные и терапевтические свойства, в частности повышенную агрегационную, химическую и термостабильность, и улучшенную аффинность, и в то же время отличались бы легкостью и простотой получения в промышленно значимых масштабах.

Из предшествующего уровня техники известны различные конструкции антител, содержащие V_{HH} домен.

В публикации PCT/EP 2008/066368 описаны антитела, которые содержат отдельные переменные домены, связанные с Fc-фрагментом. В качестве переменных доменов могут быть использованы "нанотела", при этом Fc-фрагмент получен из антитела типа IgE. Указанные домен и Fc-фрагмент могут соединяться через линкер, расположенный в шарнирной области.

В заявке на патент US 2009/0202979 раскрыты антитела, включающие полностью или часть антител V_{HH} , непосредственно соединенные с константными частями человеческих антител.

Также известны аминокислотные замены, влияющие на физико-химические и биологические свойства антител.

Например, в заявке US 2011/0028348 описаны переменные домены тяжелых цепей, в которых введены аминокислотные замены в позициях 35, 45, 47, 93-100 и 100a для повышения гидрофильности получаемого антитела.

К настоящему времени разработаны методы оптимизации структуры изолированных V_{HH} и V_H доменов, уменьшающие их иммуногенность и улучшающие агрегационную стабильность.

Так, Vincke и соавторы обнаружили, что замены Glu-49→Gly и Arg-50→Leu в характерных аминокислотах приводят к получению отдельного домена, который является более стабильным, но при этом менее растворимым. Другие замены в каркасном участке FR-2 Phe-42→Val и Gly/Ala-52→Trp критично влияют на аффинность антитела к антигену вследствие переориентации петли H3, повышая константу его кинетической диссоциации в 6-10 раз (6,85·10⁻³1/с). При замене Phe-42→Val наблюдалось снижение стабильности получаемых антител. Замена Gly-49 и Leu-50 в V_H последовательности приводила к снижению стабильности домена, в то время как гуманизация по Glu-49 и Arg-50 в V_{HH} позволяла получить стабильные переменные домены.

Из литературы также известно, что при наличии коротких HCDR3 областей, нивелирующих экранирующий эффект конформации классических V_{HH} , и внесении V_H -характерной замены Trp-47 на Gly-47 и замен Tyr-37 на Val-37, Glu-44 на Gly-44 и Arg-45 на Leu-45, изолированные V_{HH} -домены могут восстанавливать способность к связыванию с V_L -доменом.

Связь между повышением агрегационной стабильности терапевтических антител классической IgG структуры и снижением их иммуногенности была продемонстрирована во многих исследованиях и суммирована в обзоре Hermeling et al., 2004. Однако не было обнаружено антител, имеющих в своем составе домены V_{HH} , но связанных с переменными доменами легких цепей в составе полноразмерных IgG человека.

Таким образом, существует необходимость в создании нового формата антител, которые при этом обладали бы повышенной стабильностью и аффинностью, отличались хорошей экспрессией и имели бы низкую иммуногенность.

Кроме того, ранее не описано подходов к созданию подобных молекул, которые легко получать и которые имеют улучшенную агрегационную стабильность, повышенную аффинность и высокий уровень экспрессии в клеточных культурах млекопитающих, и водной композиции для таких антител.

Сущность изобретения

В настоящем изобретении раскрыты водные фармацевтические композиции антител, содержащие V_{HH} -производные, которые присоединены к переменным доменам легких цепей полноразмерного человеческого IgG, тем самым образуя конструкцию, которая (как следствие, имеет низкую иммуногенность) имеет улучшенную агрегационную стабильность, повышенную аффинность по сравнению с традиционным человеческим антителом как с тяжелой цепью с переменным доменом V_H (вместо переменного домена V_{HH}), так и с легкой цепью с переменным доменом V_L , а также структуру терапевтического моноклонального антитела. Более конкретно, настоящее изобретение относится к таким антителам, которые являются специфическими по отношению к IL17a.

В настоящем изобретении раскрыта водная фармацевтическая композиция, подходящая для парентерального введения субъекту для ингибирования активности белка IL17a, содержащую фармацевтически эффективное количество анти-IL17a антитела, содержащего домен V_{HH} -производного и переменный домен V_L .

Как описано в заявке на патент № PCT/RU2015/000163, включенной в настоящий документ посредством ссылки, было показано, что анти-IL17a антитело, включающее как домен V_{HH} , так и переменный

домен V_L (именуемое в настоящем документе "антитела по изобретению"), обладает повышенной аффинностью и стабильностью по отношению к IL17a по сравнению с рекомбинантными человеческими анти-IL17a антителами с интегрированными кассетами иммуноглобулина человека, такими как секукинумаб. В этой связи было бы полезно вводить водную композицию с антителом по изобретению пациента с IL-17a-опосредованным заболеванием. Примерами трех областей, определяющих комплементарность (CDR), домена V_{HH} анти-IL17a антитела, отвечающих за связывание с IL-17a, могут быть те, которые соответствуют SEQ ID NO: 1,2,3.

Однако в силу структурных различий между человеческими антителами, такими как секукинумаб, и антителами по изобретению, водные композиции, подходящие для секукинумаба и родственных антител, необязательно подходят для антител по изобретению. Например, антитела по настоящему изобретению содержат переменный домен V_{HH} , объединенный с переменным доменом V_L легкой цепи, где антитела человека, такие как секукинумаб, имеют тяжелую цепь с переменным доменом V_H , объединенным с тремя константными доменами, причем тяжелый домен присоединен к легкой цепи. Таким образом, существуют значительные структурные различия в размере, весе и конфигурации между антителами по изобретению и антителами, основанными на антителах человека, такими как секукинумаб. Данные различия могут влиять на правильный выбор подходящих водных фармацевтических композиций для каждого из антител. Водная фармацевтическая композиция, подходящая для секукинумаба, необязательно может подходить для водной фармацевтической композиции для антитела по настоящему изобретению, такого как нетакимаб. Дополнительное испытание, как подробно описано в данном документе, требовалось для определения подходящих водных фармацевтических композиций для антител по изобретению.

В связи с этим, будет полезно определить подходящие водные фармацевтические композиции для антител по изобретению, которые обеспечивают достаточную коллоидную стабильность, термическую стабильность, уменьшают агрегацию антител и гомогенность антител в композиции.

Таким образом, настоящее изобретение относится к определению подходящих водных фармацевтических композиций для антител по изобретению.

Примером антитела по изобретению является нетакимаб (также именуемый в настоящем документе как BCD-085). Нетакимаб представляет собой гуманизированное моноклональное антитело IgG со средней молекулярной массой около 149 кДа, которое является специфическим по отношению к IL17a человека. Препарат также известен под торговой маркой Aleira. Нетакимаб имеет тяжелую цепь с мутантным гуманизированным вариантом V_{HH} -домена. Тяжелая цепь насчитывает 455 аминокислот (SEQ ID NO: 5). Нетакимаб имеет легкую каппа-цепь человека, насчитывающую 215 аминокислот (SEQ ID NO: 6).

Другое антителом к IL17a по настоящему изобретению, которое подходит для водных фармацевтических композиций, описанных в настоящем документе, включает домен V_{HH} с 3 CDR-участками, соответствующими SEQ ID NO: 1, 2, 3 соответственно, и в некоторых примерах переменный V_L домен, соответствующий SEQ ID NO: 4.

Широким аспектом настоящего изобретения является водная фармацевтическая композиция, подходящая для парентерального введения субъекту для ингибирования активности белка IL17a. Водная фармацевтическая композиция может включать фармацевтически эффективное количество анти-IL17a антитела, содержащего домен V_{HH} -производного и переменный домен V_L ; буферный агент на основе гистидина; и эффективное количество спирта на основе сахара в качестве осмотического агента.

В некоторых вариантах осуществления анти-IL17a антитело может содержать домен V_{HH} -производного и переменный домен V_L , где домен V_{HH} -производного может быть напрямую связан с переменным доменом V_L .

В некоторых вариантах осуществления домен V_{HH} -производного анти-IL17a антитела может содержать 3 гиперпеременные области HCDR1, HCDR2 и HCDR3, где

HCDR1 может содержать аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 1;

HCDR2 может содержать аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 2;

HCDR3 может содержать аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 3; и

где переменный домен V_L анти-IL17a антитела может содержать аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 4.

В некоторых вариантах осуществления анти-IL17a антитело может представлять собой нетакимаб.

В некоторых вариантах осуществления нетакимаб может быть в количестве от 5 до 150 мг/мл.

В некоторых вариантах осуществления нетакимаб может быть в количестве от 10 до 100 мг/мл.

В некоторых вариантах осуществления нетакимаб может быть в количестве от 10 до 70 мг/мл.

В некоторых вариантах осуществления нетакимаб может быть в количестве 40 мг/мл.

В некоторых вариантах осуществления нетакимаб может быть в количестве 60 мг/мл.

В некоторых вариантах осуществления нетакимаб может быть в количестве 70 мг/мл.

В некоторых вариантах осуществления спирт на основе сахара может представлять собой маннит.

В некоторых вариантах осуществления маннит может быть в количестве 25-60 мг/мл.

В некоторых вариантах осуществления маннит может быть в количестве 50-60 мг/мл.

В некоторых вариантах осуществления маннит может быть в количестве 54,5 мг/мл.

В некоторых вариантах осуществления подходящее количество буферного агента на основе гистидина может быть добавлено для доведения pH до примерно от 5,5 до 6,5.

В некоторых вариантах осуществления буферный агент может состоять из L-гистидина в количестве от 0,4 до 1,6 мг/мл; и L-гистидина гидрохлорид моногидрата в количестве от 0,4 до 1,6 мг/мл.

В некоторых вариантах осуществления водная фармацевтическая композиция может дополнительно включать подходящий солибулизатор.

В некоторых вариантах осуществления солибулизатор может представлять собой полоксамер 188.

В некоторых вариантах осуществления полоксамер 188 может быть в количестве, которое больше 0 мг/мл, но равно или меньше 1 мг/мл.

В соответствии с другим широким аспектом настоящего изобретения предлагается водная фармацевтическая композиция, подходящая для парентерального введения субъекту для ингибирования активности белка IL17a. Водная фармацевтическая композиция может включать

Анти-IL17a антитело, содержащее домен V_{HH} -производного и вариабельный домен V_L	10 – 70 мг/мл
L-гистидин	0.4 мг/мл
L-Гистидина гидрохлорид моногидрат	0.4 мг/мл
Маннит	54.5 мг/мл
Полоксамер 188	0 – 1 мг/мл
pH 6.0 ± 0.5	

В некоторых вариантах осуществления указанный домен V_{HH} -производного указанного анти-IL17a антитела может включать 3 гипервариабельные области HCDR1, HCDR2 и HCDR3, где

HCDR1 может содержать аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 1;

HCDR2 может содержать аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 2;

HCDR3 может содержать аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 3; и

где вариабельный домен V_L указанного анти-IL17a антитела может содержать аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 4.

В некоторых вариантах осуществления анти-IL17a антитело может представлять собой нетакимаб.

В некоторых вариантах осуществления нетакимаб может быть в количестве 40 мг/мл.

В некоторых вариантах осуществления нетакимаб может быть в количестве 60 мг/мл.

В некоторых вариантах осуществления нетакимаб может быть в количестве 70 мг/мл.

В соответствии с другим широким аспектом предлагается водная фармацевтическая композиция, подходящая для парентерального введения субъекту для ингибирования активности белка IL17a, при этом указанная водная фармацевтическая композиция может включать

Нетакимаб	40 мг/мл
L-гистидин	0.4 мг/мл
L-Гистидина гидрохлорид моногидрат	0.4 мг/мл
Маннит	54.5 мг/мл
Полоксамер 188	0 – 1 мг/мл
pH 6.0 ± 0.5	

В соответствии с другим широким аспектом настоящего изобретения предлагается водная фармацевтическая композиция, подходящая для парентерального введения субъекту для ингибирования активности белка IL17a. Водная фармацевтическая композиция может включать фармацевтически эффективное количество анти-IL17a антитела, содержащего домен V_{HH} -производного и вариабельный домен V_L ; буферный агент на основе ацетата; и дисахарид в качестве осмотического агента.

В некоторых вариантах осуществления указанный домен V_{HH} -производного указанного анти-IL17a антитела может содержать 3 гипервариабельные области HCDR1, HCDR2 и HCDR3, где

HCDR1 может содержать аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 1;

HCDR2 может содержать аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 2;

HCDR3 может содержать аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 3; и

где вариабельный домен V_L указанного анти-IL17a антитела может содержать аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 4.

В некоторых вариантах осуществления анти-IL17a антитело может представлять собой нетакимаб.

В некоторых вариантах осуществления нетакимаб может быть в количестве от 5 до 150 мг/мл.

В некоторых вариантах осуществления нетакимаб может быть в количестве от 10 до 120 мг/мл.

В некоторых вариантах осуществления нетакимаб может быть в количестве 60 мг/мл.

В некоторых вариантах осуществления нетакимаб может быть в количестве 100 мг/мл.

В некоторых вариантах осуществления нетакимаб может быть в количестве 120 мг/мл.

В некоторых вариантах осуществления дисахарид может представлять собой трегалозу.

В некоторых вариантах осуществления трегалоза может быть добавлена в композицию в виде дигидрата трегалозы в количестве от 50 до 120 мг/мл.

В некоторых вариантах осуществления трегалоза может быть добавлена в композицию в виде дигидрата трегалозы в количестве 50 мг/мл.

В некоторых вариантах осуществления трегалоза может быть добавлена в композицию в виде ди-

гидрата трегалозы в количестве 80 мг/мл.

В некоторых вариантах осуществления буферный агент на основе ацетата может содержать от 0,4 до 1,8 мг/мл натрия ацетат тригидрата; и подходящее количество уксусной кислоты для доведения pH композиции до 4,0-6,0 включительно.

В некоторых вариантах осуществления водная композиция может дополнительно включать подходящий солюбилизатор.

В некоторых вариантах осуществления солюбилизатор может представлять собой полоксамер 188.

В некоторых вариантах осуществления полоксамер 188 может быть в количестве, которое больше 0 мг/мл и равно или меньше 1,0 мг/мл.

В соответствии с другим широким аспектом настоящего изобретения предлагается водная фармацевтическая композиция, подходящая для парентерального введения субъекту для ингибирования активности белка IL17a. Водная фармацевтическая композиция может включать

Анти-IL17a антитело, содержащее домен V_{HH} -производного и переменный домен V_L	10 – 120 мг/мл
Натрия ацетат тригидрат	0.44-1.74 мг/мл
Трегалозы дигидрат	80-100 мг/мл
Полоксамер 188	0 – 1 мг/мл
Уксусная кислота лед.	до pH 5.0
pH 5.0 ± 0.5	

В некоторых вариантах осуществления указанный домен V_{HH} -производного указанного анти-IL17a антитела может содержать 3 гипервариабельные области HCDR1, HCDR2 и HCDR3:

HCDR1 может содержать аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 1;

HCDR2 может содержать аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 2;

HCDR3 может содержать аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 3; и

где переменный домен V_L указанного анти-IL17a антитела может содержать аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 4.

В некоторых вариантах осуществления анти-IL17a антитело может представлять собой нетакимаб.

В некоторых вариантах осуществления нетакимаб может быть в количестве 60 мг/мл.

В некоторых вариантах осуществления нетакимаб может быть в количестве 100 мг/мл.

В некоторых вариантах осуществления нетакимаб может быть в количестве 120 мг/мл.

В соответствии с другим широким аспектом предлагается водная фармацевтическая композиция, подходящая для парентерального введения субъекту для ингибирования активности белка IL17a, при этом указанная водная композиция может включать

Нетакимаб	60 мг/мл
Натрия ацетат тригидрат	1.74 мг/мл
Трегалозы д/г	80 мг/мл
Уксусная кислота лед.	до pH 5.0
pH 5.0 ± 0.5	

В соответствии с другим широким аспектом предлагается водная фармацевтическая композиция, подходящая для парентерального введения субъекту для ингибирования активности белка IL17a, при этом указанная водная композиция может включать

Нетакимаб	60 мг/мл
Натрия ацетат тригидрат	1.74 мг/мл
Трегалозы д/г	80 мг/мл
Полоксамер 188	0.5 мг/мл
Уксусная кислота лед.	до pH 5.0
pH 5.0 ± 0.5	

В соответствии с другим широким аспектом предлагается водная фармацевтическая композиция, подходящая для парентерального введения субъекту для ингибирования активности белка IL17a, при этом указанная водная композиция может включать

Нетакимаб	60 мг/мл
Натрия ацетат тригидрат	1.74 мг/мл
Трегалозы д/г	80 мг/мл
Полоксамер 188	1 мг/мл
Уксусная кислота лед.	до pH 5.0
pH 5.0 ± 0.5	

В соответствии с другим широким аспектом предлагается водная фармацевтическая композиция, подходящая для парентерального введения субъекту для ингибирования активности белка IL17a, при этом указанная водная композиция может включать

Нетакимаб	120 мг/мл
Натрия ацетат тригидрат	1.74 мг/мл
Трегалозы д/г	80 мг/мл
Полоксамер 188	0 – 1 мг/мл
Уксусная кислота лед.	до pH 5.0
pH 5.0 ± 0.5	

В соответствии с другим широким аспектом предлагается водная фармацевтическая композиция, подходящая для парентерального введения субъекту для ингибирования активности белка IL17a, при этом указанная водная композиция может включать

Нетакимаб	120 мг/мл
Натрия ацетат тригидрат	1.74 мг/мл
Трегалозы д/г	80 мг/мл
Уксусная кислота лед.	до pH 5.0
pH 5.0 ± 0.5	

В соответствии с другим широким аспектом предлагается водная фармацевтическая композиция, подходящая для парентерального введения субъекту для ингибирования активности белка IL17a, при этом указанная водная композиция может включать

Нетакимаб	120 мг/мл
Натрия ацетат тригидрат	1.74 мг/мл
Трегалозы д/г	80 мг/мл
Полоксамер 188	0.5 мг/мл
Уксусная кислота лед.	до pH 5.0
pH 5.0 ± 0.5	

В соответствии с другим широким аспектом предлагается водная фармацевтическая композиция, подходящая для парентерального введения субъекту для ингибирования активности белка IL17a, при этом указанная водная композиция может включать

Нетакимаб	120 мг/мл
Натрия ацетат тригидрат	1.74 мг/мл
Трегалозы д/г	80 мг/мл
Полоксамер 188	1 мг/мл
Уксусная кислота лед.	до pH 5.0
pH 5.0 ± 0.5	

В соответствии с другим широким аспектом предлагается применение композиции, как определено в настоящем документе, для лечения IL17a-опосредованного заболевания.

В некоторых вариантах осуществления IL17a-опосредованное заболевание может быть одним из, где IL17a-опосредованное заболевание или расстройство может быть выбрано из ревматоидного артрита, ювенильного ревматоидного артрита, ювенильного ревматоидного артрита с системным началом, остеоартрита, ювенильного хронического артрита, псориатического артрита, реактивного артрита, серонегативного артрита, полиартрикулярного ювенильного идиопатического артрита, энтезит-ассоциированного артрита; энтезита; спондилоартропатии, аксиального спондилоартрита; болезни Бехчета; воспалительного заболевания кишечника, болезни Крона, язвенного колита; астмы, аллергических нарушений, атопической аллергии; ихтиоза; красного волосистого питириаза; папулопустулезной розацеи; гангренозной пиодермии; гнойного гидраденита; псориаза, псориатической артропатии, псориаза I типа, псориаза II типа, бляшечного псориаза; дерматита, атопического дерматита, аутоиммунного дерматита, дерматологических состояний; системного склероза; трансплантации, болезни "трансплантат против хозяина", отторжения трансплантата, острого или хронического иммунного заболевания, связанного с трансплантацией органа, острого иммунного заболевания, связанного с трансплантатом, хронического иммунного заболевания, связанного с трансплантатом, отторжения трансплантата тонкой кишки, отторжения трансплантата поджелудочной железы, отторжения трансплантата любого органа или ткани, отторжения трансплантата сердца, отторжения трансплантата хряща, отторжения почечного трансплантата, отторжения трансплантата печени, отторжения аллотрансплантата, отторжения кожного аллотрансплантата, отторжения гетеротрансплантата любого органа или ткани, отторжения костного трансплантата, отторжения трансплантата костного мозга (ВМГ), отторжения трансплантата паращитовидной железы; эрозии костей; саркоидоза, атеросклероза, болезни Вегенера, микроскопического полиангиита с поражением почек, увеита, факогенного увеита, неинфекционного увеита, кахексии, острого поперечного миелита, первичного билиарного цирроза, аутоиммунного полигландулярного синдрома I и II типа, синдрома Шмидта, острого респираторного дистресс-синдрома; артропатии, серонегативной артропатии, артропатии, связанной с неспецифическим язвенным колитом, синдрома Рейтера, энтеропатического синовита, атероматоза/коронарного склероза, аутоиммунного буллезного заболевания, пузырчатки, листовидной пузырчатки, линейного IgA-зависимого буллезного дерматоза, аутоиммунной гемолитической анемии, гигантоклеточного артериита, первичного склерозирующего гепатита, криптогенного аутоиммунного гепатита, криптогенного фиброзирующего альвеолита, системной склеродермии, связанной с интерстициальной болезнью легких, ревматоидного артрита, связанного с интерстициальной болезнью легких,

системной красной волчанки, связанной с болезнью легких, дерматомиозита/полимиозита, связанного с болезнью легких, синдрома Шегрена, связанного с болезнью легких, анкилозирующего спондилита, связанного с болезнью легких, васкулита, диффузного легочного васкулита, первичного васкулита, фиброза, болезни легких с инфильтрацией лимфоцитов, аутоиммунного гепатита, аутоиммунного гепатита I типа (классический аутоиммунный или люпоидный гепатит), аутоиммунного гепатита II типа (связанного с антителом к LKM), аутоиммунной гипогликемии, остеоартроза, первичного склерозирующего холангита, эритематоза; системной красной волчанки, дискоидной красной волчанки, волчаночного нефрита; рассеянного склероза (все типы), симпатической офтальмии, легочной гипертензии, вторичной для болезни соединительной ткани, синдрома Гудпасчера, легочных проявлений узелкового полиартериита, острой ревматической атаки, ревматоидного спондилита, болезни Стилла, системной склеродермии, склеродермической болезни, склеродермии, болезни/артериита Такаюсу; аутоиммунной тромбоцитопении, идиопатической тромбоцитопении; аутоиммунного тиреоидита, гипертиреозидизма, аутоиммунного гипотериоза (болезни Хашимото), аутоиммунного атрофического гипотиреозидизма; витилиго, острых заболеваний печени, хронических заболеваний печени, холестаза, заболеваний, опосредованных Th2 типом и Th1 типом, злокачественных опухолей, таких как рак легких, рак молочной железы, рак желудка, рак мочевого пузыря, колоректальный рак, рак поджелудочной железы, карцинома поджелудочной железы, рак яичников, рак предстательной железы и злокачественные новообразования гематопоетической системы (лейкоз и лимфомы), острого лейкоза, острого лимфобластного лейкоза, острого миелоидного лейкоза, аденокарциномы, В-клеточной лимфомы, лимфомы Беркитта, воспалительных ответов на искусственное кровообращение, хронического миелоцитарного лейкоза (ХМЛ), хронических воспалительных патологий, хронического лимфоцитарного лейкоза (ХЛЛ), ректоколитическая карцинома (карциномы ободочной и прямой кишки), кистозного фиброза, злокачественной лимфомы, злокачественного гистиоцитоза, злокачественной меланомы, множественной миеломы, неходжкинских лимфом, рака носоглотки, солидных опухолей, волосатклеточного лейкоза, болезни Ходжкина, саркомы, миелодиспластического синдрома, связанных с цитокиновой терапией нарушений, демиелинизирующих заболеваний, воспалительного демиелинизирующего заболевания, легочного фиброза, идиопатического легочного фиброза, обычной интерстициальной пневмонии, иридоциклита/увеита/оптического неврита, лимфедемы, смешанного заболевания соединительных тканей, моноклональной гаммапатии, хронических болезней легких, развившихся в неонатальном периоде, нефрита, нефротических, нейродегенеративных нарушений, остеопороза, паранеопластического синдрома/гиперкальциемии, связанной со злокачественной опухолью, феномена и болезни Рейно, изменений кожи, синдрома системной воспалительной реакции, тромбоцитопении, токсических эффектов, крапивницы, острого коронарного синдрома, болезни Стилла, развившейся у взрослых, апластической анемии, коронарного склероза, атопической экземы; аутоиммунного расстройства, связанного со стрептококковой инфекцией, аутоиммунной энтеропатии, аутоиммунной потери слуха, аутоиммунного лимфопролиферативного синдрома (ALPS), аутоиммунного миокардита, аутоиммунной преждевременной недостаточности яичников; целиакии, шейного спондилеза, клинически изолированного синдрома (КИС) с риском рассеянного склероза, многоформной эритемы, тяжелой многоформной эритемы, пемфигоида, буллезного пемфигоида, рубцового пемфигоида, пемфигоида слизистых оболочек, гестационного пемфигоида, ирита, кератита, болезни двигательных нейронов, гепатита "ни А, ни В", оптического неврита, олигоартикулярного ЮИА, узелкового полиартериита, полихондрита, полиоза, полимиозита, рецидивирующего оптического нейромиеелита, ревматической болезни сердца, синдрома SAPHO (синовит, акне, пустулез, гиперостоз, остеит), вторичного амилоидоза, анкилозирующего спондилита, синдром системного воспалительного ответа, краниального артериита и артропатии, связанной с иерсинией или сальмонеллой.

В соответствии с другим широким аспектом предлагается способ лечения IL17a-опосредованного заболевания, включающий введение фармацевтически эффективного количества водной фармацевтической композиции, как определено в настоящем документе.

В соответствии с другим широким аспектом настоящего изобретения предлагается способ получения водной фармацевтической композиции, подходящей для парентерального введения субъекту для ингибирования активности белка IL17a. Способ включает комбинирование фармацевтически эффективного количества анти-IL17a антитела, содержащего домен V_{HH} -производного и переменный домен V_L с буферным агентом на основе гистидина; и эффективного количества маннита в качестве осмотического агента.

В некоторых вариантах осуществления анти-IL17a антитело может представлять собой нетакимаб.

В соответствии с другим широким аспектом предлагается способ получения водной фармацевтической композиции, подходящей для парентерального введения субъекту для ингибирования активности белка IL17a, содержащий комбинирование фармацевтически эффективного количества анти-IL17a антитела, содержащего домен V_{HH} -производного и переменный домен V_L с буферным агентом на основе ацетата; и эффективного количества трегалозы в качестве осмотического агента.

В некоторых вариантах осуществления анти-IL17a антитело может представлять собой нетакимаб.

В некоторых вариантах осуществления полоксамер 188 может быть добавлен в качестве солюбилизатора.

позиция содержит на каждый 1 мл фармацевтической композиции:

Нетакимаб	40 мг/мл
Гистидина гидрохлорид моногидрат	0.4 мг/мл
L-гистидин	0.4 мг/мл
маннит	54.5 мг/мл
вода для инъекций	до 1.0 мл

В соответствии с другим широким аспектом предлагается способ лечения псориаза, включающий введение пациенту фармакологически эффективного количества фармацевтической композиции, как описано в настоящем документе.

В некоторых вариантах осуществления может быть введено 1 мл фармацевтической композиции.

В некоторых вариантах осуществления 1 мл фармацевтической композиции может быть введен один раз в неделю в течение недели 0, 1, 2, 4, 6, 8, 10.

В некоторых вариантах осуществления способ может включать, после введения дозы нетакимаба на неделе 10, последующее введение 1-миллилитровых доз нетакимаба один раз каждые четыре недели.

В некоторых вариантах осуществления способ может включать, после введения дозы нетакимаба на неделе 10, последующее введение 1-миллилитровых доз нетакимаба один раз каждые две недели.

В некоторых вариантах осуществления может быть введено 2 мл фармацевтической композиции.

В некоторых вариантах осуществления 2 мл фармацевтической композиции может быть введено один раз в неделю в течение недели 0, 1, 2, 4, 6, 8, 10.

В некоторых вариантах осуществления 2 мл фармацевтической композиции может быть введено один раз в неделю в течение недели 0, 1, 2, 6, 10.

В некоторых вариантах осуществления способ может включать, после введения дозы нетакимаба на неделе 10, последующее введение 2-миллилитровых доз нетакимаба один раз каждые четыре недели.

В некоторых вариантах осуществления способ может включать, после введения дозы нетакимаба на неделе 10, последующее введение 2-миллилитровых доз нетакимаба один раз каждые две недели.

В некоторых вариантах осуществления 2 мл фармацевтической композиции может быть введено один раз в неделю в течение недели 0, 1, 2, 4, 6, 8, 10, 12.

В некоторых вариантах осуществления способ может включать, после введения дозы нетакимаба на неделе 12, последующее введение 2-миллилитровых доз нетакимаба один раз каждые четыре недели.

В некоторых вариантах осуществления способ может включать, после введения дозы нетакимаба на неделе 12, последующее введение 2-миллилитровых доз нетакимаба один раз каждые две недели.

В некоторых вариантах осуществления способ может включать, после введения 2-миллилитровых доз нетакимаба на неделе 12, последующее введение 2-миллилитровых доз нетакимаба один раз каждые четыре недели в течение следующих 12 недель.

В некоторых вариантах осуществления способ может включать, после введения 2-миллилитровых доз нетакимаба на неделе 12, последующее введение 2-миллилитровых доз нетакимаба один раз каждые две недели в течение следующих 12 недель.

В некоторых вариантах осуществления способ может включать введение фармацевтической композиции в соответствии со следующей схемой приема препарата:

1) введение 2 мл фармацевтической композиции один раз в неделю в течение недели 0, 1, 2, 4, 6, 8, 10, 12;

2) введение 2 мл фармацевтической композиции один раз каждые две недели в течение следующих 12 недель после этого;

3) введение 2 мл фармацевтической композиции один раз каждые четыре недели после этого.

В некоторых вариантах осуществления способ может включать введение фармацевтической композиции в соответствии со следующей схемой приема препарата:

1) введение 2 мл фармацевтической композиции один раз в неделю в течение недели 0, 1, 2, 4, 6, 8, 10, 12;

2) введение 2 мл фармацевтической композиции один раз каждые две недели в течение следующих 12 недель после этого;

3) введение 2 мл фармацевтической композиции один раз каждые две недели после этого.

В некоторых вариантах осуществления способ может включать введение фармацевтической композиции в соответствии со следующей схемой приема препарата:

1) введение 2 мл фармацевтической композиции один раз в неделю в течение недели 0, 1, 2, 4, 6, 8, 10, 12;

2) введение 2 мл фармацевтической композиции один раз каждые четыре недели в течение следующих 12 недель после этого;

3) введение 2 мл фармацевтической композиции один раз каждые четыре недели после этого.

В некоторых вариантах осуществления способ может включать введение фармацевтической композиции в соответствии со следующей схемой приема препарата:

1) введение 2 мл фармацевтической композиции один раз в неделю в течение недели 0, 1, 2, 4, 6, 8, 10, 12;

отдельных доз по 1 мл.

В некоторых вариантах осуществления шприц может представлять собой заранее заполненный шприц.

В некоторых вариантах осуществления может быть введено 3 мл фармацевтической композиции.

В некоторых вариантах осуществления 3 мл фармацевтической композиции может быть введено один раз в неделю в течение недели 0, 1, 2.

В некоторых вариантах осуществления способ может включать, после введения дозы нетакимаба на неделе 2, последующее введение 3-миллилитровых доз нетакимаба один раз каждые две недели.

В некоторых вариантах осуществления 3 мл фармацевтической композиции может быть введено один раз в неделю в течение недели 0, 1, 2, 4, 6, 8, 10, 12.

В некоторых вариантах осуществления способ может включать, после введения дозы нетакимаба на неделе 12, последующее введение 3-миллилитровых доз нетакимаба один раз каждые две недели.

В некоторых вариантах осуществления способ может включать, после введения 3-миллилитровой дозы нетакимаба на неделе 12, последующее введение 2-миллилитровых доз нетакимаба один раз каждые две недели, начиная с недели 16.

В некоторых вариантах осуществления способ может включать, после введения 3-миллилитровой дозы нетакимаба на неделе 12, последующее введение 3-миллилитровых доз нетакимаба один раз каждые две недели, начиная с недели 16.

В некоторых вариантах осуществления 3 мл может быть доставлено с помощью шприца в виде трех отдельных доз по 1 мл.

В некоторых вариантах осуществления шприц может представлять собой заранее заполненный шприц.

В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция может быть введена внутримышечно.

В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция может быть введена подкожно.

В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция может быть введена внутривенно.

В соответствии с другим широким аспектом предлагается фармацевтическая композиция, подходящая для введения субъекту для ингибирования активности белка IL17a, при этом фармацевтическая композиция содержит на каждый 1 мл фармацевтической композиции:

Нетакимаб	60.0 мг
натрия ацетат тригидрат	1.74 мг
трегалозы дигидрат	80 мг
полоксамер (Kolliphor) 188	0.5 мг
ледяная уксусная кислота	до pH 5.0
вода для инъекций	до 1.0 мл

В соответствии с другим широким аспектом предлагается способ лечения псориаза, включающий введение пациенту фармакологически эффективного количества фармацевтической композиции, как описано в настоящем документе.

В некоторых вариантах осуществления может быть введено 1 мл фармацевтической композиции.

В некоторых вариантах осуществления 1 мл фармацевтической композиции может быть введен один раз в неделю в течение недели 0, 1, 2, 4, 6, 8, 10.

В некоторых вариантах осуществления способ может включать, после введения дозы нетакимаба на неделе 10, последующее введение 1-миллилитровых доз нетакимаба один раз каждые четыре недели.

В некоторых вариантах осуществления способ может включать, после введения дозы нетакимаба на неделе 10, последующее введение 1-миллилитровых доз нетакимаба один раз каждые две недели.

В некоторых вариантах осуществления может быть введено 2 мл фармацевтической композиции.

В некоторых вариантах осуществления 2 мл фармацевтической композиции может быть введено один раз в неделю в течение недели 0, 1, 2, 4, 6, 8, 10.

В некоторых вариантах осуществления 2 мл фармацевтической композиции может быть введено один раз в неделю в течение недели 0, 1, 2, 6, 10.

В некоторых вариантах осуществления способ может включать, после введения дозы нетакимаба на неделе 10, последующее введение 2-миллилитровых доз нетакимаба один раз каждые четыре недели.

В некоторых вариантах осуществления способ может включать, после введения дозы нетакимаба на неделе 10, последующее введение 2-миллилитровых доз нетакимаба один раз каждые две недели.

В некоторых вариантах осуществления 2 мл фармацевтической композиции может быть введено один раз в неделю в течение недели 0, 1, 2, 4, 6, 8, 10, 12.

В некоторых вариантах осуществления способ может включать, после введения дозы нетакимаба на неделе 12, последующее введение 2-миллилитровых доз нетакимаба один раз каждые четыре недели.

В некоторых вариантах осуществления способ может включать, после введения дозы нетакимаба на неделе 12, последующее введение 2-миллилитровых доз нетакимаба один раз каждые две недели.

В некоторых вариантах осуществления способ может включать введение дозы нетакимаба на неделе 12, последующее введение 2-миллилитровых доз нетакимаба один раз каждые четыре недели в течение следующих 12 недель.

В некоторых вариантах осуществления способ может включать, после введения дозы нетакимаба на неделе 12, последующее введение 2-миллилитровых доз нетакимаба один раз каждые две недели в течение следующих 12 недель.

В некоторых вариантах осуществления способ может включать введение фармацевтической композиции в соответствии со следующей схемой приема препарата:

- 1) введение 3-миллилитровых доз нетакимаба один раз в неделю в течение недели 0, 1, 2, 4, 6, 8, 10, 12;
- 2) введение 2-миллилитровых доз нетакимаба один раз каждые две недели в течение следующих 12 недель после этого;
- 3) введение 2-миллилитровых доз нетакимаба один раз каждые четыре недели после этого.

В некоторых вариантах осуществления способ может включать введение фармацевтической композиции в соответствии со следующей схемой приема препарата:

- 1) введение 2-миллилитровых доз нетакимаба один раз в неделю в течение недели 0, 1, 2, 4, 6, 8, 10, 12;
- 2) введение 2-миллилитровых доз нетакимаба один раз каждые две недели в течение следующих 12 недель после этого;
- 3) введение 2-миллилитровых доз нетакимаба один раз каждые две недели после этого.

В некоторых вариантах осуществления способ может включать введение фармацевтической композиции в соответствии со следующей схемой приема препарата:

- 1) введение 2-миллилитровых доз нетакимаба один раз в неделю в течение недели 0, 1, 2, 4, 6, 8, 10, 12;
- 2) введение 2-миллилитровых доз нетакимаба один раз каждые четыре недели в течение следующих 12 недель после этого;
- 3) введение 2-миллилитровых доз нетакимаба один раз каждые четыре недели после этого.

В некоторых вариантах осуществления способ может включать введение фармацевтической композиции в соответствии со следующей схемой приема препарата:

- 1) введение 2-миллилитровых доз нетакимаба один раз в неделю в течение недели 0, 1, 2, 4, 6, 8, 10, 12;
- 2) введение 2-миллилитровых доз нетакимаба один раз каждые четыре недели в течение следующих 12 недель после этого;
- 3) введение 2-миллилитровых доз нетакимаба один раз каждые две недели после этого.

В некоторых вариантах осуществления 2 мл может быть доставлено с помощью шприца в виде двух отдельных доз по 1 мл.

В некоторых вариантах осуществления шприц может представлять собой заранее заполненный шприц.

В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция может быть введена внутримышечно.

В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция может быть введена подкожно.

В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция может быть введена внутривенно.

В соответствии с другим широким аспектом предлагается способ лечения псориатического артрита, включающий введение пациенту фармакологически эффективного количества фармацевтической композиции, как описано в настоящем документе.

В некоторых вариантах осуществления может быть введено 1 мл фармацевтической композиции.

В некоторых вариантах осуществления может быть введено 2 мл фармацевтической композиции.

В некоторых вариантах осуществления 2 мл фармацевтической композиции может быть введено один раз в неделю в течение недели 0, 1, 2, 4, 6, 8, 10.

В некоторых вариантах осуществления 2 мл фармацевтической композиции может быть введено один раз в неделю в течение недели 0, 1, 2, 6, 10.

В некоторых вариантах осуществления способ может включать, после введения дозы нетакимаба на неделе 10, последующее введение 2-миллилитровых доз нетакимаба один раз каждые четыре недели.

В некоторых вариантах осуществления способ может включать, после введения дозы нетакимаба на неделе 10, последующее введение 2-миллилитровых доз нетакимаба один раз каждые две недели.

В некоторых вариантах осуществления 2 мл фармацевтической композиции может быть введено один раз в неделю в течение недели 0, 1, 2, 4, 6, 8, 10, 12.

В некоторых вариантах осуществления способ может включать, после введения дозы нетакимаба на неделе 12, последующее введение 2-миллилитровых доз нетакимаба один раз каждые четыре недели.

В некоторых вариантах осуществления способ может включать, после введения дозы нетакимаба на неделе 12, последующее введение 2-миллилитровых доз нетакимаба один раз каждые две недели.

В некоторых вариантах осуществления 2 мл может быть доставлено с помощью шприца в виде двух отдельных доз по 1 мл.

В некоторых вариантах осуществления шприц может представлять собой заранее заполненный

шприц.

В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция может быть введена внутримышечно.

В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция может быть введена подкожно.

В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция может быть введена внутривенно.

В соответствии с другим широким аспектом предлагается способ лечения анкилозирующего спондилоартрита, включающий введение пациенту фармакологически эффективного количества фармацевтической композиции, как описано в настоящем документе.

В некоторых вариантах осуществления может быть введено 1 мл фармацевтической композиции.

В некоторых вариантах осуществления 1 мл фармацевтической композиции может быть введен один раз в неделю в течение недели 0, 1, 2.

В некоторых вариантах осуществления способ может включать, после введения дозы нетакимаба на неделе 2, последующее введение 1-миллилитровых доз нетакимаба один раз каждые две недели.

В некоторых вариантах осуществления 1 мл фармацевтической композиции может быть введен один раз в неделю в течение недели 0, 1, 2, 4, 6, 8, 10, 12.

В некоторых вариантах осуществления способ может включать, после введения дозы нетакимаба на неделе 12, последующее введение 1-миллилитровых доз нетакимаба один раз каждые две недели.

В некоторых вариантах осуществления может быть введено 2 мл фармацевтической композиции.

В некоторых вариантах осуществления 2 мл фармацевтической композиции может быть введено один раз в неделю в течение недели 0, 1, 2.

В некоторых вариантах осуществления способ может включать, после введения дозы нетакимаба на неделе 2, последующее введение 2-миллилитровых доз нетакимаба один раз каждые две недели.

В некоторых вариантах осуществления 2 мл фармацевтической композиции может быть введено один раз в неделю в течение недели 0, 1, 2, 4, 6, 8, 10, 12.

В некоторых вариантах осуществления способ может включать, после введения дозы нетакимаба на неделе 12, последующее введение 2-миллилитровых доз нетакимаба один раз каждые две недели.

В некоторых вариантах осуществления способ может включать, после введения 2-миллилитровой дозы нетакимаба на неделе 12, последующее введение 2-миллилитровых доз нетакимаба один раз каждые две недели, начиная с недели 16.

В некоторых вариантах осуществления 2 мл может быть доставлено с помощью шприца в виде двух отдельных доз по 1 мл.

В некоторых вариантах осуществления шприц может представлять собой заранее заполненный шприц.

В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция может быть введена внутримышечно.

В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция может быть введена подкожно.

В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция может быть введена внутривенно.

В соответствии с другим широким аспектом предлагается применение нетакимаба для лечения псориаза в дозах 40 мг нетакимаба, который вводится один раз в неделю в течение недели 0, 1, 2, 4, 6, 8 и 10.

В соответствии с другим широким аспектом предлагается применение нетакимаба для лечения псориаза в дозах 40 мг нетакимаба, который вводится один раз в неделю в течение недели 0, 1, 2, 4, 6, 8, 10 и один раз каждые четыре недели после этого.

В соответствии с другим широким аспектом предлагается применение нетакимаба для лечения псориаза в дозах 40 мг нетакимаба, который вводится один раз в неделю в течение недели 0, 1, 2, 4, 6, 8, 10 и один раз каждые две недели после этого.

В соответствии с другим широким аспектом предлагается применение нетакимаба для лечения псориаза в дозах 80 мг нетакимаба, который вводится один раз в неделю в течение недели 0, 1, 2, 4, 6, 8 и 10.

В соответствии с другим широким аспектом предлагается применение нетакимаба для лечения псориаза в дозах 80 мг нетакимаба, который вводится один раз в неделю в течение недели 0, 1, 2, 4, 6, 8, 10 и один раз каждые четыре недели после этого.

В соответствии с другим широким аспектом предлагается применение нетакимаба для лечения псориаза в дозах 80 мг нетакимаба, который вводится один раз в неделю в течение недели 0, 1, 2, 4, 6, 8, 10 и один раз каждые две недели после этого.

В соответствии с другим широким аспектом предлагается применение нетакимаба для лечения псориаза в дозах 80 мг нетакимаба, который вводится один раз в неделю в течение недели 0, 1, 2, 6 и 10.

В соответствии с другим широким аспектом предлагается применение нетакимаба для лечения псориаза в дозах 80 мг нетакимаба, который вводится один раз в неделю в течение недели 0, 1, 2, 6, 10 и один раз каждые четыре недели после этого.

килозирующего спондилоартрита в дозах 120 мг нетакимаба, который вводится один раз в неделю в течение недели 0, 1, 2, 4, 6, 8, 10, 12 и один раз каждые две недели после этого.

В соответствии с другим широким аспектом предлагается применение нетакимаба для лечения анкилозирующего спондилоартрита в дозах 120 мг нетакимаба, который вводится один раз в неделю в течение недели 0, 1, 2, 4, 6, 8, 10, 12 и, начиная с недели 16, в дозах 80 мг нетакимаба, который вводится один раз каждые две недели после этого.

В соответствии с другим широким аспектом предлагается применение нетакимаба для лечения анкилозирующего спондилоартрита в дозах 120 мг нетакимаба, который вводится один раз в неделю в течение недели 0, 1, 2, 4, 6, 8, 10, 12 и, начиная с недели 16, в дозах 120 мг нетакимаба, который вводится один раз каждые две недели после этого.

В некоторых вариантах осуществления каждая из доз 120 мг нетакимаба может быть введена тремя инъекциями, содержащими 40 мг нетакимаба.

В некоторых вариантах осуществления каждая из доз 120 мг нетакимаба может быть введена двумя инъекциями, содержащими 60 мг нетакимаба.

В некоторых вариантах осуществления нетакимаб может быть введен путем подкожной инъекции.

В некоторых вариантах осуществления нетакимаб может быть введен путем внутривенной инъекции.

В соответствии с другим широким аспектом предлагается применение фармацевтической композиции, содержащей на каждый 1 мл фармацевтической композиции:

Нетакимаб	40.0 мг
Гистидина гидрохлорид моногидрат	0.4 мг
L-Гистидин	0.4 мг
маннит	54.5 мг
вода для инъекций	до 1.0 мл

для ингибирования активности белка IL17a у субъекта.

В некоторых вариантах осуществления 1 мл фармацевтической композиции может содержаться в шприце.

В некоторых вариантах осуществления 2 мл фармацевтической композиции может содержаться в шприце.

В некоторых вариантах осуществления применение препарата может быть предназначено для лечения псориаза.

В некоторых вариантах осуществления применение для лечения псориаза может осуществляться путем введения субъекту 1-миллилитровой дозы фармацевтической композиции.

В некоторых вариантах осуществления применение для лечения псориаза может осуществляться путем введения субъекту 1-миллилитровой дозы фармацевтической композиции один раз в неделю в течение недели 0, 1, 2, 4, 6, 8, 10.

В некоторых вариантах осуществления применение для лечения псориаза может осуществляться путем введения субъекту 1-миллилитровой дозы фармацевтической композиции один раз в неделю в течение недели 0, 1, 2, 4, 6, 8, 10 и один раз каждые четыре недели после этого.

В некоторых вариантах осуществления применение для лечения псориаза может осуществляться путем введения субъекту 1-миллилитровой дозы фармацевтической композиции один раз в неделю в течение недели 0, 1, 2, 4, 6, 8, 10 и один раз каждые две недели после этого.

В некоторых вариантах осуществления применение для лечения псориаза может осуществляться путем введения субъекту 2-миллилитровой дозы фармацевтической композиции.

В некоторых вариантах осуществления применение для лечения псориаза может осуществляться путем введения субъекту 2-миллилитровой дозы фармацевтической композиции один раз в неделю в течение недели 0, 1, 2, 4, 6, 8, 10.

В некоторых вариантах осуществления применение для лечения псориаза может осуществляться путем введения субъекту 2-миллилитровой дозы фармацевтической композиции один раз в неделю в течение недели 0, 1, 2, 4, 6, 8, 10 и один раз каждые четыре недели после этого.

В некоторых вариантах осуществления применение для лечения псориаза может осуществляться путем введения субъекту 2-миллилитровой дозы фармацевтической композиции один раз в неделю в течение недели 0, 1, 2, 4, 6, 8, 10 и один раз каждые две недели после этого.

В некоторых вариантах осуществления применение для лечения псориаза может осуществляться путем введения субъекту 2-миллилитровой дозы фармацевтической композиции один раз в неделю в течение недели 0, 1, 2, 6, 10.

В некоторых вариантах осуществления применение для лечения псориаза может осуществляться путем введения субъекту 2-миллилитровой дозы фармацевтической композиции один раз в неделю в течение недели 0, 1, 2, 6, 10 и один раз каждые четыре недели после этого.

В некоторых вариантах осуществления применение для лечения псориаза может осуществляться путем введения субъекту 2-миллилитровой дозы фармацевтической композиции один раз в неделю в течение недели 0, 1, 2, 6, 10 и один раз каждые две недели после этого.

В некоторых вариантах осуществления применение для лечения псориаза может осуществляться

В некоторых вариантах осуществления каждая из доз 2 мл фармацевтической композиции может быть введена с помощью шприца в виде двух отдельных доз по 1 мл.

В некоторых вариантах осуществления шприц может представлять собой заранее заполненный шприц.

В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция может быть введена внутримышечно.

В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция может быть введена подкожно.

В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция может быть введена внутривенно.

В соответствии с другим широким аспектом предлагается применение для лечения анкилозирующего спондилоартрита может осуществляться путем введения субъекту 2-миллилитровой дозы указанной фармацевтической композиции, содержащей 120 мг нетакимаба, один раз в неделю в течение недели 0, 1, 2, 4, 6, 8, 10, 12 и, начиная с недели 16, путем введения 2-миллилитровой дозы фармацевтической композиции, содержащей 80 мг нетакимаба, которая вводится один раз каждые две недели после этого.

В соответствии с другим широким аспектом предлагается применение для лечения анкилозирующего спондилоартрита может осуществляться путем введения субъекту 2-миллилитровой дозы указанной фармацевтической композиции, содержащей 80 мг нетакимаба, один раз в неделю в течение недели 0, 1, 2, 4, 6, 8, 10, 12 и, начиная с недели 16, путем введения 2-миллилитровой дозы фармацевтической композиции, содержащей 120 мг нетакимаба, которая вводится один раз каждые две недели после этого.

Краткое описание чертежей

Изобретение станет более понятным из последующего подробного описания вариантов осуществления настоящего изобретения со ссылкой на прилагаемые чертежи, где

фиг. 1 представляет собой график, иллюстрирующий зависимость оптической плотности растворов при 400 нм, как функция, от концентрации ПЭГ в примерных композициях анти-IL17a антитела с различными буферными агентами;

фиг. 2 представляет собой график, иллюстрирующий зависимость оптической плотности растворов при 400 нм, как функция, от концентрации ПЭГ в примерных композициях анти-IL17a антитела с различными концентрациями гистидина и/или различным pH;

фиг. 3 представляет собой график, иллюстрирующий зависимость оптической плотности растворов при 400 нм, как функцию, от концентрации ПЭГ в примерных композициях анти-IL17a антитела с различными осмотическими агентами; и

фиг. 4 представляет собой график, иллюстрирующий зависимость оптической плотности растворов при 400 нм, как функцию, от концентрации ПЭГ в примерных композициях анти-IL17a антитела с различными солюбилизаторами и/или концентрациями солюбилизаторов;

фиг. 5 представляет собой график, иллюстрирующий долю пациентов в каждой группе исследования, которые достигли PASI75 к неделе 12 лечения (исследование BCD-085-2);

фиг. 6 представляет собой график, иллюстрирующий долю пациентов в каждой группе исследования, которые достигли PASI75 к неделе 4, 8 и 12 лечения (исследование BCD-085-2);

фиг. 7 представляет собой график, иллюстрирующий значение процентного улучшения индекса PASI относительно исходного уровня на неделе 4, 8 и 12 лечения (исследование BCD-085-2);

фиг. 8 представляет собой график, иллюстрирующий значение процентного улучшения индекса NAPSI относительно исходного уровня на неделе 12 лечения (исследование BCD-085-2);

фиг. 9 представляет собой график, иллюстрирующий профиль концентрации нетакимаба после первой инъекции и показывающий срединные и межквартильные диапазоны, минимальные и максимальные значения (исследование BCD-085-2);

фиг. 10 представляет собой график, иллюстрирующий профиль концентрации нетакимаба после нескольких инъекций и показывающий срединные и межквартильные диапазоны, минимальные и максимальные значения (исследование BCD-085-2);

фиг. 11 представляет собой график, иллюстрирующий дизайн исследования (исследование BCD-085-2ext);

фиг. 12 представляет собой график, иллюстрирующий долю пациентов, достигших PASI 75 после одного года лечения (неделя 38 исследования BCD-085-2ext);

фиг. 13 представляет собой график, иллюстрирующий долю пациентов, достигших PASI90 после 52 недель лечения (38 недель исследования BCD-085-2ext);

фиг. 14 представляет собой график, иллюстрирующий долю пациентов, достигших PASI100 после 52 недель лечения (38 недель исследования BCD-085-2ext);

фиг. 15 представляет собой график, иллюстрирующий долю пациентов, достигших индекса sPGA 0-1 после 52 недель лечения (38 недель исследования BCD-085-2ext);

фиг. 16 представляет собой график, иллюстрирующий долю пациентов, достигших индекса sPGA 0 (чистая кожа) после 52 недель лечения (38 недель исследования BCD-085-2ext);

фиг. 17 представляет собой график, иллюстрирующий план исследования (исследование BCD-085-7);

- фиг. 18 представляет собой график, иллюстрирующий определение PASI 75/90/100 и sPGA 0-1 (ITT-популяция, n=213) (исследование BCD-085-7);
- фиг. 19 представляет собой график, иллюстрирующий относительное изменение, выраженное в баллах PASI, на неделе 8 и 12 (визит 6 и 8) в группе ITT-популяции (n=213) (исследование BCD-085-7);
- фиг. 20 представляет собой график, иллюстрирующий изменение значений выраженности зуда (по шкале VAS) относительно исходных характеристик на неделе 1 и 12 (визит 2 и 8) в группе ITT-популяции (n=213) (исследование BCD-085-7);
- фиг. 21 представляет собой график, иллюстрирующий изменение значений, выраженное в баллах DLQI на неделе 8 и 12 (визит 6 и 8) в группе ITT-популяции (n=213) (исследование BCD-085-7);
- фиг. 22 представляет собой график, иллюстрирующий изменение значений, выраженное в баллах NAPSI на неделе 12 (N=131) (на фигуре показано срединное значение) (исследование BCD-085-7).
- фиг. 23 представляет собой график, иллюстрирующий долю пациентов, достигших ACR 20/50/70 (среди больных псориатическим артритом, n=15) (исследование BCD-085-7);
- фиг. 24 представляет собой график, иллюстрирующий долю пациентов с ответом ASAS20 во время исследования (исследование BCD-085-3);
- фиг. 25 представляет собой график, иллюстрирующий долю пациентов с ответами ASAS20, ASAS40 и ASAS5/6 во время исследования (исследование BCD-085-3);
- фиг. 26 представляет собой график, иллюстрирующий фармакокинетику после введения единичной дозы (исследование BCD-085-3);
- фиг. 27 представляет собой график, иллюстрирующий фармакокинетику после введения нескольких доз (исследование BCD-085-3);
- фиг. 28 представляет собой график, иллюстрирующий дизайн исследования (исследование BCD-085-3ext);
- фиг. 29 представляет собой график, иллюстрирующий долю положительно отвечающих на проводимое лечение пациентов согласно индексу ASAS20 (неделя 16);
- фиг. 30 представляет собой график, иллюстрирующий основные второстепенные критерии оценки (среднее значение изменения относительно исходных характеристик на неделе 16);
- фиг. 31 представляет собой график, иллюстрирующий среднее значение изменения относительно исходных характеристик в баллах MPT;
- фиг. 32 представляет собой график, иллюстрирующий общую оценку боли в спине, определенную в пределах 16 недель исследования ASTERA (средние значения) (* P<0.05 для сравнения с плацебо);
- фиг. 33 представляет собой график, иллюстрирующий изменение уровня по шкалам BASDAI, BASFI и QoL на неделе 16 (значения).

Подробное описание

Определения.

"Моноклональное антитело", как используется в данной заявке, относится к антителу, полученному из ламы, химерному антителу, гуманизированному антителу или полностью человеческому антителу, если в данной заявке не указано иное. Моноклональные антитела по изобретению могут быть получены с использованием, например, рекомбинантных технологий, технологий фагового дисплея, синтетических технологий или комбинаций таких технологий или других технологий, хорошо известных из уровня техники.

"Моноклональное антитело" относится к антителу, полученному из единой копии или клона, включая, например, любой эукариотический, прокариотический или фаговый клон, а не к способу его получения. "Моноклональное антитело" может быть интактным антителом (содержащим полный или полно-размерный Fc-участок), по существу интактным антителом, частью или фрагментом антитела, содержащими антиген связывающую часть, например Fab-фрагмент, Fab'-фрагмент или F(ab')₂-фрагмент из ламы или химерного, гуманизированного или человеческого антитела. "Fab"-фрагмент содержит переменный и константный домен легкой цепи, и переменный домен и первый константный домен (CH1) тяжелой цепи. "F(ab')₂"-фрагменты антитела содержат пару Fab-фрагментов, которые в основном ковалентно связаны возле их C-концов остатками шарнирных цистеинов. Другие химические связывания фрагментов антител также хорошо известны из уровня техники.

Кроме того, "моноклональное антитело", как используется в данной заявке, может быть одноцепочечным Fv-фрагментом, который может быть получен путем связывания с ДНК, кодирующей V_H и V_L, с линкерной последовательностью. До тех пор, пока белок сохраняет способность специфического или предпочтительного связывания с мишенью (например, эпитоп или антиген), он относится к термину "антитело". Антитела могут быть гликозилированными, или не быть таковыми, и входят в рамки изобретения.

Термин "производное" или "вариант" антитела в контексте данной заявки относится к молекуле, аминокислотная последовательность которой отличается от аминокислотной последовательности "родительского" антитела путем добавления, делеции и/или замещения одного или более аминокислотных остатков в последовательности родительского антитела. В предпочтительном варианте осуществления антитело содержит по крайней мере одну аминокислотную (например, от одной до приблизительно десяти и предпочтительно 2, 3, 4, 5, 6, 7 или 8 замен) замену в FR- или CDR-участках родительского антитела.

Идентичность или гомологичность относительно последовательности вариантного антитела определена в данной заявке как процент аминокислотных остатков в последовательности вариантного антитела, идентичный остаткам родительского антитела, после выравнивания последовательностей и введения разрывов, при необходимости, для достижения максимального процента идентичности последовательности.

Производное (от родительского) антитела сохраняет способность связывать антиген или предпочтительно эпитоп, с которым связывается родительское антитело или предпочтительно имеет по крайней мере одно свойство или биологическую активность, которая превосходит аналогичные свойства родительского антитела. Например, антитело предпочтительно обладает большей агрегационной стабильностью или сильной аффинностью связывания, улучшенными фармакокинетическими свойствами или повышенной способностью ингибировать биологическую активность антигена, чем родительское антитело.

Термин " V_{HH} -производное" в контексте данной заявки относится к производным V_{HH} -антител, чья аминокислотная последовательность отличается от аминокислотной последовательности "родительского" V_{HH} -антитела путем замещения одного или более аминокислотных остатков в последовательности родительского антитела. В предпочтительном из вариантов осуществления V_{HH} -антитело содержит по крайней мере одну аминокислотную (например, от одной до приблизительно двадцати и предпочтительно 2, 3, 4, 5, 6, 7 или 8) замену в FR- или CDR-участках родительского антитела.

Производное антитело сохраняет способность связывать тот же антиген или предпочтительно эпитоп, с которым связывается родительское антитело или предпочтительно имеет по крайней мере одно свойство или биологическую активность, которая превосходит аналогичные свойства родительского антитела. Например, антитело предпочтительно обладает большей агрегационной стабильностью или сильной аффинностью связывания, улучшенными фармакокинетическими свойствами или повышенной способностью ингибировать биологическую активность антигена, чем родительское антитело.

"Родительское V_{HH} -антитело", или "исходное V_{HH} -антитело", или "дикое V_{HH} -антитело" в контексте данной заявки относится к V_{HH} -антителу, выделенному из иммунизированного или неиммунизированного животного семейства верблюдовых и кодированному аминокислотной последовательностью, которая используется для получения V_{HH} -варианта. Родительское антитело может иметь каркасную последовательность происхождения из семейства верблюдовых (в отношении переменного домена V_{HH}), но предпочтительно каркасная последовательность переменного домена легкой цепи имеет полностью или, по существу, человеческое происхождение.

"Родительское", или "исходное", или "дикое" антитело в контексте данной заявки представляет собой антитело, кодированное аминокислотной последовательностью, которая используется для получения варианта. Родительское антитело может иметь каркасную последовательность происхождения из семейства верблюдовых (в отношении переменного домена V_{HH}), но предпочтительно каркасная последовательность переменного домена легкой цепи имеет полностью или, по существу, человеческое происхождение.

Термин "специфически связывает", как используется в данной заявке, относится к той ситуации, при которой один участник пары специфического связывания не связывает в значительной степени молекулы, отличные от его партнера(ов) по специфическому связыванию. Термин также применим, когда, например, антигенсвязывающий домен антитела по изобретению является специфическим по отношению к конкретному эпитопу, который переносится рядом антигенов, в таком случае специфическое антитело, имеющее антигенсвязывающий домен, будет способно к специфическому связыванию различных антигенов, несущих эпитоп. Соответственно моноклональное антитело по изобретению специфически связывается с IL-17 человека (IL-17A), в то время как оно специфически не связывается с человеческими IL-17B, IL-17C, IL-17D, IL-17E. Более того, моноклональное антитело по изобретению специфически связывает IL-17 человека и IL-17 макаки-крабоеда, но специфически не связывает IL-17 крысы или IL-17 мыши.

Термин "предпочтительно связывает", как используется в данной заявке, относится к такой ситуации, в которой антитело связывает специфический антиген по крайней мере приблизительно на 20% больше, предпочтительно по крайней мере приблизительно на 50% и в 2, 20, 50 или 100 раз больше, чем оно связывает иной антиген в соответствии с измерениями, проведенными по методикам, известным из уровня техники (например, конкурентный анализ ELISA или KD измерения при помощи прибора Octet). Антитело может предпочтительно связывать один эпитоп в пределах антигена, а не другой эпитоп в пределах того же самого антигена. Соответственно антитело по изобретению предпочтительно связывает IL-17 человека, но не IL-17 кролика.

Термин "эпитоп" относится к той части молекулы, которая способна распознаваться и связываться с антителом в одном или более антигенсвязывающих участках антитела. Эпитопы часто состоят из химически активных поверхностных групп молекул, таких как аминокислоты или сахарные боковые цепи, и обладают определенными 3-D характеристиками. Под "ингибирующим эпитопом" и/или "нейтрализующим эпитопом" подразумевается эпитоп, который в контексте интактной антигенной молекулы и при связывании антителом, специфическим к эпитопу, приводит к утрате или к уменьшению биологической активности молекулы или организма, который содержит молекулу, *in vivo* или *in vitro*.

Термин "эпитоп", как используется в данной заявке, кроме того, относится к части полипептида, ко-

торая обладает антигенной и/или иммуногенной активностью у животного, предпочтительно млекопитающего, например мыши или человека. Термин "антигенный эпитоп", как используется в данной заявке, является частью полипептида, с которой может специфически связываться антитело, определенная любым способом, хорошо известным из уровня техники, например при помощи традиционного иммунного анализа. Антигенные эпитопы не обязательно должны быть иммуногенными, но могут также быть иммуногенными. "Иммуногенный эпитоп", как используется в данной заявке, определяется как часть полипептида, который вызывает ответ антитела у животного, как устанавливается любым способом, известным из уровня техники. "Нелинейный эпитоп" или "конформационный эпитоп" содержат несмежные полипептиды (или аминокислоты) в пределах антигенного протеина, с которым антитело, специфическое к эпитопу, связывается.

Выражения "функциональная активность" или "функциональная характеристика" или термины "биологическая активность" или "активность" по отношению к антителу по изобретению используются в данной заявке как взаимозаменяемые и включают, но не ограничиваются приведенными, эпитоп/антигенную аффинность и специфичность, способность нейтрализовать или быть антагонистом IL-17 *in vivo* или *in vitro*, IC50, стабильность антитела и иммуногенные свойства антитела *in vivo*. Остальные идентифицируемые из уровня техники биологические свойства или характеристики антитела включают, например, перекрестную реактивность (т.е. с нечеловеческими гомологами пептида-мишени или с другими белками или мишенями) и способность сохранять высокие уровни экспрессии протеина в клетках млекопитающих. Вышеуказанные свойства или характеристики могут наблюдаться, измеряться или оцениваться с использованием методик известного уровня техники, включая, но не ограничиваясь ими, анализ ELISA, конкурентный анализ ELISA, анализ при помощи Octet, анализы нейтрализации *in vitro* или *in vivo* без ограничений, рецепторное связывание, продуцирование и/или секрецию цитокина или фактора роста, сигнальную трансдукцию и иммуногистохимию срезов тканей, полученных из различных источников, включая человека, примата или любой другой источник.

Популяция "моноклональных антител", как используется в настоящем документе, относится к гомогенной или по существу гомогенной популяции антител (т.е. по крайней мере приблизительно 96%, но более предпочтительно по крайней мере приблизительно 97 или 98% или еще более предпочтительно по крайней мере 99% антител в популяции будут конкурировать в анализе ELISA за тот же антиген или эпитоп, или более предпочтительно антитела являются идентичными в аминокислотной последовательности).

Полноразмерное антитело, существующее в природе, представляет собой молекулу иммуноглобулина, которая состоит из четырех полипептидных цепей (две тяжелые (H) цепи (приблизительно 50-70 кДа при полной длине) и две легкие (L) цепи (приблизительно 25 кДа при полной длине)), связанных дисульфидными мостиками. Аминоконцевая часть каждой цепи включает переменный домен из приблизительно 100-110 или более аминокислот, которые отвечают за связывание антигена. Карбоксиконцевая часть каждой цепи определяет константный участок, главным образом, отвечающий за функцию эффектора. Легкие цепи классифицируют как каппа или лямбда, и они характеризуются специфичным константным участком. Каждая легкая цепь состоит из переменного участка N-концевой легкой цепи (в данной заявке "VL" или "VK") и константного участка легкой цепи, состоящего из одного домена (CL или CK). Тяжелые цепи классифицируют как гамма (γ), дельта (δ), альфа (α), мю (μ) или эпсилон (ϵ), и они определяют изотип антитела, такой как IgG, IgM, IgA, IgD и IgE соответственно, и несколько из них могут быть дополнительно разделены на подклассы (изотипы), такие как IgG1, IgG2, IgG3, IgG4, IgA1 и IgA2. Каждый тип тяжелой цепи характеризуется конкретным константным участком Fc. Каждая тяжелая цепь состоит из переменного участка N-концевой тяжелой цепи (в данной заявке "V_H") и константного участка CH (тяжелой цепи). Константный участок тяжелой цепи состоит из трех доменов (CH1, CH2 и CH3) для IgG, IgD и IgA и 4 доменов (CH1, CH2, CH3 и CH4) для IgM и IgE. Переменные домены V_H, V_{HH} и V_L могут быть дополнительно разделены на участки гипервариабельности (гипервариабельные участки, CDR), чередующиеся с более консервативными каркасными участками (FR). Каждый переменный домен состоит из трех CDR и четырех FR, расположенных в следующем порядке от N-конца к C-концу: FR1, CDR1, FR2, CDR2, FR3, CDR3 и FR4.

В данной заявке 3 CDR тяжелых цепей обозначены как "HCDR1, HCDR2 и HCDR3", а 3 CDR легких цепей обозначены как "LCDR1, LCDR2 и LCDR3". CDRs содержат большинство остатков, которые образуют специфические взаимодействия с антигеном. Нумерацию и позиционирование CDR-аминокислотных остатков осуществляют по Kabat номенклатуре.

Термин "антиген" относится к мишени антигена, против которой антитело может быть реактивным, используется в контексте данной заявки в своем традиционном понятии, как его используют специалисты в данной области техники, и включает, среди прочих, полипептиды, пептиды, полисахариды, гликопротеины, полинуклеотиды (например, ДНК), или химические антигены, рецепторы, интерлейкины. Интерлейкины могут включать в себя интерлейкины разных групп, в т.ч. интерлейкин 1 (альфа и бета), интерлейкин 2, интерлейкин 3, интерлейкин 4, интерлейкин 5, интерлейкин 6, интерлейкин 7, интерлейкин 8, интерлейкин 9, интерлейкин 10, интерлейкин 11, интерлейкин 17, интерлейкин 18, интерлейкин 33.

Термин "антиген" также может использоваться для описания материала, используемого для имму-

низации животных (например, лам) при продуцировании антител согласно изобретению. В этом контексте "антиген" может иметь более широкое значение и может охватывать очищенные формы антигена и также неочищенные или не полностью выделенные или очищенные препараты антигена, такие как, например, клетки, лизаты клеток или супернатанты, фракции клеток, например клеточные мембраны и т.д. с добавлением гаптенон, конъюгированных с соответствующим носителем белка. Антиген, используемый в процессе иммунизации, не обязательно означает антиген, структурно идентичный мишени антигена, с которым в результате антитело согласно изобретению может связываться. Как правило, антиген, используемый для иммунизации, может представлять собой усеченный вариант мишени антигена, например фрагмент, содержащий иммуногенный эпитоп. Более подробные характеристики антигенов, используемых для иммунизации, описаны в литературе и могут быть хорошо известны специалисту в данной области техники.

Вариабельные участки каждой из пар легкая/тяжелая цепь образуют антиген-связывающие сайты антитела. Таким образом, интактное IgG антитело имеет два сайта связывания. За исключением бифункциональных или биспецифических антител два сайта связывания являются одинаковыми. Как используется в данной заявке, "антигенсвязывающая часть", или "антигенсвязывающий участок", или "антигенсвязывающий домен" относятся, взаимозаменяемо, к такой части молекулы антитела, которая содержит аминокислотные остатки, взаимодействующие с антигеном и обуславливающие специфичность и аффинность антитела по отношению к антигену. Такая часть антитела включает "каркасные" аминокислотные остатки, необходимые для поддержания надлежащей конформации антиген-связывающих остатков.

Предпочтительно CDR антигенсвязывающего участка V_{HH} или весь антиген-связывающий участок антитела по настоящему изобретению полностью происходит от семейства верблюдовых или по существу происходит от семейства верблюдовых, содержит определенные аминокислотные остатки, измененные, например замещенные разными аминокислотными остатками (см., например, табл. 6) с тем, чтобы улучшить конкретные свойства антитела, например KD, koff, IC50. Предпочтительно каркасные участки антитела по изобретению имеют происхождение от семейства верблюдовых или человека или по существу человеческое происхождение (по крайней мере на 80, 85, 90, 95, 96, 97, 98 или 99% человеческое происхождение) и соответствуют номенклатуре Kabat.

"Фрагмент антитела" может представлять собой фрагмент антитела или фрагмент антитела, имеющий активность полноразмерного антитела. Указанный фрагмент антитела может представлять собой F(ab')₂, F(ab)₂, Fab', Fab Fv и scFv.

"Интерлейкин 17", или также "IL-17" или "IL-17A", является гомодимерным белком с массой 20-30 кДа. Ген IL-17A человека кодирует 155-аминокислотный протеин, который имеет 19-аминокислотную сигнальную последовательность и 136-аминокислотный зрелый сегмент. Аминокислотная последовательность IL-17A человека на 80, 63 и 58% идентична аминокислотным последовательностям кролика, мыши и крысы, соответственно. Аминокислотная последовательность IL-17A человека на 97% идентична последовательности интерлейкина-17A макаки-крабоеда.

Термин "антитело" при употреблении в отношении анти-IL-17 моноклонального антитела по настоящему изобретению (далее по тексту - "антитело по настоящему изобретению"), как используется в данной заявке, относится к моноклональному антителу.

Термин "ингибировать" или "нейтрализовать", как используется в данной заявке, по отношению к функциональной активности антитела по изобретению, означает способность в значительной степени препятствовать, предотвращать, ограничивать, замедлять, прекращать, уменьшать или обращать, например, развитие или тяжесть того, что ингибируют, включая, но не ограничиваясь вышеприведенными, биологическую активность (например, активность IL-17) или свойство, заболевание или состояние. Ингибирование или нейтрализация активности IL-17 в результате связывания антитела по изобретению с IL-17 составляет предпочтительно по крайней мере приблизительно 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 95% или выше.

Термин "выделенный" или "изолированный" при использовании по отношению к нуклеиновой кислоте или белковому препарату (например, антителу) относится к молекуле нуклеиновой кислоты или белковой молекуле, которые идентифицируют и отделяют по крайней мере от одного контаминантного вещества, с которым она обычно связана в природном источнике. Предпочтительно "выделенное антитело" является антителом, которое по существу не содержит другие антитела, обладающие отличительной антигенной специфичностью (например, фармацевтические композиции согласно настоящему изобретению содержат выделенное антитело, которое специфически связывает IL-17A и по существу не содержит антитела, которые специфически связывают антигены, отличные от IL-17A).

Термины "Kabat номенклатура" или "номенклатура по Kabat" применяются в данной заявке к системе нумерации аминокислотных остатков, которые являются более переменными (т.е. гипервариабельными), чем остальные аминокислотные остатки в переменных участках тяжелой и легкой цепи антитела (Kabat et al., *Ann.N.Y., Acad. Sci.*, 190:382-93 (1971); Kabat et al., *Sequences of Proteins of Immunological Interest*, Fifth Edition, U.S. Department of Health and Human Services, NIH Publication № 91-3242 (1991)).

Полинуклеотид является "функционально связанным", если он имеет функциональные связи с дру-

гим полинуклеотидом. Например, промотор или энхансер функционально связаны с кодирующей последовательностью, если они влияют на транскрипцию последовательности. Полипептид "функционально связан" с другим полипептидом, если полинуклеотиды, кодирующие их, связаны функционально, предпочтительно, если они находятся в той же открытой рамке считывания.

Термин "специфическое связывание" между антителом и мишенью антигена(ом) относится к иммунологической специфичности. Антитело может специфически связываться с мишенью антигена, если оно связывает эпитоп на антигене в большей степени, чем другие эпитопы на антигене. Специфическое связывание не исключает кросс-реактивность с другими антигенами, несущими сходные эпитопы антигенов.

VL домены в антителах, согласно изобретению, могут быть типа VL лямбда, или типа VL каппа. Термин "VL домен" относится к обоим изотипам VK лямбда и VL каппа, которые содержат одну или более аминокислотных замен, инсерций или делеций.

Термин "фармацевтическая композиция" относится к композиции и/или составу, содержащему антитело согласно изобретению в терапевтически эффективном количестве и эксципиенты (носители, разбавители, наполнители, растворители и другие эксципиенты, например).

Термин "применение" или "способ лечения" относится к возможности применения антитела согласно изобретению или фармацевтической композиции, его содержащей, для лечения, облегчения течения заболеваний, для ускорения ремиссии, снижения частоты рецидивов вследствие заболеваний или нарушений, опосредуемых рецепторами, с которыми может связываться антитело согласно изобретению.

Примерные варианты осуществления

Настоящее изобретение относится к подходящим водным фармацевтическим композициям для анти-IL17a антитела, включающего домен V_{HH} -производного и переменный домен V_L , такого как нетакимаб. Одна водная фармацевтическая композиция может содержать буфер на основе гистидина и маннит в качестве осмотического агента. Полосамер 188 может быть добавлен в качестве солубилизатора. Еще одна водная фармацевтическая композиция может содержать буфер на основе ацетата и трегалозу в качестве осмотического агента. Полосамер 188 может быть добавлен в качестве солубилизатора.

Буфер на основе гистидина может быть образован за счет комбинирования L-гистидина с гистидина гидрохлорид моногидратом или, дополнительно, с соляной кислотой или другими кислотами. Следует понимать, что хотя в качестве соли для буфера на основе гистидина можно использовать гистидина гидрохлорид моногидрат, для буфера на основе гистидина можно использовать любую другую соль на основе гистидина, не отступая при этом от идей настоящего изобретения.

Буфер на основе ацетата может быть образован за счет комбинирования уксусной кислоты с натрия ацетат тригидратом. Следует понимать, что хотя в качестве соли для буфера на основе ацетата можно использовать натрия ацетат тригидрат, для буфера на основе ацетата можно использовать любую другую ацетатную соль, например, ацетат калия, не отступая при этом от идей настоящего изобретения.

Кроме того, композиция по настоящему изобретению может дополнительно включать один или несколько других подходящих эксципиентов, которые хорошо известны специалистам в данной области.

Указанные выше композиции подходят для парентерального введения, такого как внутривенное, подкожное, интрадермальное, внутриартериальное, интратекальное, внутрибрюшинное, внутрисуставное и/или внутримышечное введение.

В некоторых вариантах осуществления жидкая фармацевтическая композиция исполнена так, что она стабильна при хранении в том смысле, что не происходит каких-либо дальнейших процессов агрегации белка или его модификаций по сравнению с показателем стабильности в нулевой временной точке.

Способы лечения и применение водной композиции.

В другом варианте осуществления настоящее изобретение относится к способу лечения млекопитающего, включающему введение млекопитающему терапевтически эффективного количества фармацевтических композиций по настоящему изобретению, где у млекопитающего может присутствовать заболевание или нарушение, которые можно эффективно лечить анти-IL17a антителами по настоящему изобретению.

В предпочтительном варианте осуществления млекопитающее представляет собой человека.

Заболевания или нарушения, которые можно лечить предложенными в настоящем документе композициями состоят из без ограничения ревматоидного артрита, ювенильного ревматоидного артрита, ювенильного ревматоидного артрита с системным началом, остеоартрита, ювенильного хронического артрита, псориазического артрита, реактивного артрита, серонегативного артрита, полиартикулярного ювенильного идиопатического артрита, энтезит-ассоциированного артрита; энтезита; спондилоартропатии, аксиального спондилоартрита; болезни Бехчета; воспалительного заболевания кишечника, болезни Крона, язвенного колита; астмы, аллергических нарушений, атопической аллергии; ихтиоза; красного волосистого педириза; папулопустулезной розацеи; гангренозной пиодермии; гнойного гидраденита; псориаза, псориазического артропатии, псориаза I типа, псориаза II типа, бляшечного псориаза; дерматита, атопического дерматита, аутоиммунного дерматита, дерматологических состояний; системного склероза; трансплантации, болезни "трансплантат против хозяина", отторжения трансплантата, острого или хронического иммунного заболевания, связанного с трансплантацией органа, острого иммунного заболе-

вания, связанного с трансплантатом, хронического иммунного заболевания, связанного с трансплантатом, отторжения трансплантата тонкой кишки, отторжения трансплантата поджелудочной железы, отторжения трансплантата любого органа или ткани, отторжения трансплантата сердца, отторжения трансплантата хряща, отторжения почечного трансплантата, отторжения трансплантата печени, отторжения аллотрансплантата, отторжения кожного аллотрансплантата, отторжения гетеротрансплантата любого органа или ткани, отторжения костного трансплантата, отторжения трансплантата костного мозга (ВМТ), отторжения трансплантата паращитовидной железы; эрозии костей; саркоидоза, атеросклероза, болезни Вегенера, микроскопического полиангиита с поражением почек, увеита, факогенного увеита, неинфекционного увеита, кахексии, острого поперечного миелита, первичного билиарного цирроза, аутоиммунного полигландулярного синдрома I и II типа, синдрома Шмидта, острого респираторного дистресс-синдрома; артропатии, серонегативной артропатии, артропатии, связанной с неспецифическим язвенным колитом, синдрома Рейтера, энтеропатического синовита, атероматоза/коронарного склероза, аутоиммунного буллезного заболевания, пузырчатки, листовидной пузырчатки, линейного IgA-зависимого буллезного дерматоза, аутоиммунной гемолитической анемии, гигантоклеточного артериита, первичного склерозирующего гепатита, криптогенного аутоиммунного гепатита, криптогенного фиброзирующего альвеолита, системной склеродермии, связанной с интерстициальной болезнью легких, ревматоидного артрита, связанного с интерстициальной болезнью легких, системной красной волчанки, связанной с болезнью легких, дерматомиозита/полимиозита, связанного с болезнью легких, синдрома Шегрена, связанного с болезнью легких, анкилозирующего спондилита, связанного с болезнью легких, васкулита, диффузного легочного васкулита, первичного васкулита, фиброза, болезни легких с инфильтрацией лимфоцитов, аутоиммунного гепатита, аутоиммунного гепатита I типа (классический аутоиммунный или люповидный гепатит), аутоиммунного гепатита II типа (связанного с антителом к LKM), аутоиммунной гипогликемии, остеоартроза, первичного склерозирующего холангита, эритематоза; системной красной волчанки, дискоидной красной волчанки, волчаночного нефрита; рассеянного склероза (все типы), симпатической офтальмии, легочной гипертензии, вторичной для болезни соединительной ткани, синдрома Гудпасчера, легочных проявлений узелкового полиартериита, острой ревматической атаки, ревматоидного спондилита, болезни Стилла, системной склеродермии, склеродермической болезни, склеродермии, болезни/артериита Такаэсу; аутоиммунной тромбоцитопении, идиопатической тромбоцитопении; аутоиммунного тиреоидита, гипертиреоза, аутоиммунного гипотериоза (болезнь Хашимото), аутоиммунного атрофического гипотиреоза; витилиго, острых заболеваний печени, хронических заболеваний печени, холестаза, заболеваний, опосредованных Th2 типом и Th1 типом, злокачественных опухолей, таких как рак легких, рак молочной железы, рак желудка, рак мочевого пузыря, колоректальный рак, рак поджелудочной железы, карцинома поджелудочной железы, рак яичников, рак предстательной железы и злокачественные новообразования гематопоэтической системы (лейкоз и лимфомы), острого лейкоза, острого лимфобластного лейкоза, острого миелоидного лейкоза, аденокарциномы, В-клеточной лимфомы, лимфомы Беркитта, воспалительных ответов на искусственное кровообращение, хронического миелоцитарного лейкоза (ХМЛ), хронических воспалительных патологий, хронического лимфоцитарного лейкоза (ХЛЛ), ректоколитическая карцинома (карциномы ободочной и прямой кишки), кистозного фиброза, злокачественной лимфомы, злокачественного гистиоцитоза, злокачественной меланомы, множественной миеломы, неходжкинских лимфом, рака носоглотки, солидных опухолей, волосатклеточного лейкоза, болезни Ходжкина, саркомы, миелодиспластического синдрома, связанных с цитокиновой терапией нарушений, демиелинизирующих заболеваний, воспалительного демиелинизирующего заболевания, легочного фиброза, идиопатического легочного фиброза, обычной интерстициальной пневмонии, иридоциклита/увеита/оптического неврита, лимфедемы, смешанного заболевания соединительных тканей, моноклональной гаммапатии, хронических болезней легких, развившихся в неонатальном периоде, нефрита, нефротических, нейродегенеративных нарушений, остеопороза, паранеопластического синдрома/гиперкальциемии, связанной со злокачественной опухолью, феномена и болезни Рейно, изменений кожи, синдрома системной воспалительной реакции, тромбоцитопении, токсических эффектов, крапивницы, острого коронарного синдрома, болезни Стилла, развившейся у взрослых, апластической анемии, коронарного склероза, атопической экземы; аутоиммунного расстройства, связанного со стрептококковой инфекцией, аутоиммунной энтеропатии, аутоиммунной потери слуха, аутоиммунного лимфопролиферативного синдрома (ALPS), аутоиммунного миокардита, аутоиммунной преждевременной недостаточности яичников; целиакии, шейного спондилеза, клинически изолированного синдрома (КИС) с риском рассеянного склероза, многоформной эритемы, тяжелой многоформной эритемы, пемфигоида, буллезного пемфигоида, рубцового пемфигоида, пемфигоида слизистых оболочек, гестационного пемфигоида, ирита, кератита, болезни двигательных нейронов, гепатита "ни А, ни В", оптического неврита, олигоартикулярного ЮИА, узелкового полиартериита, полихондрита, полиоза, полимиозита, рецидивирующего оптического нейромиелимита, ревматической болезни сердца, синдрома SAPHO (синовит, акне, пустулез, гиперостоз, остейт), вторичного амилоидоза, анкилозирующего спондилита, синдром системного воспалительного ответа, краниального артериита и артропатии, связанной с иерсинией или сальмонеллой.

Дополнительные заболевания или нарушения, которые можно лечить композициями по настоящему

изобретению, включают заболевания, описанные в патенте PCT/RU2015/000163, соответствующие части которых включены в настоящий документ в качестве ссылки.

Предоставляемые фармацевтические композиции можно вводить нуждающемуся в лечении индивидууму посредством системной инъекции, например, посредством внутривенной или подкожной, или внутримышечной инъекции; или посредством инъекции или нанесения на соответствующий участок, например, посредством прямой инъекции или прямого нанесения на участок, когда участок доступен при хирургическом вмешательстве; или посредством местного применения.

В одном из вариантов осуществления изобретение относится к способу лечения и/или профилактики аксиального спондилита, включающему введение нуждающемуся в этом млекопитающему терапевтически эффективного количества одной из приведенных композиций анти-IL17a антител по данному изобретению.

В одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к способу лечения и/или профилактики анкилозирующего спондилита, включающему введение нуждающемуся в этом млекопитающему терапевтически эффективного количества одной из приведенных композиций анти-IL17a антител по данному изобретению.

В одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к способу лечения и/или профилактики псориаза, включающему введение нуждающемуся в этом млекопитающему терапевтически эффективного количества одной из приведенных композиций анти-IL17a антител по данному изобретению.

В одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к способу лечения и/или профилактики вульгарного псориаза или бляшечного псориаза, включающему введение нуждающемуся в этом млекопитающему терапевтически эффективного количества одной из приведенных композиций анти-IL17a антител по данному изобретению.

В одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к способу лечения и/или профилактики псориаза ногтей, включающему введение нуждающемуся в этом млекопитающему терапевтически эффективного количества одной из приведенных композиций анти-IL17a антител по данному изобретению.

В одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к способу лечения и/или профилактики псориаза половых органов, включающему введение нуждающемуся в этом млекопитающему терапевтически эффективного количества одной из приведенных композиций анти-IL17a антител по данному изобретению.

В одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к способу лечения и/или профилактики псориаза кожи головы, включающему введение нуждающемуся в этом млекопитающему терапевтически эффективного количества одной из приведенных композиций анти-IL17a антител по данному изобретению.

В одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к способу лечения и/или профилактики ладонно-подошвенного псориаза, включающему введение нуждающемуся в этом млекопитающему терапевтически эффективного количества одной из приведенных композиций анти-IL17a антител по данному изобретению.

В одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к способу лечения и/или профилактики пустулезного псориаза, включающему введение нуждающемуся в этом млекопитающему терапевтически эффективного количества одной из приведенных композиций анти-IL17a антител по данному изобретению.

В одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к способу лечения и/или профилактики псориатического артрита, включающему введение нуждающемуся в этом млекопитающему терапевтически эффективного количества одной из приведенных композиций анти-IL17a антител по данному изобретению.

В одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к способу лечения и/или профилактики буллезного пемфигоида, включающему введение нуждающемуся в этом млекопитающему терапевтически эффективного количества одной из приведенных композиций анти-IL17a антител по данному изобретению.

В одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к способу лечения и/или профилактики гангренозной пиодермии, включающему введение нуждающемуся в этом млекопитающему терапевтически эффективного количества одной из приведенных композиций анти-IL17a антител по данному изобретению.

Терапевтически эффективное количество анти-IL17a антител по настоящему изобретению, и водных композиций, включающих анти-IL17a антител по настоящему изобретению, в предлагаемых составах зависит от состояния, подлежащего лечению, тяжести состояния, предшествующей терапии и истории болезни пациента и ответу на терапевтическое средство. Подходящую дозу можно регулировать по решению лечащего врача так, что ее можно вводить пациенту один раз или посредством нескольких введений.

В одном из вариантов осуществления эффективное количество анти-IL17a антитела на дозу для пациента составляет приблизительно от 0,01 до 10 мг на килограмм веса тела, или приблизительно от

0,01 до 5 мг на килограмм веса тела, или приблизительно от 0,01 до 4 мг на килограмм веса тела, или приблизительно 0,05-3 мг на килограмм веса тела, или приблизительно 0,05 мг на килограмм веса тела, или приблизительно 0,25 мг на килограмм веса тела, или приблизительно 0,825 мг на килограмм веса тела, или приблизительно 1,25 мг на килограмм веса тела, или приблизительно 1,75 мг на килограмм веса тела, или приблизительно 2,25 мг на килограмм веса тела, или приблизительно 3 мг на килограмм веса тела.

Частота введения доз обычно может быть примерно два раза в неделю, или один раз в неделю, или примерно один раз каждые 2 недели, или примерно один раз каждые 4-8 недель, или примерно один раз каждые 10 недель, или примерно один раз в месяц или примерно один раз каждые 3 месяца.

Если дозу следует вводить более одного раза в неделю, иллюстративный диапазон доз является таким же, как указанные выше диапазоны доз или менее, и ее предпочтительно вводят два или более раз в неделю с диапазоном доз 5-240 мг/дозу.

В другом варианте осуществления приемлемая доза для введения посредством инъекции может содержать 5-300 мг/дозу, или может содержать 40, или 50, или 60 мг на одну дозу; или может содержать 70, или 80, или 90, или 100 мг на одну дозу; или может содержать 110, или 120, или 130, или 140 мг на одну дозу; или может содержать 150, или 160, или 170, или 180 мг на одну дозу; или может содержать 190, или 200, или 210, или 220 мг на одну дозу; или может содержать 230, или 240, или 250, или 260 мг на одну дозу; или может содержать 270, или 280, или 290 мг на одну дозу.

Доза может быть доставлена посредством одной или более одной инъекции.

Доза может быть доставлена посредством одной, двух или трех инъекций. Одна инъекция может содержать 1 или 2 мл раскрытой в настоящем документе композиции.

В одном варианте осуществления анти-IL17a антител по настоящему изобретению могут быть введены в дозе 40 мг посредством одной (п/к) инъекции.

В одном варианте осуществления анти-IL17a антител по настоящему изобретению могут быть введены в дозе 60 мг посредством одной инъекции.

В одном варианте осуществления анти-IL17a антител по настоящему изобретению могут быть введены в дозе 70 мг посредством одной инъекции.

В одном варианте осуществления анти-IL17a антител по настоящему изобретению могут быть введены в дозе 80 мг посредством одной инъекции.

В одном варианте осуществления анти-IL17a антител по настоящему изобретению могут быть введены в дозе 80 мг посредством двух инъекций по 40 мг.

В одном варианте осуществления анти-IL17a антител по настоящему изобретению могут быть введены в дозе 100 мг посредством одной инъекции.

В одном варианте осуществления анти-IL17a антител по настоящему изобретению могут быть введены в дозе 120 мг посредством одной инъекции.

В одном варианте осуществления анти-IL17a антител по настоящему изобретению могут быть введены в дозе 120 мг посредством двух инъекций по 60 мг.

В некоторых случаях улучшения состояния пациента можно добиться посредством лечения в течение продолжительного периода времени. Для неизлечимых хронических состояний схему лечения можно продолжать бессрочно.

В другом варианте осуществления фармацевтические композиции по настоящему изобретению можно получать в виде нерасфасованного состава и по существу компоненты фармацевтической композиции присутствуют в количествах выше, чем может требоваться для введения, и их соответствующим образом разбавляют до введения.

Альтернативно фармацевтическая композиция может быть заморожена, высушена распылением, либо лиофилизована и восстановлена перед применением в подходящем стерильном носителе. Лиофилизация может быть выполнена с использованием способов, известных в данной области техники, которые включают в себя различные шаги, такие как замораживание, отжиг, первичная и вторичная сушка.

Фармацевтические композиции можно вводить в виде одного терапевтического средства или в комбинации с дополнительными терапевтическими средствами по мере необходимости. Таким образом, в одном варианте осуществления предлагаемые способы лечения и/или профилактики используют в комбинации с введением терапевтически эффективного количества другого активного средства. Другое активное средство можно вводить до, в течение или после введения фармацевтических композиций по настоящему изобретению. Другое активное средство можно вводить как часть предлагаемой композиции или альтернативно в виде отдельного состава.

Введение предлагаемых фармацевтических композиций можно проводить различными способами, включая парентеральное, пероральное, буккальное, назальное, ректальное и местное введение. Парентеральное введение может включать, без ограничения, трансдермальное, подкожное, внутривенное, внутриартериальное, внутрибрюшинное, интрадермальное, внутрисердечное, внутрижелудочковое, внутричерепное, внутритрахеальное, интратекальное введение, внутримышечную инъекцию, внутривитреальную инъекцию.

Фармацевтические композиции по настоящему изобретению особенно пригодны для парентераль-

ного введения, т.е. подкожно, внутримышечно, внутривенно, интраперитонеально, в спинной мозг, в суставы, интрасиновиально и/или интратекально. Парентеральное введение можно проводить посредством болюсной инъекции или непрерывной инфузии. Фармацевтические композиции для инъекций могут находиться в стандартной лекарственной форме, например, в ампулах, флаконах, преднаполненных шприцах или в контейнерах с несколькими дозами с добавленным консервантом, но не ограничиваясь этим. Кроме того, разработан ряд недавних подходов к доставке лекарственного средства, и фармацевтические композиции по настоящему изобретению подходят для введения этими новыми способами, например, BD Physioject™, Inject-ease®, Genject®, ручки-инжекторы, такие как GenPen®, и безыгольные устройства, такие как MediJector®40 и BioJector®. Фармацевтическую композицию по настоящему изобретению также можно адаптировать для еще не открытых способов введения.

Также см. Langer, 1990, Science, 249:1527-1533.

Предлагаемые фармацевтические композиции также можно формулировать в качестве депо-препарата. Такие длительно действующие составы можно вводить посредством имплантации (например, подкожно или внутримышечно) или посредством внутримышечной инъекции. Таким образом, например, составы можно модифицировать с использованием подходящих полимерных или гидрофобных материалов (например, в виде эмульсии в приемлемом масле), или ионообменных смол, или в виде умеренно растворимых производных, например, в виде умеренно растворимой соли.

Фармацевтические композиции при желании можно предоставлять во флаконе, упаковке или в устройстве-распределителе, которые могут содержать одну или несколько стандартных лекарственных форм, содержащих активный ингредиент. В одном варианте осуществления устройство-распределитель может содержать шприц, содержащий однократную дозу жидкого состава, готового к инъекции. Шприц может сопровождаться инструкцией по введению.

В другом варианте осуществления настоящее изобретение относится к набору или контейнеру, содержащим водную фармацевтическую композицию по изобретению. Концентрация полипептида в водной фармацевтической композиции может варьировать в широком диапазоне, но, как правило, в пределах диапазона приблизительно от 1 мг/мл до приблизительно 200 мг/мл водного состава. Набор также может сопровождаться инструкциями по применению.

Способ получения вышеуказанных композиций включает добавление в водную фазу ацетатных буферных агентов, с последующим добавлением, в любой последовательности, следующих компонентов: осмолитика, выбранного из дисахаридов (таких как трегалоза, сахароза или их комбинация), анти-IL17а антитела, содержащего содержащего домен V_{HH} -производного и переменный домен V_L , и/или солибутилизатора, выбранного из группы: полисорбат 20, полисорбат 80, поллоксамер 188 или их комбинация.

Способ получения вышеуказанных композиций включает добавление в водную фазу гистидиновых буферных агентов, с последующим добавлением, в любой последовательности, следующих компонентов: осмолитика, выбранного из спиртов на основе сахара (таких как маннит, сорбит или их комбинация), анти-IL17а антитела, содержащего содержащего домен V_{HH} -производного и переменный домен V_L , и/или солибутилизатора, выбранного из группы: полисорбат 20, полисорбат 80, поллоксамер 188 или их комбинация.

Пример исследования

Ниже представлен пример исследования по определению реагентов и их концентраций для получения водной композиции анти-IL17а антител по настоящему изобретению, таких как нетакимаб.

Подразумевается, что описанные в настоящем документе эксперименты и способы относятся к анти-IL17а антителу по настоящему изобретению, такому как нетакимаб, с переменным доменом V_{HH} и переменным доменом V_L . Примеры подходящих антител описаны в заявке на патент № PCT/RU2015/000163.

Подразумевается, что хотя иллюстративные исследования и примеры, представленные в настоящем документе, относятся к нетакимабу, который рассматривается в качестве иллюстративного антитела, указанные иллюстративные исследования и примеры могут быть применены и к другому антителу по настоящему изобретению, не отходя при этом от идей настоящего изобретения (например, в частности в виду структурных сходств антител по настоящему изобретению, переменный домен V_{HH} , соединенный с переменным доменом V_L).

Исследования и примеры, представленные в настоящем документе, предназначены исключительно для иллюстративных целей, которые демонстрируют пригодность определенных компонентов, используемых в водных композициях анти-IL17а антитела по настоящему изобретению. Подразумевается, что средний специалист в данной области техники может использовать и другие способы, не отступая при этом от идей настоящего изобретения.

Подгодность водных композиций по настоящему изобретению была испытана посредством иллюстративных способов, описанных в настоящем документе.

Способ 1. Получение стабильных составов анти-IL17 антитела.

Приготовление образцов антитела с концентрацией 10 мг/мл осуществляли в концентрационных ячейках Stirred Cell (Millipore) под давлением. Для этого антитело в исходном составе помещали в ячей-

ку, при непрерывном перемешивании белок концентрировали под потоком сжатого воздуха до концентрации 10 мг/мл, после чего добавляли в ячейку не менее чем 10 кратный объем водного раствора с целевым составом, включающим буферные агенты, осмотические агенты и, если необходимо, дополнительные водорастворимые стабилизаторы. По завершении процесса диафильтрации антитело концентрировали до концентрации около 12-20 мг/мл, выгружали из ячейки, определяли точную концентрацию белка методом УФ-спектрофотометрии. Затем к образцу вносили соответствующий раствор плацебо для получения раствора с целевой концентрацией белка $10 \pm 0,5$ мг/мл.

Получение образцов белка с концентрацией более 40 мг/мл проводили в кассетах Pellicon (Millipore) в режиме тангенциального потока. Для этого антитело в исходном составе помещали в емкость для диафильтрации, концентрировали белок до концентрации 40-100 мг/мл, после чего к системе подключали подачу не менее чем 10 кратного объема раствора с целевым составом, содержащим буферные агенты, осмотические агенты и, если необходимо, дополнительные водорастворимые стабилизаторы. Допускается добавление концентрата осмотических агентов и водорастворимых стабилизаторов после завершения диафильтрации. По завершении процесса диафильтрации антитело концентрировали до концентрации, превышающей целевую, выгружали из системы и определяли точную концентрацию белка. Затем к образцу добавляли соответствующий раствор плацебо для получения раствора с целевой концентрацией белка.

При получении составов, содержащих солюбилизаторы, концентраты поверхностно-активных веществ добавляли к антителу после завершения диафильтрации и концентрирования при финальном разведении антитела раствором плацебо до целевой концентрации.

Перед асептичным наполнением в конечный контейнер (например, стеклянный или полимерный сосуд, флакон или шприц) раствор антитела фильтровали через мембрану с размером пор 0,22 мкм.

Способ 2. Определение концентрации белка в исследуемых образцах.

Концентрацию белка определяли с помощью метода УФ- спектрофотометрии при длине волны 280 нм в УФ-прозрачных планшетах.

Каждый образец разводили раствором соответствующего плацебо до концентрации примерно 0.5 мг/мл. В лунку планшета для УФ-спектрофотометрии помещали 150 мкл разведенного образца. Измеряли оптическую плотность помещенных в планшет растворов на планшетном спектрофотометре при длине волны 280 нм. В качестве раствора сравнения использовали соответствующий раствор плацебо.

Концентрацию белка (C) в мг/мл рассчитывали по формуле

$$C = \frac{A(280) * b}{\epsilon * l}$$

A_{280} - значение оптической плотности при длине волны 280 нм;

s - коэффициент экстинкции исследуемого белка;

b - суммарный коэффициент разведения образца;

l - толщина слоя в лунке планшета;

для 150 мкл $l=0,42$ см.

Способ 3. ПЭГ-агрегация.

Готовили раствор ПЭГ 6000 с массовой концентрацией 20-25% в исследуемом составе эксципиентов. Итоговые растворы фильтровали через фильтр Durapore 0.45 мкм.

В 96-луночные планшеты для УФ-спектрофотометрии переносили расчетное количество образца, раствора вспомогательных веществ и 20-25% раствора ПЭГ 6000 так, чтобы в ряде лунок была концентрация ПЭГ 6000 от 0 до 18%, а концентрация белка в каждой лунке составляла 1 мг/мл. Все полученные в лунках растворы хорошо перемешивали, пипетированием.

После этого оценивали степень мутности растворов визуально, а также измеряли оптическую плотность растворов при длине волны 400 нм.

Осаждение белка в присутствии ПЭГ связано с эффектом замещения объема, т.е. белок стерически вытесняется из регионов растворителя полимером. Это приводит к концентрированию белка до тех пор, пока не будет превышена его растворимость и не выпадет осадок. Чем менее стабилен образец, тем при меньшей концентрации ПЭГ 6000 он будет образовывать видимые агрегаты (опалесценцию).

Способ 4. Определение коллоидной стабильности методом "шейк-тест".

Исследуемые образцы разделяли на 2 части по 200 мкл и помещали в стеклянные виалы, по 1 виале на каждый состав закладывали в холодильник на хранение при 2-8°C, остальные устанавливали в шейкер и шейкировали со скоростью 800 об./мин при температуре 2-8°C в течение указанного времени. После окончания стресса пробирки встряхивали на вортексе и передавали на анализ.

Способ 5. Определение коллоидной стабильности методом криоконцентрирования.

Исследуемые образцы разделяли на 2 части и помещали в пластиковые виалы: по 1 виале на каждый состав закладывали в холодильник на хранение при 2-8°C, остальные устанавливали в морозильную камеру и хранили при температуре минус 16-20°C в течение указанного времени. После окончания стресса пробирки убирало из морозильной камеры, выдерживали при комнатной температуре до полного оттаивания содержимого, перемешивали растворы с помощью вортекса и передавали на анализ.

Способ 6. Определение термической стабильности методом "термостресс".

Исследуемые образцы разделяли на 2 части и помещали в отдельные стеклянные вials: по 1 вialю на каждый состав закладывали в холодильник на хранение при 2-8°C, остальные устанавливали в термостат и инкубировали при необходимой температуре в течение указанного времени. После окончания прогрева вials убирали из термостата, выдерживали при комнатной температуре около 15 мин и передавали на анализ.

Способ 7. Определение гомогенности и точки агрегации белка с помощью метода динамического светорассеяния (DLS).

Определение гомогенности исследуемых образцов осуществляли на приборе Zetasizer Nano ZSP в режиме измерения Size. Для этого 0.5 мл раствора помещали в обеспыленную одноразовую пластиковую кювету.

Аналитическая модель: Protein analysis.

Выдерживание при температуре перед началом измерения 30 с.

В каждой точке среднее значение по 13 измерениям в 3 повторностях.

Определение точки агрегации исследуемых белков осуществляли на приборе Zetasizer Nano ZSP. Для этого раствор помещали в кварцевую обеспыленную кювету, которую постепенно нагревали в приборе при постоянном измерении интенсивности рассеянного света в режиме измерения Temperature trend.

Аналитическая модель: Protein analysis.

Режим Temperature trend, mod: Protein aggregation point. От 50 до 85°C при шаге нагрева 1°C.

Выдерживание при температуре перед началом измерения 60 с. В каждой точке среднее значение по 15 измерениям в 1 повторности.

Строили температурный тренд с помощью ПО прибора, которое и автоматически рассчитывает точку агрегации белка (Aggregation point).

Способ 8. Определение гомогенности образцов с помощью метода эксклюзионной (Э) высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ).

Затем определяли гомогенность образцов с помощью метода высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ) со следующими характеристиками.

Колонка Tosoh TSK-GelG3000SWXL 7.8 мм ID×30 см, кат. № 08541.

Температура колонки: 25°C.

Скорость потока подвижной фазы: 0.7 мл/мин.

Объем вкола: 10 мкл.

Концентрация образца: 5 мг/мл.

Длина волны детектора: 220 нм.

Продолжительность элюирования: 25 мин.

Подвижная фаза: динатрия гидрофосфат б/в 7.1 мг/мл.

Натрия хлорид 17.54 мг/мл.

pH подвижной фазы доводили до 7.0 ортофосфорной кислотой.

Изменение чистоты после стресса рассчитывали по формуле

$$\Delta = (\text{доля основного пика после стресса} - \text{доля основного пика до стресса})$$

Способ 9. Определение кислотно-щелочного профиля образцов с помощью ионно-обменной (ИО) ВЭЖХ.

Затем определяли кислотно-щелочной профиль образцов с помощью метода ионно-обменной (ИО) ВЭЖХ со следующими характеристиками.

Колонка ProPac WCX-10 Analytical, 4×250 мм.

Предколонка Pro Pac WCX-10G, 4×50 мм.

Температура колонки: 25°C.

Скорость потока подвижной фазы: 0.7 мл/мин.

Объем вкола: 50 мкл.

Концентрация образца: 1 мг/мл.

Длина волны детектора: 280 нм.

Продолжительность элюирования: 60 мин.

Подвижная фаза.

Элюент А: 20 мМ 2-(N-морфолино)этансульфоновая кислота (MES), pH 6.0.

Элюент Б: 20 мМ 2-(N-морфолино)этансульфоновая кислота (MES), 400 мМ NaCl, pH 6.0.

Градиент фазы А: 87-0-90%.

Абсолютное изменение кислотно-щелочного профиля после стресса рассчитывали по формуле $\Delta = |\text{содержание кислых фракций до стресса} - \text{содержание кислых фракций после стресса}| + |\text{содержание доминирующей фракции до стресса} - \text{содержание доминирующей фракции после стресса}| + |\text{содержание щелочных фракций до стресса} - \text{содержание щелочных фракций после стресса}|$

Способ 10. Определение низкомолекулярных примесей методом гель-электрофореза в полиакриламидном геле (ПААГ) (SDS-PAGE) в редуцирующих и нередуцирующих условиях.

Готовили полиакриламидный гель (ПААГ) в стеклянных пластинах в присутствии натрия додецил-

сульфата, состоящие из концентрирующего слоя - 4% ПААГ и разделяющего слоя: в редуцирующих условиях - 12.5% ПААГ, в нередуцирующих условиях - 8 % ПААГ.

Собирали и устанавливали электрофорезную камеру в соответствии с инструкцией по эксплуатации прибора для проведения вертикального электрофореза. Пробы готовили, разводя образцы очищенной водой до конечной концентрации 1 мг/мл. Отбирали объем, эквивалентный 40 мкг и смешивали подготовленные пробы исследуемого образца в соотношении 3:1 (объем/объем) с буферным раствором для нанесения образцов 4-кратным, содержащим 2-меркаптоэтанол (редуцирующие условия) и не содержащим 2-меркаптоэтанол (нередуцирующие условия), перемешивали. Полученные растворы инкубировали при температуре $(99\pm 1)^\circ\text{C}$ в течение 3 мин (образцы, содержащие 2-меркаптоэтанол) и при температуре $(99\pm 1)^\circ\text{C}$ в течение 1 мин (образцы, не содержащие 2-меркаптоэтанол). Растворы охлаждали до комнатной температуры, перемешивали и наносили в лунки ПААГ под слой электродного буферного раствора.

Электрофорез проводили в режиме постоянного тока, используя систему водяного охлаждения. Задавали параметры работы источника питания: при прохождении фронта красителя через концентрирующий гель напряжение тока составляло 110 В. После вхождения фронта красителя в нижний разделяющий гель на 5-7 мм напряжение тока увеличивали до 180 В. Источник питания отключали, когда фронт красителя достиг нижней границы геля.

После окончания электрофореза гели отделяли от стекол и проводили фиксацию белков в фиксирующем растворе в течение 16-18 ч при комнатной температуре. Затем проводили окрашивание гелей (в растворе кислотном синем 83) и отмывку до получения четкой визуализации полос. Гели сканировали. Чистоту и примеси в испытуемых образцах оценивали с помощью программного обеспечения GelPro.

Способ 11. Определение специфической активности.

Специфическую активность образцов моноклонального анти-IL17 антитела оценивали по способности специфично связывать белок IL17a и нейтрализовать IL17a-зависимую продукцию IL6 клетками HT1080. Суспензию клеток HT1080 добавляли в культуральные планшеты в объеме 50 мкл/лунку. Инкубировали планшеты 5-6 ч при 37°C , 5% CO_2 . При помощи роботизированной станции Freedom Evo готовили серийные разведения стандартного и исследуемого образцов, смешивали их с раствором IL17a+TNF α , инкубировали 1 ч при комнатной температуре. После инкубации смесь переносили в культуральные планшеты в объеме 50 мкл/лунку. Инкубировали планшеты 16-18 ч при 37°C , 5% CO_2 . Все описанные выше процедуры проводили в асептических условиях.

Детекцию уровня IL17a-зависимой продукции IL6 проводили при помощи ИФА-анализа, с использованием набора ELISA для определения концентрации IL6 Human IL-6 DuoSet ELISA, R&D System, США, кат. № DY206.

С помощью программного обеспечения Magellan 7.2 строили четырехпараметровые кривые зависимости среднего значения оптической плотности от концентрации белка для растворов стандартного образца и испытуемого образцов, расположенных на одном планшете.

Относительную специфическую активность испытуемого образца в процентах (RP) рассчитывали по формуле

$$RP = \frac{ED_{50st}}{ED_{50test}} \cdot 100\%,$$

где ED_{50st} - значение половинной эффективной дозы стандартного образца, нг/мл;

ED_{50test} - значение половинной эффективной дозы испытуемого образца, нг/мл.

За конечный результат принимали среднее значение относительной специфической активности, рассчитанное по 3 независимым определениям (определенное на 3-х разных культуральных планшетах).

Примеры

Пример 1. Выбор буферного раствора.

В настоящем иллюстративном исследовании выбраны два четыре типовых буферных раствора для антител по настоящему изобретению, пригодных для, например, парентерального, в том числе подкожного введения. Исследуемые составы (на 1 мл) следующие.

Обозначение	Состав
5 мМ Acet, pH 5.0	Нетакимаб 10 мг Натрия ацетат тригидрат (т/г) 0.44 мг Уксусная кислота лед. до pH 5.0
4.5 мМ His, pH 6.0	Нетакимаб 10 мг L-гистидин 0.4 мг L-гистидина гидрохлорид моногидрат (м/г) 0.4 мг
5 мМ PB, pH 6.0	Нетакимаб 10 мг Натрия дигидрофосфат моногидрат (м/г) 0.59 мг Натрия гидрофосфат безводный (б/в) 0.10 мг
5 мМ Cit, pH 5.0	Нетакимаб 10 мг Натрия цитрата дигидрат (д/г) 0.93 мг Лимонная кислота безводная (б/в) 0.35 мг

Определение коллоидной стабильности методом ПЭГ-агрегации.
Результаты представлены в табл. 1 и на фиг. 1.

Таблица 1

Средняя оптическая плотность при 400 нм растворов после приготовления

ПЭГ 6000, %	0 %	2 %	4 %	6 %	8 %	10 %	12 %	14 %	16 %	18 %
Acet, pH 5.0	0,0540	0,0584	0,0728	0,0793	0,0990	0,1123	0,1272	0,1520	0,1747	0,2023
His, pH 6.0	0,0411	0,0489	0,0490	0,0492	0,0599	0,0602	0,0623	0,0660	0,0906	0,0733
PB, pH 6.0	0,0502	0,0523	0,0549	0,0559	0,0601	0,0665	0,1275	0,4731	1,1599	1,4772
Cit, pH 5.0	0,0584	0,0598	0,0600	0,0561	0,0934	0,0958	0,5840	1,8051	2,4373	2,4714
Наблюдается видимая агрегация.										

Наиболее высокую коллоидную стабильность в присутствии ПЭГ показали образцы в гистидиновом и ацетатном буферных растворах. Композиция на основе фосфата и цитрата была исключена из дальнейшего исследования, т.к. агрегация при 12% ПЭГ является неудовлетворительным показателем при разработке концентрированной ГЛФ для подкожного введения. На основании полученных результатов для дальнейшей разработки выбраны ацетатный и гистидиновый буферные растворы.

Пример 2. Разработка состава вспомогательных веществ анти-IL17 на основе гистидинового буферного раствора.

Оптимизация pH и ионной силы буферного раствора.

Исследуемые составы (на 1 мл)

4.5 мМ His, pH 6.0	Нетакимаб L-гистидин L-гистидина гидрохлорид м/г	10 мг 0.4 мг 0.4 мг
10 мМ His, pH 6.0	Нетакимаб L-гистидин L-гистидина гидрохлорид м/г	10 мг 0.9 мг 0.9 мг
20 мМ His, pH 6.0	Нетакимаб L-гистидин L-гистидина гидрохлорид м/г	10 мг 1.8 мг 1.8 мг
10 мМ His, pH 5.5	Нетакимаб L-гистидин L-гистидина гидрохлорид м/г	10 мг 0.46 мг 1.48 мг
10 мМ His, pH 6.5	Нетакимаб L-гистидин L-гистидина гидрохлорид м/г	10 мг 1.16 мг 0.54 мг

Определение коллоидной стабильности методом ПЭГ-агрегации.

Результаты представлены в табл. 2 и на фиг. 2. Изменение pH и концентрации гистидина не оказывает влияния на коллоидную стабильность и теоретическую растворимость белка.

Таблица 2

Данные средней оптической плотности растворов


Наименование образца / Концентрация ПЭГ	0 %	6 %	8 %	10 %	12 %	14 %	16 %	18 %
4.5 мМ His, pH 6.0	0,0528	0.0690	0.0576	0.0611	0.0576	0.0625	0.0572	0.0651
10 мМ His, pH 6.0	0,0596	0.0665	0.0610	0.0663	0.0616	0.0662	0.0597	0.0673
20 мМ His, pH 6.0	0.0576	0.0595	0.0624	0.0673	0.0649	0.0658	0.0676	0.0626
10 мМ His, pH 5.5	0.0573	0.0584	0.0623	0.0637	0.0683	0.0638	0.0686	0.0619
10 мМ His, pH 6.5	0.0586	0.0534	0.0629	0.0655	0.0683	0.0619	0.0643	0.0677


Определение термической стабильности и температуры агрегации белка.

Таблица 3

Сводные результаты

Исследуемые образцы	Изменение чистоты, %	Суммарное изменение кислотно-щелочного профиля, %		Изменение pH	Температура агрегации, °С
		Термостресс 50°С, 48 ч			
		Э ВЭЖХ	ИО ВЭЖХ		
4.5 мМ His, pH 6.0	-0,42	13.28	6.16	76	
10 мМ His, pH 6.0	-0,74	14.33	6.14	75	
20 мМ His, pH 6.0	-1.24	16.70	6.08	72	
10 мМ His, pH 5.5	-0.75	14.62	5.55	74	
10 мМ His, pH 6.5	-0.79	15.83	6.53	74	

 Положительный / лучший результат

 Средний результат

 Отрицательный / худший результат

Экспериментально подтверждено, что увеличение буферной емкости гистидинового буферного раствора приводит к снижению термической стабильности анти-IL17 антитела. При этом снижение соотношения гистидин/гистидина гидрохлорид до 0.4 мг/мл/0.4 мг/мл не приводит к заметному сдвигу pH после диализации и термостресса. Увеличение pH буферного раствора до 6.5 незначительно снижает термическую стабильность белка, стабильность анти-IL17 в диапазоне pH 5.5-6.0 не имеет значимых различий.

Для дальнейшей разработки допустим следующий состав плацебо (на 1 мл):

L-гистидин	0.4 мг
L-гистидина гидрохлорид м/г	0.4 мг
pH 6.0 ± 0.5	

Выбор осмотического агента.

В качестве осмолитика выбраны четыре типовых вспомогательных веществ.

При выборе их концентрации учтены ограничения при парентеральном введении. Исследуемые составы (на 1 мл) следующие.

Hisbuf.+ TRE pH 6.0	Нетакимаб	10 мг
	L-гистидин	0.4 мг
	L-Гистидина гидрохлорид моногидрат	0.4 мг
	Трегалозы дигидрат	100 мг
Hisbuf.+ SUC pH 6.0	Нетакимаб	10 мг
	L-гистидин	0.4 мг
	L-Гистидина гидрохлорид моногидрат	0.4 мг
	Сахароза	100 мг
Hisbuf.+ MAN pH 6.0	Нетакимаб	10 мг
	L-гистидин	0.4 мг
	L-Гистидина гидрохлорид моногидрат	0.4 мг
	Маннит	54.5 мг
Hishut.+ SORB pH 6.0	Нетакимаб	10 мг
	L-гистидин	0.4 мг
	Гистидина гидрохлорид моногидрат	0.4 мг
	Сорбитол	54.5 мг

Определение коллоидной стабильности методом ПЭГ-агрегации.

Результаты представлены в табл. 4 и на фиг. 3.

Таблица 4

Данные средней оптической плотности растворов

Наименование образца / Концентрация ПЭГ	0 %	6 %	8 %	10 %	12 %	14 %	16 %	18 %
His + TRE	0.0574	0.0633	0.0636	0.0676	0.0714	0.0741	0.0794	0.0868
His + SUC	0.0527	0.0607	0.0643	0.0687	0.0742	0.0816	0.0914	0.0946
His + MAN	0.0485	0.0535	0.0597	0.0622	0.0676	0.074	0.0799	0.0847
His + SORB	0.0515	0.0610	0.0639	0.0705	0.0818	0.0893	0.0953	0.0935




Определение термической стабильности и температуры агрегации белка.

Результаты определения термической стабильности и температуры агрегации белка представлены в табл. 5.

Таблица 5

Сводные результаты

Исследуемые образцы	Изменение чистоты, %	Суммарное изменение кислотно-щелочного профиля, %	Температура агрегации, °С
	Термостресс 50°С, 48 ч		
	Э ВЭЖХ	ИО ВЭЖХ	DLS
His + TRE	-0,73	16.31	72
His + SUC	-0.54	16.21	71
His + MAN	-0.27	14.33	74
His + SORB	-1.48	19.46	71

 Положительный / лучший результат
  Средний результат
  Отрицательный / худший результат

Все предложенные составы обеспечивают достаточную термическую и коллоидную стабильность белка. Тем не менее состав с маннитом обладает хорошими термостабилизирующими свойствами, т.к. за 48 ч термостресса прирост примесей белка в этом составе при анализе методом Э ВЭЖХ, а также суммарное изменения профиля изоформ составили минимальное значение среди всех полученных.

На основании полученных данных в качестве фармацевтической композиции допустим для применения следующий состав плацебо:

L-гистидин	0.4 мг/мл
L-гистидина гидрохлорид м/г	0.4 мг/мл
Маннит	54.5 мг/мл
pH 6.0 ± 0.5	

Выбор солюбилизатора и оптимизация его содержания.

Для снижения уровня агрегации концентрированной формы моноклонального анти-IL17 антитела рассмотрено использование солюбилизаторов полисорбат 80 и полоксамер 188. Исследуемые составы (на 1 мл) следующие.

His + MAN pH 6.0	Нетакимаб	10 мг
	L-гистидин	0.4 мг
	L-гистидина гидрохлорид м/г	0.4 мг
	Маннит	54.5 мг
His+ MAN + 0.1 PS80 pH 6.0	Нетакимаб	10 мг
	L-гистидин	0.4 мг
	L-гистидина гидрохлорид м/г	0.4 мг
	Маннит	54.5 мг
His+ MAN + 0.2 PS80 pH 6.0	Нетакимаб	10 мг
	L-гистидин	0.4 мг
	L-гистидина гидрохлорид м/г	0.4 мг
	Маннит	54.5 мг
His+ MAN + 0.5 PS80 pH 6.0	Нетакимаб	10 мг
	L-гистидин	0.4 мг
	Полисорбат 80	0.2 мг
	Маннит	54.5 мг

	L-гистидина гидрохлорид м/г	0.4 мг
	Маннит	54.5 мг
	Полисорбат 80	0.5 мг
His+ MAN + 1.0 PS80 pH 6.0	Нетакимаб	10 мг
	L-гистидин	0.4 мг
	L-гистидина гидрохлорид м/г	0.4 мг
	Маннит	54.5 мг
	Полисорбат 80	1.0 мг
His+ MAN + 0.1 полоксамер pH 6.0	Нетакимаб	10 мг
	L-гистидин	0.4 мг
	L-гистидина гидрохлорид м/г	0.4 мг
	Маннит	54.5 мг
	Полоксамер 188	0.1 мг
His+ MAN + 1.0 полоксамер pH 6.0	Нетакимаб	10 мг
	L-гистидин	0.4 мг
	L-гистидина гидрохлорид м/г	0.4 мг
	Маннит	54.5 мг
	Полоксамер 188	1.0 мг

Определение коллоидной стабильности методом ПЭГ-агрегации.

Затем определяли коллоидную стабильность методом ПЭГ-агрегации растворов. Результаты представлены в табл. 6 и на фиг. 4.

Таблица 6

Данные средней оптической плотности растворов

Наименование образца / Концентрация ПЭГ	0 %	6 %	8 %	10 %	12 %	14 %	16 %	18 %
His + MAN	0.0494	0.0517	0.0529	0.0549	0.0680	0.0612	0.0649	0.0746
His + MAN + 0.1 PS80	0.0483	0.0520	0.0537	0.0552	0.0635	0.0603	0.0628	0.0687
His + MAN + 0.2 PS80	0.0524	0.0551	0.0578	0.0591	0.0583	0.0642	0.0736	0.0802
His + MAN + 0.5 PS80	0.0526	0.0551	0.0557	0.0570	0.0710	0.0692	0.0701	0.0721
His + MAN + 1.0 PS80	0.0512	0.0576	0.0583	0.0572	0.0638	0.0653	0.0687	0.0734
His + MAN + 0.1 полоксамер	0.0534	0.0539	0.0576	0.0582	0.0639	0.0663	0.0658	0.0740
His + MAN + 1.0 полоксамер	0.0514	0.0534	0.0581	0.0522	0.0611	0.0678	0.0619	0.0730


Определение термической стабильности и температуры агрегации белка.


Затем определяли термическую стабильность и температуру агрегации белка; результаты представлены в табл. 7.


Таблица 7

Сводные результаты

Исследуемые образцы	Изменение чистоты, %	Суммарное изменение кислотно-щелочного профиля, %	Температура агрегации, °С
	Термостресс 50°С, 48 ч		
	Э ВЭЖХ	ИО ВЭЖХ	DLS
His + MAN	-0.30 %	15.67	74
His + MAN + 0.1 PS80	-0.53 %	15.91	72
His + MAN + 0.2 PS80	-2.72 %	15.92	72
His + MAN + 0.5 PS80	-3.03 %	15.78	71
His+ MAN + 1.0 ESSO	-4.27 %	16.30	71
His + MAN + 0.1 полоксамер	-0.32 %	15.55	74
His+ MAN + 1.0 полоксамер	-0.37 %	16.87	72

 Положительный / лучший результат

 Средний результат

 Отрицательный / худший результат

Показано негативное влияние полисорбата 80 на агрегационную стабильность анти-IL17 антитела. С увеличением содержания этого поверхностно-активного вещества в составе увеличивается прирост примесей в ходе термостресса при анализе методом Э ВЭЖХ. Содержание полоксамера 188 в составе анти-IL17 антитела не оказывает значимого влияния на стабильность антитела. Кислотно-щелочной профиль исследуемого белка значимо не зависит от содержания поверхностно-активных веществ.

На основании результатов исследования для лекарственной формы допустим следующий состав плацебо, представленный в качестве примера:

L-гистидин	0.4 мг/мл
L-гистидина гидрохлорид м/г	0.4 мг/мл
Маннит	54.5 мг/мл
Полоксамер 188	0 – 1.0 мг/мл
pH 6.0 ± 0.5	

Пример 3. Разработка состава вспомогательных веществ anti IL17 на основе ацетатного буферного раствора.

Далее была исследована оптимизация pH и ионной силы буферного раствора.

Готовили следующие исследуемые составы (на 1 мл).

5 mM Acet, pH 5.0	Нетакимаб	10 мг
	Натрия ацетат тригидрат	0.44 мг
	Уксусная кислота лед.	до pH 5.0
10 mM Acet, pH 5.0	Нетакимаб	10 мг
	Натрия ацетат тригидрат	0.87 мг
	Уксусная кислота лед.	до pH 5.0
20 mM Acet, pH 5.0	Нетакимаб	10 мг
	Натрия ацетат тригидрат	1.74 мг
	Уксусная кислота лед.	до pH 5.0
20 mM Acet, pH 4.0	Нетакимаб	10 мг
	Натрия ацетат тригидрат	0.98 мг
	Уксусная кислота лед.	до pH 4.5
20 mM Acet, pH 6.0	Нетакимаб	10 мг
	Натрия ацетат тригидрат	2.31 мг
	Уксусная кислота лед.	to pH 5.5

В примере 2 показано, что pH, буферная емкость раствора не оказывают значимого влияния на результаты ПЭГ-агрегации, поэтому в примере 3 для ацетатного буферного раствора результаты этого эксперимента не приведены.

Определение термической стабильности и температуры агрегации белка.


Затем определяли термическую стабильность и температуру агрегации белка, результаты представлены в табл. 8.


Таблица 8

Сводные результаты образцов до и после стрессов

Исследуемые образцы	Изменение чистоты, %	Суммарное изменение кислотно-щелочного профиля, %	Изменение pH	Температура агрегации, °C
	Э ВЭЖХ	ИО ВЭЖХ		DLS
5 mM Acet, pH 5.0	-0.10	14.74	5.23	74
10 mM Acet, pH 5.0	-0.12	14.68	5.18	74
20 mM Acet, pH 5.0	-0.11	15.81	5.01	77
20 mM Acet, pH 4.0	-0.18	15.07	4.52	74
20 mM Acet, pH 6.0	-0.15	15.23	5.56	77

 Положительный / лучший результат

 Средний результат

 Отрицательный / худший результат

Экспериментально подтверждено, что увеличение буферной емкости стабилизирует pH ацетатного буферного раствора, однако не оказывает значимого влияния на термическую стабильность анти-IL17 антитела. Также показано, что исследуемый белок стабилен в диапазоне pH 4.5-5.5.

Для дальнейшей разработки допустим состав плацебо (на 1 мл):

Натрия ацетат тригидрат	1.74 мг
Уксусная кислота лед.	до pH 5.0 ± 1.0

Выбор осмотического агента.

В настоящем исследовании выбрано четыре типовых осмолитика. При выборе концентрации осмолитиков учтены ограничения при возможном парентеральном введении.


Готовили следующие исследуемые составы (на 1 мл).


Обозначение	Состав	
20 мМ ACET+TRE	Нетакимаб	10 мг
	Натрия ацетат тригидрат	1.74 мг
	Трегалозы д/г	100 мг
	Уксусная кислота лед.	до pH 5.0
20 мМ ACET+SUC	Нетакимаб	10 мг
	Натрия ацетат тригидрат	1.74 мг
	Сахароза	100 мг
	Уксусная кислота лед.	до pH 5.0
20 мМ ACET+MAN	Нетакимаб	10 мг
	Натрия ацетат тригидрат	1.74 мг
	Маннит	54.5 мг
	Уксусная кислота лед.	до pH 5.0
20 мМ ACET+SORB	Нетакимаб	10 мг
	Натрия ацетат тригидрат	1.74 мг
	Сорбитол	54.5 мг
	Уксусная кислота лед.	до pH 5.0
20 мМ ACET+PROL	Нетакимаб	10 мг
	Натрия ацетат тригидрат	1.74 мг
	L-пролин	27 мг
	Уксусная кислота лед.	до pH 5.0


Таблица 9

Сводные результаты образцов до и после стрессов

№	Белок, мг/мл	Обозначение состава	Изменение чистоты, %	Суммарное изменение кислотно-щелочного профиля по модулю, %
			Термостресс 50°C, 96 ч	
			Э ВЭЖХ	ИО ВЭЖХ
1	10	Acet+Tre	-0.0	22.90
2	10	Acet+Suc	-1.46	24.77
3	10	Acet+Man	-0.15	26.18
4	10	Acet+Sorb	-0.29	25.52
5	10	Acet+Prol	-0.44	33.50

 Положительный / лучший результат

 Средний результат

 Отрицательный / худший результат

По результатам настоящего исследования следующий допустимый иллюстративный состав плацебо (без учета дополнительных вспомогательных веществ):

Натрия ацетат тригидрат	1.74 мг/мл
Трегалозы дигидрат	100 мг/мл
Уксусная кислота лед.	до pH 5.0

Данный состав показал хорошие стабилизирующие свойства в ходе термостресса при 50°C, шейк-теста и заморозки среди исследуемых образцов. У него отмечено наименьшее изменение чистоты при помощи Э ВЭЖХ после стрессирования и приемлемые показатели изменения кислотно-щелочного профиля образцов.

Выбор стабилизаторов.

С целью получения стабильной лекарственной формы с максимальной концентрацией анти-IL17 антитела скрининг стабилизаторов проводили для образцов в концентрации белка 60, 100 и 120 мг/мл. Для обеспечения физиологичности раствора с учетом вклада белка и других стабилизаторов в осмоляльность содержание трегалозы дигидрата было снижено до 80 или 50 мг/мл.

В качестве раствора сравнения использовали разработанные в примере 2 составы, содержащие гистидин. Однако максимальная концентрация, в которой удалось получить стабильный раствор с гистидином, была ограничена 70 мг/мл.

Ввиду повышенной агрегации при термострессе высококонцентрированных растворов белков в данном разделе температура термостресса была снижена, что было скомпенсировано увеличением продолжительности термостатирования.

Готовили следующие исследуемые составы (на 1 мл).

Обозначение	Состав
4.5 мМ His + маннит	Нетакимаб 40, 60, 70 мг L-гистидин 0.4 мг Маннит 54.5 мг
4.5 мМ His + маннит	Нетакимаб 40, 60, 70 мг L-гистидин 0.4 мг Маннит 54.5 мг Полоксамер 188 1.0 мг
20 мМ ацетат 80 трегалоза	Нетакимаб 60, 100, 120 мг Натрия ацетат тригидрат 1.74 мг Уксусная кислота лед. до pH 5.0
20 мМ ацетат 80 трегалоза 0.5 Полоксамер 188	Нетакимаб 60, 100, 120 мг Натрия ацетат тригидрат 1.74 мг Трегалозы д/г 80 мг Полоксамер 188 0.5 мг Уксусная кислота лед. до pH 5.0
20 мМ ацетат 80 трегалоза 1.0 Полоксамер 188	Нетакимаб 60, 100, 120 мг Натрия ацетат тригидрат 1.74 мг Трегалозы д/г 80 мг Полоксамер 188 1.0 мг Уксусная кислота лед. до pH 5.0
20 мМ ацетат 80 трегалоза 0.5 Полисорбат 20	Нетакимаб 60, 100, 120 мг Натрия ацетат тригидрат 1.74 мг Трегалозы д/г 80 мг Полисорбат 20 0.5 мг Уксусная кислота лед. до pH 5.0
20 мМ ацетат 80 трегалоза HPB 10	Нетакимаб 60, 100, 120 мг Натрия ацетат тригидрат 1.74 мг

	Трегалозы д/г циклодекстрин НРВ Уксусная кислота лед.	80 мг 10 мг до pH 5.0
20 мМ ацетат 80 трегалоза НРВ 20	Нетакимаб Натрия ацетат тригидрат Трегалозы д/г НРВ циклодекстрин Уксусная кислота лед.	60, 100, 120 мг 1.74 мг 80 мг 20 мг до pH 5.0
20 мМ ацетат 80 трегалоза 5 мМ метионин	Нетакимаб Натрия ацетат тригидрат Трегалозы д/г L-метионин Уксусная кислота лед.	60, 100, 120 мг 1.74 мг 80 мг 0.746 мг до pH 5.0
20 мМ ацетат 80 метионин 10 мМ метионин	Нетакимаб Натрия ацетат тригидрат Трегалозы д/г L-метионин Уксусная кислота лед.	60, 100, 120 мг 1.74 мг 80 мг 1.492 мг до pH 5.0
20 мМ ацетат 80 трегалоза 20 мМ метионин	Нетакимаб Натрия ацетат тригидрат Трегалозы д/г L-метионин Уксусная кислота лед.	60, 100, 120 мг 1.74 мг 80 мг 2.984 мг до pH 5.0
20 мМ ацетат 50 трегалоза 3 NaCl	Нетакимаб Натрия ацетат тригидрат Трегалозы д/г Натрия хлорид Уксусная кислота лед.	60, 100, 120 мг 1.74 мг 50 мг 3 мг до pH 5.0
20 мМ ацетат 50 трегалоза 100 мМ глицин	Нетакимаб Натрия ацетат тригидрат Трегалозы д/г Глицин Уксусная кислота лед.	60, 100, 120 мг 1.74 мг 50 мг 7.507 мг до pH 5.0
20 мМ ацетат 50 трегалоза 100 мМ глицин + 10 мМ мет	Нетакимаб Натрия ацетат тригидрат Трегалозы д/г Глицин L-метионин Уксусная кислота лед.	60, 100, 120 мг 1.74 мг 50 мг 7.507 мг 1.492 мг до pH 5.0
20 мМ ацетат 50 трегалоза 100 мМ лизин	Нетакимаб Натрия ацетат тригидрат Трегалозы д/г Лизин моногидрат-L Уксусная кислота лед.	60, 100, 120 мг 1.74 мг 50 мг 16.42 мг до pH 5.0
20 мМ ацетат 50 трегалоза 100 мМ серин	Нетакимаб Натрия ацетат тригидрат Трегалозы д/г Серин-L Уксусная кислота лед.	60, 100, 120 мг 1.74 мг 50 мг 10.91 мг до pH 5.0
20 мМ ацетат 50 трегалоза 100 мМ гуанидин гидрохлорид	Нетакимаб Натрия ацетат тригидрат Трегалозы д/г	60, 100, 120 мг 1.74 мг 50 мг

	Гуанидин гидрохлорид Уксусная кислота лед.	9.55 мг до pH 5.0
20 mM ацетат 50 трегалоза 25 mM лейцин	Нетакимаб Натрия ацетат тригидрат Трегалозы д/г Лейцин-L Уксусная кислота лед.	60, 100, 120 мг 1.74 мг 50 мг 3.28 мг до pH 5.0
20 mM ацетат 50 трегалоза 5 mM триптофан	Нетакимаб Натрия ацетат тригидрат Трегалозы д/г Триптофан-L Уксусная кислота лед.	60, 100, 120 мг 1.74 мг 50 мг 1.02 мг до pH 5.0
20 mM ацетат 50 трегалоза 100 mM глутамат	Нетакимаб Натрия ацетат тригидрат Трегалозы д/г Глутамат натрия Уксусная кислота лед.	60, 100, 120 мг 1.74 мг 50 мг 16.91 мг до pH 5.0
20 mM ацетат 50 трегалоза 100 mM аргинина гидрохлорид	Нетакимаб Натрия ацетат тригидрат Трегалозы д/г L-Аргинин гидрохлорид Уксусная кислота лед.	60, 100, 120 мг 1.74 мг 50 мг 21.07 мг до pH 5.0
20 mM ацетат 50 трегалоза 50 mM глутамат 50 mM аргинин	Нетакимаб Натрия ацетат тригидрат Трегалозы д/г Глутамат натрия L-Аргинин гидрохлорид Уксусная кислота лед.	60, 100, 120 мг 1.74 мг 50 мг 8.46 мг 10.53 мг до pH 5.0

Таблица 10

Сводные результаты Э ВЭЖХ образцов до и после стрессов

№	Белок, мг/мл	Обозначение состава	Изменение содержания мономера, Э ВЭЖХ, %			
			Термо-стресс, 42°C, 96 ч	Термо-стресс 42°C, 10 дней	Термо-стресс, 37°C, 1 нед.	Термо-стресс, 37°C, 2 нед.
Составы на основе гистидинового буферного раствора (4.5 mM)						
1	40	54.5 мг/мл маннит	-0.68	-1.26	-0.72	-0.30
2	60		-0.84	-2.96	-1.56	-1.71
3	70		-1.75	-3.67	-1.23	-2.07
4	40	54.5 мг/мл маннит + 1.0 мг/мл полоксамер	-0.55	-1.22	-0.65	-0.29
5	60		-0.38	-1.03	-1.28	-1.54
6	70		-1.72	-3.38	-1.39	-1.98
Составы на основе ацетатного буферного раствора (20 mM)						
7	60	80 мг/мл трегалозы д/г	-0.11	-1.50	-0.18	-0.56
8		80 мг/мл трегалозы д/г + 0.5 мг/мл полоксамер	-0.17	-1.29	-0.25	-0.27
9		80 мг/мл трегалозы д/г + 1 мг/мл полоксамер	-0.05	-1.25	-0.31	-0.49
10		50 мг/мл трегалозы д/г 100 mM Gly	-0.43	-1.47	-0.13	-1.16
11		50 мг/мл трегалозы д/г 10 mM Meth	0.15	-1.53	-0.09	-0.89
12		50 мг/мл трегалозы д/г 100 mM глутамат	-0.29	-2.58	-0.24	-0.59
13		50 мг/мл трегалозы д/г 50 mM глутамат 50 mM аргинин	-0.15	-3.82	-0.79	-1.38
14		80 мг/мл трегалозы д/г	-0.53	-2.96	-1.35	-0.81
15		80 мг/мл трегалозы д/г 0.5 мг/мл полоксамер 188	-1.02	-3.54	-1.08	-1.47
16		80 мг/мл трегалозы д/г + 1 мг/мл полоксамер	-0.97	-2.99	-0.99	-1.52
17		80 мг/мл трегалозы д/г 0.5 мг/мл Polysorbate 20	-1.43	-4.46	-1.94	-1.56
18		30 мг/мл трегалозы д/г 10 мг/мл НРВ циклодекстрин	-1.11	-3.38	-1.67	-1.84
19		80 мг/мл трегалозы д/г 20 мг/мл НРВ циклодекстрин	-1.37	-3.22	-1.72	-1.16
20	80 мг/мл трегалозы д/г 5 mM метионин	-1.08	-3.46	-1.88	-1.22	
21	80 мг/мл трегалозы д/г 10 mM метионин	-0.48	-2.99	-1.63	-1.05	

22		80 мг/мл трегалозы д/г 20 мМ метионин	-0,77	-3,70	-0,12	-1,32
23		50 мг/мл трегалозы д/г 3 мг/мл NaCl	-2,79	-6,34	-2,60	-2,94
24		50 мг/мл трегалозы д/г 100 мМ глицин	-1,76	-3,45	-2,50	-1,06
25		50 мг/мл трегалозы д/г 100 мМ глицин + 10 мМ метионин	-1,45	-3,56	-2,04	-1,25
26		50 мг/мл трегалозы д/г 100 мМ лизин	-4,58	-8,00	-4,15	-4,70
27		50 мг/мл трегалозы д/г 100 мМ Serine	-1,27	-3,59	-2,20	-1,20
29		50 мг/мл трегалозы д/г 100 мМ гуанидина гидрохлорид	-5,84	-8,08	-4,74	-5,57
29		50 мг/мл трегалозы д/г 25 мМ лейцин	-1,12	-3,86	-2,30	-2,19
30		50 мг/мл трегалозы д/г 5 мМ триптофан	-1,74	-3,38	-1,53	-1,89
31	100	50 мг/мл трегалозы д/г 100 мМ глутамат	-1,92	-5,59	-2,42	-1,93
32		50 мг/мл трегалозы д/г 100 мМ аргинина гидрохлорид	-5,35	-7,73	-4,26	-5,58
33		50 мг/мл трегалозы д/г 50 мМ глутамат 50 мМ аргинин	-3,40	-6,94	-2,65	-3,84
34	120	30 мг/мл трегалозы д/г	-0,28	-4,13	-1,86	-1,94
35		80 мг/мл трегалозы д/г + 0,5 мг/мл полоксамер	-0,32	-3,10	-1,06	-1,27
36		80 мг/мл трегалозы д/г + 1 мг/мл полоксамер	-0,36	-3,01	-0,98	-1,10
37		50 мг/мл трегалозы д/г 100 мМ Gly	-2,32	-3,27	-1,13	-2,29
38		50 мг/мл трегалозы д/г 10 мМ метионин	-2,45	-4,50	-0,64	-2,39
39		50 мг/мл трегалозы д/г 100 мМ глутамат	-3,02	-6,18	-1,88	-2,69
40		50 мг/мл трегалозы д/г 50 мМ глутамат 50 мМ аргинин	-3,13	-8,26	-1,18	-3,73

Методом Э ВЭЖХ подтверждено, что в диапазоне концентраций анти-IL17 антитела по изобретению 60-120 мг/мл хорошие стабилизирующие свойства проявляют составы с трегалозой дигидратом и полоксамером 188. Также отмечено стабилизирующее действие L-метионина и глицина на исследуемый белок при термострессе. Состав на основе гистидинового буферного раствора обладает меньшей растворимостью, но достаточной термической стабильностью для дальнейшего использования.

Выбор стабилизаторов.

С целью подтверждения стабильности анти-IL17а антитела по изобретению в рекомендованных составах образцы закладывали на ускоренное хранение при +37°C. На этом этапе составы исследовали по таким показателям качества, как специфическая активность, низкомолекулярные примеси, кислотно-щелочной профиль, чистота. Результаты представлены в табл. 11.

Таблица 11

Образец	Индикатор качества	Норма	Концентрация белка, мг/мл	Входной контроль	2 нед. при 37°C	4 нед. при 37°C	Изменение спустя 4 недели
<u>Состав плацебо:</u> L-Гистидин 0.4 мг/мл L-Гистидина гидрохлорид моногидрат 0.4 мг/мл Маннит 54.5 мг/мл	рН	6.0 ± 0.5	40	6.17	-	6.11	-0,05
			60	6.17	-	6.15	-0.02
			70	6.18	-	6.14	-0.04
	Чистота, Э ВЭЖХ (содержание агрегата - верхнее значение, содержание мономера - нижнее значение)	Не менее 95%	40	97.02	96.72	95.60	-1.42
			60	97.22	95.46	94.28	-2.94
			70	97.31	94.95	93.67	-3.64
	SDS-PAGE	Не менее 95% в редуцирующих условиях	40	95.66	95.26	94.37	-1.29
			60	95.64	95.10	93.71	-1.93
			70	95.70	94.58	94.25	-1,45
		Не менее 90% в нередуцирующих условиях	40	95.90	94.15	92.32	-3.58
			60	95.88	93.67	92.00	-3,88
			70	95.12	93.68	92.09	-3.03
	Кислотно-щелочной профиль, ИО ВЭЖХ	40	-	12.64	17.02	22.30	23.54
				75.99	70.39	64.22	
				11.37	12.59	13.48	
		60		12.90	19.20	23.01	24.18
				75.20	69.28	63.11	
				11.9	11.52	13.88	
		70		12.88	20.02	23.40	25.18
				75.46	66.32	62.87	
				11.66	13.66	13.73	
Активность	80 - 125 % контрольного образца	40	111	-	102	-9	
		60	109	-	98	-11	
		70	105	-	96	-9	
<u>Состав плацебо:</u> L-Гистидин 0.4 мг/мл L-Гистидина гидрохлорид моногидрат 0.4 мг/мл Маннит 54.5 мг/мл Полоксамер 188 1 мг/мл	рН	6.0 ± 0.5	40	6.15	-	6.13	-0.02
			60	6.20	-	6.18	-0.02
			70	6.22	-	6.16	-0.06
	Чистота, Э ВЭЖХ (содержание агрегата - верхнее значение, содержание мономера - нижнее значение)	Не менее 95%	40	97.11	96.16	95.44	-1.67
			60	97.28	95.12	94.69	-2.59
			70	97.52	94.29	93.89	-3.63

SDS-PAGE	Не менее 95% в редуцирующих условиях	40	95.23	94.76	94.12	-1,11	
		60	95.39	95.02	93.48	-1.91	
		70	95.42	94.67	94.12	-1.30	
	Не менее 90% в нередуцирующих условиях	40	95.64	94.87	92.75	-2.89	
		60	95.43	93.58	92.49	-2.94	
		70	95.29	93.45	92.19	-3.10	
Кислотно-щелочной профиль, ИО ВЭЖХ	-	40	12.32	17.02	21.69	21.98	
			75.68	70.39	64.69		
			12.00	12.59	13.62		
	60	12.09	19.20	23.44	24.42		
		75.31	69.26	63.10			
		12.60	11.52	13.46			
	70	12.40	20.02	24.09	27.18		
		75.76	66.32	62.17			
		11.84	13.66	13.74			
Активность	80 - 125 % контрольного образца	40	100	-	96	-4	
		60	102	-	92	-10	
		70	106	-	94	-12	
Состав плацебо: Натрия ацетат тригидрат 1.74 мг/мл Уксусная кислота до pH 5.0 Трегалозы дигидрат 80 мг/мл	pH	6.0 ± 0.5	60	5.21	-	5.24	0.03
			100	5.34	-	5.40	0.06
			120	5.34	-	5.41	0.07
	Чистота, Э ВЭЖХ (содержание агрегата - верхнее значение, содержание мономера - нижнее значение)	Не менее 95%	60	95.98	95.41	96.22	0.25
			100	95.96	95.16	94.15	-1,81
			120	95.48	94.04	93.97	-1.51
	SDS-PAGE	Не менее 95% в редуцирующих условиях	60	95.57	95.13	94.60	-0,97
			100	95.30	94.99	94.58	-0.72
			120	95.44	95.26	94.58	-0.86
		Не менее 90% в нередуцирующих условиях	60	95.31	95.06	94.58	-0,73
			100	95.42	94.77	94.46	-0.94
			120	95.67	94.23	94.21	-1.46
	Кислотно-щелочной профиль, ИО ВЭЖХ	-	60	13.33	20.34	22.63	26.60
				76.17	66.32	62.87	
				10.50	13.34	14.30	

			100	13.38	20.94	23.10	27.78			
				76.01	65.23	62.12				
				10.61	13.83	14.78				
				120	13.12	21.00	22.11	32.38		
					75.19	64.91	59.00			
					11.69	14.09	18.69			
				Активность	80 - 125 % контрольного образца	60	98	-	95	-3
						100	99	-	92	-7
						120	104	-	97	-7
Состав плацебо: Натрия ацетат тригидрат 1.74 мг/мл Уксусная кислота до pH 5.0 Трегалозы д/г 80 мг/мл Полоксамер 188 1 мг/мл	pH	6.0 ± 0.5	60	5.21	-	5.28	0.07			
			100	5.33	-	5.41	0.08			
			120	5.32	-	5.42	0.10			
	Чистота, Э ВЭЖХ (содержание агрегата - верхнее значение, содержание мономера - нижнее значение)	Не менее 95%	60	95.98	96.02	96.04	0.07			
			100	95.98	94.89	93.83	-2.15			
			120	95.98	94.71	94.00	-1.97			
	SDS-PAGE	Не менее 95% в редуцирующих условиях	60	94.98	94.58	94.21	-0.77			
			100	94.89	94.60	94.37	-0.52			
			120	95.35	95.10	94.37	-0.98			
		Не менее 90% в нередуцирующих условиях	60	95.01	93.54	92.91	-2.10			
			100	94.58	93.15	92.06	-2.52			
			120	95.55	94.34	93.66	-1.89			
	Кислотно- щелочной профиль, ИО ВЭЖХ	-	60	13.56	20.34	22.99	28.02			
				76.02	65.03	62.01				
				10.42	14.63	15.00				
			100	13.49	19.98	23.67	30.90			
				76.45	65.24	61.00				
				10.06	14.78	15.13				
120			13.52	22.10	23.78	35.16				
			75.69	64.19	58.11					
			10.79	13.71	18.11					
Активность	80 - 125 % контрольного образца	60	108	-	101	-7				
		100	103	-	97	-6				
		120	110	-	99	-11				

В результате ускоренного старения образцов в течение 1 месяца при +37°C доказано сохранение гомогенности и специфической активности анти-IL17 антитела по изобретению в следующих иллюстративных допустимых составах хранения:

Анти-IL17 антитело	10 – 70 мг/мл
L-гистидин	0.4 мг/мл
L-Гистидина гидрохлорид моногидрат	0.4 мг/мл
Маннит	54.5 мг/мл
Полоксамер 188	0 – 1 мг/мл
pH 6.0 ± 0.5	

Анти-IL17 антитело	10 – 120 мг/мл
Натрия ацетат тригидрат	0.44 – 1.74 мг/мл
Трегалозы д/г	80 – 100 мг/мл
Полоксамер 188	0 – 1 мг/мл
Уксусная кислота лед.	до pH 5.0
pH 5.0 ± 0.5	

При том что изобретение было описано со ссылкой на предпочтительные варианты осуществления, следует понимать, что можно прибегнуть к изменениям и модификациям, как очевидно для специалистов в данной области техники. Подобные изменения и модификации следует рассматривать в рамках и объеме притязаний настоящего изобретения.

Выше были подробно описаны иллюстративные, неограничивающие примеры осуществления настоящего изобретения со ссылкой на сопроводительные чертежи. Данное детальное описание приведено просто для того, чтобы ознакомить специалиста в данной области техники с дополнительными деталями практической реализации предпочтительных аспектов настоящих идей, и не ограничивает объема данного изобретения. Кроме того, каждый из дополнительных признаков и идей, раскрытых выше по тексту и ниже по тексту, могут быть использованы по отдельности или в совокупности с другими признаками или идеями.

Более того, комбинации отличительных признаков и шагов, раскрытых в нижеприведенном детальном описании, также, как и экспериментальные примеры, могут быть необязательными для практической реализации изобретения в самом широком смысле, и приведены только для того, чтобы подробно описать конкретные примеры для настоящего изобретения. Более того, отличительные признаки описанных выше конкретных примеров и независимые и зависимые пункты формулы изобретения, приведенные в данном изобретении, можно комбинировать способами, которые конкретно и непосредственно не указаны, с целью реализации дополнительных целесообразных вариантов осуществления настоящего изобретения.

Дополнительные примеры исследований.

Были проведены дополнительные примеры исследований с использованием различных фармацевтических композиций, включая анти-IL17а антитело, как описано здесь (например, нетакимаб), для лечения различных заболеваний, опосредованных IL17а. Типовые фармацевтические композиции, используемые для данных исследований, охарактеризованы в табл. 11.1.

Таблица 11.1

Код клинического исследования	Показания	Терапевтические дозы, мг	Фаза	Состав на 1 мл раствора
BCD-085-2	бляшечный псориаз	40, 80, 120	II	моноклональное анти-IL17 антитело 40.0 мг, гистидина гидрохлорид моногидрат 0.4 мг, L-гистидин 0.4 мг, маннит 54.5 мг, вода для инъекций до 1.0 мл
BCD-085-2ext	бляшечный псориаз	80, 120		
BCD-085-3	анкилозирующий спондилит	40, 80, 120		
BCD-085-3ext	анкилозирующий спондилит	80, 120		
BCD-085-7, BCD-085-4	бляшечный псориаз	120	III	моноклональное анти-IL17 антитело 60.0 мг, натрия ацетат тригидрат 1.74 мг, трегалозы дигидрат 80 мг, полоксамер (Kolliphor) 188 0.5 мг, ледяная уксусная кислота до pH 5.0 вода для инъекций до 1.0 мл
BCD-085-5	анкилозирующий спондилит	120		
BCD-085-8	псориатический артрит	120		

В некоторых примерах 80 мг вводили 2-мя шприцами (по 1 мл каждый, 40 мг BCD-085), в других примерах 120 мг вводили 3-мя шприцами (по 1 мл каждый, 40 мг BCD-085) или 120 мг вводили 2-мя шприцами (по 1 мл каждый, 60 мг BCD-085).

Было показано, что различные дозы фармацевтических композиций и/или препарата Нетакимаб, охарактеризованные в табл. 11.1, являются подходящими для лечения соответствующих заболеваний, опосредованных IL17а, как описано в табл. 11.1, и при соблюдении схемы приема препарата, подробно описанной далее в данном документе. Фактически различные дозы/схемы приема препарата Нетакимаб и его фармацевтических композиций, как описано здесь, могут быть использованы для лечения участника исследования.

Результаты примеров исследований представлены здесь.

Пример 4. Использование препарата Нетакимаб в различных дозах для лечения бляшечного псориаза (БП), исследование с целью подтверждения правильности концепции (исследование BCD-085-2).

Дизайн клинического исследования.

Исследование BCD-085-2 представляет собой двойное слепое рандомизированное многоцентровое плацебо-контролируемое клиническое исследование II фазы у пациентов с бляшечным псориазом от умеренной до тяжелой степени тяжести. Первичная цель заключалась в том, чтобы найти эффективную и

безопасную дозу препарата BCD-085 для многократных инъекций у пациентов с бляшечным псориазом от умеренной до тяжелой степени тяжести. Оценка фармакокинетики и иммуногенности были включены во второстепенные цели исследования.

Исследуемая группа представлена взрослыми пациентами (в возрасте от 18 до 65 лет включительно) с бляшечным псориазом от умеренной до тяжелой степени тяжести, диагностированным не менее чем за 6 месяцев до проведения скрининга, с исходным уровнем ППТ (площади поверхности тела), покрытой псориазом $\geq 10\%$, индексом тяжести поражения псориазом 12 или выше, тяжестью заболевания по шкале sPGA 3 или более, которые являются кандидатами на проведение системной или фототерапии или прошли безрезультатно предыдущую биологическую терапию. Пациентам, использовавшим моноклональные антитела ранее, было разрешено участвовать (за исключением использования ингибиторов IL17/IL17R в предыдущий период) после окончания соответствующих периодов вымывания.

120 Пациентов были распределены по группам случайным образом (в соотношении 1:1:1:1) в 4 группы лечения: 1) BCD-085 40 мг; 2) BCD-085 80 мг; 3) BCD-085 120 мг; и 4) плацебо. В исследовании BCD-085-2 использовали препарат BCD-085 в дозе 40 мг/1 мл в предварительно заполненных шприцах. BCD-085/плацебо использовали в 1-ый день на 0, 1, 2, 4, 6, 8 и 10 неделях лечения. С целью заслепления пациенты в группах, принимающих дозы по 40 и 80 мг, получали по 2 или 1 инъекции плацебо подкожно (по 1 мл каждая) соответственно. Пациенты в контрольной группе получали 3 инъекции плацебо подкожно (каждая инъекция объемом 1,0 мл). В целях обеспечения безопасности пациенты наблюдались до 14-й недели.

Гипотеза исследования заключалась в том, что препарат BCD-085 обладает более высокой эффективностью по сравнению с плацебо у пациентов с бляшечным псориазом от умеренной до тяжелой степени тяжести. Граничный критерий эффективности (δ) составил 0,1 (10%), ошибка 1-го рода (α) -5% (0,05), ошибка 2-го рода (β) 20% (0,2) и мощность 80%. Основным критерием оценки в этом исследовании была доля пациентов, которые достигли значения индекса PASI75 к 12-й неделе лечения. Достижение PASI 75 определялось как снижение значения PASI минимум на 75% к 12 неделе лечения по сравнению с исходным уровнем. Второстепенные критерии оценки включают оценку индексов PASI 50 и PASI 90, sPGA 0-1, процентное улучшение показателей PASI, ППТ и состояния ногтевых пластин по индексу NAPSI, снижения выраженности зуда по шкале VAS (мм), оценку качества жизни QoL (опросники SF-36 и DLQI). Критерии эффективности оценивались на 0, 4, 8 и 12 неделях лечения. Критерии безопасности включали частоту возникновения нежелательных явлений (НЯ), серьезных нежелательных явлений (СНЯ), НЯ 3-4 степени в соответствии с критериями СТСАЕ 4.03, частоту раннего прекращения исследования из-за возникновения НЯ. Оцениваемые фармакокинетические критерии включали стандартные фармакокинетические параметры (C_{min} , $AUC_{(0-168)}$, $AUC_{(0-672)}$, T_{max} , $T_{1/2}$, V_d , K_{el} , CL). Анализ иммуногенности включал определение частоты связывания и нейтрализации антител к препарату BCD-085 после многократных инъекций лекарственного средства.

Результаты исследования.

Группы были сопоставимы между собой по демографическим и исходным характеристикам (табл. 12).

Таблица 12

Исходные характеристики пациентов (исследование BCD-085-2)

Параметр	BCD-085 40 мг (n=30)	BCD-085 80 мг (n=30)	BCD-085 120 мг (n=28)	Плацебо (n=26)
Возраст (годы), медиана [IQR]	41,50 [32.00-50.00]	35,00 [29.00-45.00]	45,00 [35.00-54.00]	41,50 [32.00-48.00]
Индекс массы тела (кг/м ²), медиана [IQR]	25,81 [23.7-28.09]	26,85 [23.62-29.59]	29,72 [24.15-31.94]	24,95 [22.95-30.12]
Мужской пол, кол-во (%)	23 (76.67%)	19 (63.33%)	22 (78.57%)	15 (57.69%)
Продолжительность заболевания (месяцы), медиана [IQR]	178 [76.00-224.00]	137 [73.00-187.00]	137 [46.00-191.00]	112 [69.00-211.00]
Индекс PASI, медиана [IQR]	25,7 [17.4-30.7]	21,9 [17.4-28.2]	23,55 [16.4-30.6]	26,4 [17.8-31.1]
BSA %, медиана [IQR]	31 [18-39]	23,05 [17.5-36]	31,8 [21.9-40]	31 [16-38]
Индекс sPGA, медиана [IQR]	4 [3-4]	4 [3-4]	4 [3-4]	4 [3-4]
Предшествующее применение системных глюкокортикоидов, кол-во (%)	6 (20%)	4 (14.33%)	4 (14.29%)	3 (11.54%)
Предшествующее применение фототерапии, кол-во (%)	21 (70%)	19 (63%)	19 (67.86%)	20 (76.92%)
Предшествующее биологическое лечение, кол-во (%)	1 (3.33%)	1 (3.33%)	1 (3.57%)	0 (0.00%)

Примечание: IQR - межквартильный диапазон

Популяция для оценки эффективности включала 114 пациентов. Шесть из 120 выбранных случайным образом субъектов не были включены в исследование по оценке эффективности по следующим причинам: Досрочно завершили участие в исследовании до введения первой дозы (1 пациент в группе BCD-085 в дозе по 80 мг и 2 пациента в группе BCD-085 в дозе по 120 мг), нарушили критерии включения/исключения (1 пациент в группе BCD-085 в дозе по 40 мг) и нарушили схему приема препарата (2 пациента в группе плацебо). Анализ показал, что препарат BCD-085 во всех испытанных дозах превосходит плацебо у пациентов с бляшечным псориазом типа от умеренной до тяжелой степени тяжести. Более 90% пациентов в группе с самой высокой дозой (120 мг) реагировали на лечение. Основные результаты эффективности действия представлены в табл. 13, фиг. 5, 6, 7.

Таблица 13

Сравнительная оценка частоты клинических ответов PASI75 к 12 неделе лечения (исследование BCD-085-2)

Группа	Лекарственный препарат	Доля пациентов, достигших PASI 75, n (%)	p-значение
1 (n=30)	BCD-085 (40 мг)	24 (80.0%)	p ₁ <0.0001 p ₂ <0.0001
2 (n=30)	BCD-085 (80 мг)	25 (83.33%)	
3 (n=28)	BCD-085 (120 мг)	26 (92.86%)	
4 (n=26)	Плацебо	6 (23.08%)	

Примечание: 1 - двусторонний точный вариант критерия Фишера; 2 - тест χ^2 с поправкой Йейтса.

Чтобы доказать зафиксированную в протоколе гипотезу о том, что препарат BCD-085 превосходит плацебо, были рассчитаны 95% ДИ для разницы в соотношениях достижения PASI 75 (были проведены индивидуальные парные сравнения для группы плацебо по сравнению с каждой группой BCD-085). Гипотеза принималась, если нижняя граница предполагаемого 95% ДИ для разницы в соотношениях достижения PASI 75 была выше предварительно установленной границы клинически не значимых различий (δ) в 10% (0,10). Результаты представлены в табл. 14.

Таблица 14

Сравнительная оценка частоты ответов PASI75 к 12 неделе лечения (исследование BCD-085-2)

Разница в достижении улучшения по индексу PASI 75	Доверительный интервал 95%	p-значение ¹
Группы 1 и 5	56.92% [31.72%; 82.13%]	<0.0001
Группы 2 и 4	60.25% [35.69%; 84.83%]	<0.0001
Группы 3 и 4	69.78% [47.28%; 92.28%]	<0.0001

Примечание: 1 - двусторонний χ^2 тест с поправкой Йейтса.

Данная таблица показывает, что нижние границы 95% ДИ для всех парных сравнений (плацебо по сравнению с препаратом BCD-085) выходят за пределы предварительно заданного граничного критерия

эффективности. Таким образом, гипотеза о том, что препарат BCD-085 превосходит плацебо при лечении пациентов с бляшечным псориазом от умеренной до тяжелой степени тяжести, была принята, и основная цель клинического исследования была достигнута. Следует отметить, что более высокая эффективность препарата BCD-085 над плацебо была доказана для всех испытанных доз (40, 80 и 120 мг). Динамическая оценка процентного улучшения показателей PASI 75 и PASI по сравнению с исходным показателем продемонстрировала явные результаты с 4 недели лечения (фиг. 6, 7).

Индекс PASI90 был зарегистрирован у 66,7, 60,0, 78,6% пациентов, принимающих препарат BCD-085, соответственно в отличие от 19,2% для группы плацебо к 12 неделе лечения ($p < 0,0001$ для групп 1, 2, 3 по сравнению с группой плацебо). Кроме того, у 83,3, 90,0, 89,3% пациентов, принимающих препарат BCD-085, достигнута чистая или почти чистая кожа (sPGA 0/1) в группах 1, 2, 3 соответственно в отличие от 30,8% для группы плацебо ($p < 0,0001$ для групп 1, 2, 3 по сравнению с группой плацебо) к 12 неделе лечения. Среднее снижение в процентах пораженной ППТ к 12 неделе лечения составило 92,2% в группе 1 (диапазон от 70,2 до 100%), 94,8% в группе 2 (диапазон от 62,9 до 100%), 97,8% в группе 3 (диапазон от 67,7 до 100%) в отличие от 27,1% для группы плацебо (диапазон от 0 до 69,7%), $p < 0,0001$ для групп 1, 2, 3 в отличие от группы плацебо.

BCD-085 также показал значительную эффективность при лечении псориаза ногтей (фиг. 8). Численность популяции для оценки псориаза ногтей составила 66 пациентов (другие пациенты не имели признаков псориаза ногтей в течение периода исследования). Среднее процентное изменение в баллах NAPSI к 12 неделе лечения: 25% в группе 1 (диапазон от 0 до 44,8%), 43,4% в группе 2 (диапазон от 18,6 до 78,6%), 73,1% в группе 3 (диапазон от 50 до 81,7%) по сравнению с 0 для группы плацебо (диапазон от -9,3 до 0%), $p = 0,0002$ для групп 1, 2, 3 соответственно по сравнению с группой плацебо.

Оценка качества жизни (QoL) показала, что показатель DLQI со временем значительно уменьшился, что указывает на улучшение качества жизни (QoL) в группах BCD-085, и не изменился в группе плацебо. Доказано, что препарат BCD-085 оказался эффективнее плацебо, и основная цель исследования была достигнута. Хотя не было никаких различий между тремя дозами препарата BCD-085 для большинства конечных показателей, лучший результат по общему уменьшению признаков/симптомов псориаза было обнаружено в группе с дозой 120 мг препарата BCD-085.

Фармакокинетика.

После однократного введения дозы 40, 80 и 120 мг препарата BCD-085 в сыворотке крови в течение 0,5-4 ч после введения дозы обнаруживался Нетакимаб. Его концентрация со временем изменялась одинаково для всех доз. Изменения концентрации лекарственного препарата Нетакимаб были пропорциональны введенной дозе. Наблюдалась медленная абсорбция с постепенным линейным увеличением концентрации препарата BCD-085 в сыворотке с максимумом, наблюдаемым к концу 1-й недели лечения. Более высокие дозы (80 и 120 мг) характеризовались более высоким значением C_{max} и $AUC_{(0-168)}$ по сравнению с дозой 40 мг (фиг. 9).

Абсорбция за длительный промежуток времени привела к C_{max} препарата BCD-085 через 144 [78-168] ч после введения дозы, что близко ко времени введения второй инъекции. Отсутствие конечного периода полувыведения BCD-085 после однократного введения дозы в этом испытании показало, что невозможно рассчитать такие параметры PK, как $AUC_{(0-\infty)}$, $T_{1/2}$ и Ke_1 , поэтому данные для этих конечных показателей не представлены.

При повторных инъекциях препарата BCD-085 в дозах 40, 80 и 120 мг минимальная концентрация в сыворотке крови была довольно высокой ($>60\% C_{max}$) и была достигнута до введения второй инъекции препарата BCD-085. При повторных введениях препарат BCD-085 накапливался в сыворотке крови, а его концентрация увеличивалась в 1,8-3,6 раза. Введение более высоких доз (80 и 120 мг) демонстрирует более высокий индукционный потенциал по сравнению с дозой 40 мг, поскольку для достижения концентраций около $C_{max-mult}$ требуется меньше инъекций (фиг. 10).

Безопасность.

Анализ безопасности проводился с учетом всех пациентов, которые получили по крайней мере одну дозу препарата BCD-085 ($n=117$, табл. 15). По крайней мере, одно НЯ/СНЯ было зарегистрировано у 45,16% пациентов (группа 1), 36,67% пациентов (группа 2), 25,00% пациентов (группа 3) и 39,29% пациентов (группа 4) ($p=0,443$). Связанные с лечением НЯ были оценены у 19,35% пациентов в группе 1, у 10,00% пациентов в группе 2, у 7,14% пациентов в группе 3 и у 10,71% пациентов в группе 4 ($p=0,534$). Не сообщалось о наличии НЯ 4-й степени и о СНЯ. Ни один пациент не должен был прекратить исследуемое лечение из-за возникновения НЯ/СНЯ. НЯ 3 степени были зарегистрированы у 3,23% пациентов в группе 1, 3,33% пациентов в группе 2, 3,57% пациентов в группе 3 и 7,14% пациентов в группе 4 ($p=0,872$, двухсторонний точный критерий Фишера). Наиболее распространенными НЯ были нейтропения, острые инфекции дыхательных путей, повышение артериального давления и повышение уровня печеночных трансаминаз. Большинство НЯ были слабо-выраженными. Только одна очаговая реакция (степень 1) была обнаружена в группе 1 (BCD-085, 40 мг).

Обобщенные данные по безопасности (исследование BCD-085-2)

Параметр	BCD-085, 40 мг (n=31)	BCD-085, 80 мг (n=30)	BCD-085, 120 мг (n=28)	Плацебо (n=28)	p-значение
Какие-либо нежелательные явления (НЯ)	14 (45.16%)	11 (36.67%)	7 (25.00%)	11 (39.29%)	0,443
Какие-либо серьезные нежелательные явления (СНЯ)	НЕТ				
Нежелательные явления, относящиеся к терапии	6 (19.35%)	3 (10.00%)	2(7.14%)	3 (10.71%)	0.534
нежелательные явления со степенью токсичности 3	1 (3.23%)	1 (3.33%)	1 (3.47%)	2 (7.14%)	0.872
нежелательные явления со стспснью токсичности 4	НЕТ				
Реакции на участке введения	1 (3.23%)	0	0	0	1.000
Отмена терапии из-за возникновения НЯ или СНЯ	НЕТ				
Типичные нежелательные явления					
Нейтропения	4 (12.90%)	2 (6.67%)	1 (3.57%)	1 (3.57%)	0.539
Инфекция верхних дыхательных путей	3 (9.68%)	1 (3.33%)	1 (3.57%)	1 (3.57%)	0.721
Повышение гамма-глотамилтрансферазы (ГГТ) в сыворотке	0	3 (10.00%)	1 (3.57%)	2(7.14%)	0.291

Иммуногенность.

Популяция для оценки иммуногенности включала из 117 пациентов (тех, кто получил по крайней мере одну инъекцию исследуемого продукта и предоставил по крайней мере два образца крови для анализа, один из которых был взят перед введением первой дозы в день 1, неделя 0). Образцы крови брали на неделе 0 до введения инъекции и на 14-й неделе лечения. Оценка иммуногенности не выявила наличия каких-либо связывающих антител против препарата BCD-085 ни у одного пациента.

Заключение.

Анализ показал, что препарат BCD-085 во всех испытанных дозах превосходит плацебо. Наибольшая эффективность была показана для дозы 120 мг: 92,86% пациентов достигли PASI75 к 12 неделе лечения (по сравнению с 23,08% в группе, получавшей плацебо, двусторонний 95% ДИ составляет [47,28; 92,28%], $p < 0,0001$, критерий хи-квадрат с коррекцией Йейтса). Токсичность препарата BCD-085 была умеренной: частота НЯ не различалась между группами (включая плацебо), наиболее частыми типами НЯ были отклонения лабораторных показателей от нормы 1-2 степени и повышение кровяного давления. Не наблюдалось случаев СНЯ, преждевременного прекращения участия в исследовании из-за соображений безопасности, формирования антител к лекарственному препарату.

Пример 5. Длительное применение лекарственного средства Нетакимаб у пациентов с бляшечным псориазом от умеренной до тяжелой степени тяжести (исследование BCD-085-2ext).

План исследования.

Исследование BCD-085-2ext - это многоцентровое открытое расширенное исследование фазы II эффективности и безопасности препарата BCD-085 в дозе 80 и 120 мг у пациентов с бляшечным псориазом от умеренной до тяжелой степени тяжести, которые завершили исследование BCD-085-2 в соответствии с протоколом. Основной задачей было оценить эффективность и безопасность поддерживающей терапии (до 1 года) при использовании препарата BCD-085.

Если суммировать продолжительность последующего наблюдения в основном исследовании BCD-085-2 (14 недель) и его фазу продления BCD-085-2ext (42 недели), общее время наблюдения за одним субъектом в обоих исследованиях составило 56 недель (около 1 года).

Популяция пациентов и план исследования.

В данное исследование были включены 103 пациента, которые завершили исследование BCD-085-2 в соответствии с протоколом. Пациенты, достигшие PASI 50 и менее (не ответившие на лечение) после исследования BCD-085-2, получали препарат BCD-085 подкожно в дозе 120 мг по схеме Q2W (BCD-085 назначается один раз каждые 2 недели), пациенты, которые достигли улучшения PASI 50 и более, получали препарат BCD-085 подкожно в дозе 80 мг по схеме Q2W. После 6 месяцев лечения пациенты, достигшие PASI 100, были переведены с режима BCD-085 Q2W на режим BCD-085 Q4W (препарат BCD-085 назначается один раз каждые четыре недели) в тех же дозах. Пациенты, которые не достигли PASI 100, считались слабыми респондерами (пациенты со слабым клиническим ответом), они продолжали получать ту же дозу препарата BCD-085 по схеме Q2W до конца исследования (фиг. 11).

В течение 12 недель исследования BCD-085-2ext пациенты получали лечение по схеме Q2W в двух группах:

группа 1: BCD-085 в дозе 80 мг;

группа 2: BCD-085 в дозе 120 мг.

Поскольку схема приема препарата Q4W был введена после 6 месяцев лечения (12 недель исследо-

вания BCD-085-2ext), пациенты были распределены на 4 группы: группа 1: BCD-085 в дозе 120 мг (Q2W/Q4W); группа 2: BCD-085 в дозе 80 мг (Q2W/Q4W); группа 3: BCD-085 в дозе 120 мг (Q2W); группа 4: BCD-085 в дозе 80 мг (Q2W).

В исследовании BCD-085-2 использованы базовые характеристики. Основным критерием оценки была доля пациентов, которые достигли PASI 75 к 38-й неделе настоящего исследования (или 52-й неделе, если учитывать участие в основном исследовании BCD-085-2). Второстепенные критерии оценки включают оценку показателей PASI 90, PASI 100 и sPGA 0-1. Основные критерии эффективности оценивались на 12- и 38-й неделе исследования BCD-085-2ext (на 24- и 52-й неделе лечения). Параметры иммуногенности включали частоту связывания и нейтрализации антител к препарату BCD-085 после одного года лечения (неделя 56).

В исследовании приняли участие 86 пациентов из Российской Федерации и 17 пациентов из Республики Беларусь.

Результаты.

Эффективность.

Основным критерием эффективности данного исследования была доля пациентов, которые достигли PASI 75 к 38-й неделе настоящего исследования (или 52-й неделе, если учитывать участие в основном исследовании BCD-085-2). Достижение PASI 75 было определено как улучшение показателя PASI по меньшей мере на 75% к 38-й неделе лечения по сравнению с исходным значением до начала терапии препаратом BCD-085 (при скрининге для исследования BCD-085-2). Эффективность оценивали в популяции ИТТ (в анализ эффективности включены все больные, даже выбывшие и не получившие полный курс лечения, общая численность популяции, n=103).

Анализ показал, что доля пациентов, которые достигли PASI 75 после 1 года лечения препаратом BCD-085, составила 98,06% (включая пациентов без клинического ответа на терапию- пациентов, которые не достигли PASI 50 на момент включения в фазу дополнительного лечения).

Данные оценки эффективности после 6 месяцев исследуемого лечения (т.е. 12 недель исследования BCD-085-2ext) получены в двух группах пациентов, которые получали препарат BCD-085 в дозах 80 и 120 мг.

Данные оценки эффективности после 1 года лечения (т.е. после 38 недель исследования BCD-085-2ext) получены в 4 группах:

группа 1: BCD-085 в дозе 120 мг (Q2W/Q4W);

группа 2: BCD-085 в дозе 80 мг (Q2W/Q4W);;

группа 3: BCD-085 в дозе 120 мг (Q2W);

группа 4: BCD-085 в дозе 80 мг (Q2W).

В данном исследовании были соотнесены две подгруппы: подгруппа, очень чувствительная к исследуемому лечению (группы 1 и 2, где пациенты получали препарат BCD-085 по схеме Q2W, а затем, после 12 недель, по схеме Q4W, n=45) и подгруппа пациентов, ответная реакция которых на лечение была медленнее, (группы 3 и 4, где пациенты получали препарат BCD-085 по схеме Q2W на протяжении всего исследования; n=58).

Результаты оценки PASI 75 в популяции ИТТ представлены в табл. 16 и фиг. 12.

Таблица 16

Доля пациентов, достигших PASI 75 после одного года лечения
(38-я неделя исследования BCD-085-2ext) (исследование BCD-085-2ext)

Группа лечения	Доля пациентов, достигших PASI 75 к 38 неделе ¹ (один год лечения)		Р-значение ¹
	номер	%	
Общая численность пациентов, n=103	101	98,06	-
Группа 1, n=6	6	100	1,000
Группа 2, n=39	38	97,44	
Группа 3, n=21	20	95,24	0,3621
Группа 4, n=37	37	100	

¹ - двусторонний точный вариант критерия Фишера.

¹ Момент времени - 38 недель - в исследовании BCD-085-2ext равен 52 неделям, если его суммировать с продолжительностью предыдущего исследования BCD-085-2 (здесь и далее).

Сравнение в подгруппе пациентов, более чувствительных к терапии (группы 1 и 2), показало отсутствие значительных различий (p=1000, точный двусторонний критерий Фишера) между дозами 80 и 120 мг BCD-085. Тем не менее эффективность была самой высокой с случае приема препарата BCD-085 в дозе 120 мг (группа 1): 100% пациентов достигли PASI75.

Сравнение в подгруппе пациентов, менее чувствительных к терапии (группы 3 и 4), также показало отсутствие существенных различий. Группа 3 показала более низкий уровень ответа на проводимое лечение, потому что она включала наиболее тяжелых пациентов, которые не имели минимального ответа

(PASI 50) при включении в фазу дополнительного лечения и не достигли PASI 100 после 12 недель дополнительного исследования. Тем не менее 95,24% пациентов в этой группе достигли PASI 75, что подтверждает высокую эффективность терапии даже у респондеров с замедленным ответом на проводимое лечение.

Оценка потери ответа к действию препарата после одного года лечения.

Известно, что биологическая терапия псориаза с использованием ингибиторов TNF-альфа связана с потерей ответа к действию препарата в течение времени. Как было показано, моноклональные антитела к интерлейкину-17 имеют высокий уровень эффективности в течение длительного времени. Для подтверждения этого факта была оценена потеря ответа к действию препарата у пациентов, получавших BCD-085 в течение одного года. Доля пациентов со снижением значения PASI 75/90/100 после 1 года терапии сравнивалась со значением PASI 75/90/100 на 12 неделе исследования BCD-085-2 среди пациентов, получавших препарат BCD-085 в обоих исследованиях (n=77). Эта группа не включала пациентов, получавших плацебо во время исследования BCD-085-2.

Таблица 17

Доля пациентов со снижением ответа PASI 75/90/100 после одного года лечения (исследование BCD-085-2ext)

Группы	Доля пациентов с потерей ответа на 38 неделе (52 недели лечения)	
	Абсолютная величина	%
PASI 75		
n=77	2	2,60
Группа 2, n=33	1	3,03
Группа 3, n=13	1	7,69
Группа 4, n=31	0	0
PASI 90		
n=77	3	3,90
Группа 2, n=33	1	3,03
Группа 3, n=13	0	0
Группа 4, n=31	4	12,90
PASI 100		
n=77	7	9,09
Группа 2, n=33	6	18,18
Группа 3, n=13	0	0
Группа 4, n=31	1	3,23

В группе 1 все пациенты получали плацебо в течение основного периода.

Как видно из представленной выше табл. 17, потеря ответа к действию препарата была обнаружена у немногих пациентов. Отсутствие результата в достижении PASI90 наблюдались в основном в группе 4 (у 12,9% пациентов), где субъекты получали препарат BCD-085 80 мг по схеме Q2W. Снижение значения PASI 100 наблюдалось главным образом в группе 2 (18,18%), где пациенты получали 80 мг BCD-085 по схеме Q2W/Q4W.

Снижение значения PASI 75 было зарегистрировано только у 2 пациентов (2,6%) от общей популяции (n=77, без пациентов, получавших плацебо в основном исследовании). Это показывает, что у большинства пациентов сохранялся устойчивый ответ при длительном лечении препаратом BCD-085. Случаи снижения значения PASI 90/100 в группах, получавших BCD-085 в дозе 80 мг, могут свидетельствовать о том, что эта доза была недостаточно эффективной.

Был изучен эффект перехода от более частой схемы приема лекарственного средства (Q2W) к менее частой (Q4W) на поддержание клинического ответа. Данный параметр оценивался с использованием доли пациентов в группах 1 и 2 (n=45), у которых сохранялось значение PASI 100 к концу периода наблюдения (табл. 18).

Таблица 18

Доля пациентов, у которых наблюдалось сохранение/снижение PASI 100 после смены схемы приема (Q2W/Q4W) (BCD-085-2ext Study)

Группа	Доля пациентов, у которых сохранялось значение PASI 100		Доля пациентов со снижением значения PASI 100		P-значение ¹
	Абсолютная величина	%	Абсолютная величина	%	
n = 45 (пациенты групп 1 и 2)	38	84,44	7	15,56	-
Группа 1, n=6	6	100	0	0	0,5686
Группа 2, n=39	32	82,05	7	17,95	

¹ - двусторонний точный вариант критерия Фишера

В группе 1 отсутствовали пациенты (пациенты, получавшие BCD-085 в дозе 120 мг по схеме Q2W/Q4W) со снижением ответной реакции PASI 100 к концу дополнительного исследования, и у

17,95% пациентов наблюдалось снижение ответной реакции PASI 100 в группе 2 (пациенты, получавшие BCD-085 в дозе 80 мг по схеме Q2W/q4). Таким образом, применение препарата BCD-085 в дозе 120 мг по схеме Q4W позволило поддерживать более высокое значение ответной реакции на лечение у большего количества пациентов, чем применение препарата BCD-085 в дозе 80 мг с той же частотой дозирования.

Оценка эффективности препарата BCD-085 после 6 месяцев лечения (12 недель исследования BCD-085-2ext).

В табл. 19 представлены данные об эффективности на 12 неделе исследования BCD-085-2ext (т.е. через 6 месяцев включения в предыдущее исследование BCD-085-2 и начала лечения в рамках исследования) в популяции ИТТ (n=103). Сравнение проводилось в двух группах в зависимости от дозы BCD-085, полученной в течение первых 12 недель исследования BCD-085-2ext (80 или 120 мг).

Таблица 19

Доля пациентов, достигших значения PASI 75
после 6 месяцев лечения (исследование BCD-085-2ext)

Группа лечения	Абсолютная величина	%	P-значение ¹
Доля пациентов, достигших PASI 75 к 12 неделе (после 6 месяцев лечения)			
Общая численность пациентов, n=103	92	89,32	-
группа дозы 80 мг, n=76	75	98,68	<0.0001
группа дозы 120 мг, n=27	17	62,96	
Доля пациентов, достигших значения PASI 90 к 12 неделе (после 6 месяцев лечения)			
Общая численность пациентов, n=103	63	61,17	-
группа дозы 80 мг, n=76	56	73,68	<0.0001
группа дозы 120 мг, n=27	7	25,93	
Доля пациентов, достигших значения PASI 100 к 12 неделе (после 6 месяцев лечения)			
Общая численность пациентов, n=103	45	43,69	0,0167
группа дозы 80 мг, n=76	39	51,32	
группа дозы 120 мг, n=27	6	22,22	

¹ - двусторонний точный вариант критерия Фишера.

Тяжесть заболевания по шкале sPGA на уровне 0-1 (чистая или почти чистая кожа) была достигнута на 87,38% после 6 месяцев терапии (табл. 20).

Таблица 20

Доля пациентов, которые достигли показателя sPGA
на уровне 0-1 после 6 месяцев лечения (BCD-085-2ext Study)

Группа лечения	номер	%	P-значение ¹
Доля пациентов, достигших показателя sPGA 0-1 к 12 неделе (после 6 месяцев лечения)			
Общая численность пациентов, n=103	90	87.38	-
группа дозы 80 мг, n=76	73	96.05	<0.0001
группа дозы 120 мг, n=27	17	62,96	

Данные показывают, что доля пациентов с PASI75/90/100 и значением sPGA 0-1 через 12 недель в исследовании BCD-085-2ext была значительно ниже при использовании препарата BCD-085 в дозе 120 мг. Эти различия объясняются отсутствием самого низкого значения ответа (PASI 50) у пациентов в группе BCD-085 в дозе 120 мг при включении в исследование BCD-085-2ext, т.е. у них было наиболее тяжелое состояние в начале исследования и реакция на лечение развивалась медленнее.

Оценка эффективности препарата BCD-085 после одного года лечения.

К концу дополнительного исследования PASI 90/100 был достигнут у 92,23/59,22% пациентов в популяции ИТТ (n=103), соответственно (табл. 21, фиг. 13, 14).

Таблица 21

Доля пациентов, которые достигли PASI 90 и PASI 100
после одного года лечения (38 недель исследования BCD-085-2ext)

Группа лечения	номер	%	P-значение ¹
Доля пациентов, достигших PASI 90 к 38 неделе (один год лечения)			
Общая численность пациентов, n=103	95	92,23	-
Группа 1, n=6	6	100	1,000 ¹
Группа 2, n=39	38	97,44	
Группа 3, n=21	17	80,95	0,241 ¹
Группа 4, n=37	34	91,89	
Доля пациентов, достигших PASI 100 к 38 неделе (один год лечения)			
Общая численность пациентов, n=103	61	59,22	-
Группа 1, n=6	6	100	0,5686 ¹
Группа 2, n=39	32	82,05	
Группа 3, n=21	7	33,33	0,6439 ²
Группа 4, n=37	16	43,24	

¹ - двусторонний точный вариант критерия Фишера; ² - тест с поправкой Йейтсах².

Самый высокий уровень ответа на лечение был показан в группе 1, где все субъекты достигли PASI 90/100. Никаких существенных различий между группами (группы 1 и 2, группы 3 и 4) не было обнаружено ни по одному параметру.

После одного года лечения показатель тяжести заболевания sPGA 0-1 были достигнут у 95,15% пациентов, а показатель sPGA 0 (чистая кожа) был достигнут у 59,22% пациентов (табл. 22, фиг. 15, 16).

Таблица 22

Доля пациентов, которые достигли показателя sPGA 0-1 и sPGA 0
(чистая кожа) после 52 недель лечения (38 недель исследования BCD-085-2ext)

Группа лечения	Абсолютная величина	%	P-значение 1
Доля пациентов, достигших показателя sPGA на уровне 0-1 к 38 неделе (52 недели лечения)			
Общая численность пациентов, n=103	98	95,15	-
Группа 1, n=6	6	100	1,000
Группа 2, n=39	38	97,44	
Группа 3, n=21	20	95,24	1,000
Группа 4, n=37	34	91,89	
Доля пациентов, достигших показателя sPGA на уровне 0 к 38 неделе (52 недели лечения)			
Общая численность пациентов, n=103	61	59,22	-
Группа 1, n=6	6	100,00	0,5719
Группа 2, n=39	31	79,49	
Группа 3, n=21	7	33,33	0,4135
Группа 4, n=37	17	45,95	

¹ - двусторонний точный вариант критерия Фишера.

Наилучшие результаты для оценки sPGA были отмечены у пациентов, получавших препарат BCD-085 в дозе 120 мг по схеме Q2W/Q4W.

Безопасность.

Анализ безопасности проводился с учетом всех пациентов, которые получили по крайней мере одну дозу препарата BCD-085 (n=103, табл. 23).

Независимо от дозы и схемы приема, препарат BCD-085 показал благоприятный профиль безопасности, который не отличался между группами.

За исследуемый период, по крайней мере, один случай НЯ/СНЯ был зарегистрирован у 36,89% пациентов (38 из 103): 33,33% пациентов в группе 1 (2 из 6), 35,90% пациентов в группе 2 (14 из 39), 38,10% пациентов в группе 3 (8 из 21) и 37,84% пациентов в группе 4 (14 из 37) (p=1,0000, точный критерий Фишера).

Обобщенные данные по безопасности (исследование BCD-085-2ext)

	Общая численность пациентов		Группа							
			1 (n=6)		2 (n=39)		3 (n=21)		4 (n=37)	
	n	%	N	%	n	%	n	%	n	%
Любое НЯ/СНЯ	38	36,89	2	33,33	14	35,90	8	38,10	14	37,84
P-значение ¹			1,0000							
Нежелательные явления, относящиеся к терапии	6	5,83	0	0	4	10,26	1	4,76	1	2,70
P-значение ¹			0,6542							
Любое СНЯ	1	0,97	0	0	1	2,56	0	0	0	0
P-значение ¹			1,0000							
СНЯ, относящиеся к терапии	Нет									
НЯ, степень тяжести 3/4	5	4,85	1	16,67	2	5,13	0	0	2	5,41
P-значение ¹			0,3528							
НЯ 3/4 степени тяжести, связанные с терапией	5	4,85	1	16,67	2	5,13	0	0	2	5,41
P-значение ¹			1,0000							
Очаговые реакции	Нет									
Отмена терапии из-за возникновения НЯ или СНЯ	Нет									

Примечание: ¹ - двусторонний точный вариант критерия Фишера.

Случаи НЯ/СНЯ, связанные с исследуемой терапией, были зарегистрированы у 5,83% пациентов (6/103): четыре пациента в группе 2 (10,26%), один пациент в группе 3 (4,76%) и один пациент в группе 4 (2,70%) (p=0,6542, двусторонний точный критерий Фишера).

В ходе исследования у одного пациента из группы 2 (2,56%) были зарегистрированы два случая СНЯ, не связанные с исследуемой терапией: левосторонний обструктивный пиелонефрит (почечнокаменная болезнь) и острый панкреатит. В обоих случаях критерием серьезности была госпитализация. НЯ степени 3/4, не связанные с исследуемой терапией, были зарегистрированы у 4,85% пациентов (5/103): один пациент в группе 1, два пациента в группе 2 и 4 и ни один в группе 3.

Наиболее распространенными НЯ были лимфоцитоз, повышение показателей функциональной печеночной пробы, повышение уровня непрямого билирубина и повышение артериального давления (табл. 24).

НЯ были в основном слабовыраженными или умеренными (класс 1/2 согласно шкале СТСАЕ 4.03).

Таблица 24

Наиболее частые НЯ (более 1 случая на руку) (BCD-085-2ext Study)

Отклонение	Группа 1 (n = 6)		Группа 2 (n = 39)		Группа 3 (n = 21)		Группа 4 (n = 37)		P-значение ¹
	n	%	n	%	n	%	N	%	
Нарушения кровяной и лимфатической системы									
Лимфоцитоз (2 степень тяжести)	0	0,00	2	5,13	0	0,00	1	2,70	0,8287
Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей									
Повышение АЛТ (общее кол-во)	0	0,00	0	0,00	0	0,00	5	13,51	0,0434
Степень 1	0	0,00	0	0,00	0	0,00	4	10,81	0,1018
Степень 2	0	0,00	0	0,00	0	0,00	1	2,70	0,6214
Повышение АСТ (степень 1)	0	0,00	0	0,00	2	9,52	1	2,70	0,2127
Повышение ГГТ (общее кол-во)	0	0,00	4	10,26	1	4,76	2	5,41	0,7992
Степень 1	0	0,00	1	2,56	0	0,00	1	2,70	1,0000
Степень 2	0	0,00	2	5,13	1	4,76	1	2,70	1,0000
Степень 3	0	0,00	1	2,56	0	0,00	0	0,00	1,0000
Повышение непрямого билирубина (степень 2)	0	0,00	2	5,13	0	0,00	0	0,00	0,4215
Сердечно-сосудистые нарушения									
Повышение кровяного давления (общее кол-во)	0	0,00	0	0,00	2	9,52	3	8,11	0,1613
Степень 2	0	0,00	0	0,00	2	9,52	1	2,70	0,2127
Степень 3	0	0,00	0	0,00	0	0,00	2	5,41	0,2804

Примечание: ¹ - точный вариант критерия Фишера.

Неблагоприятные явления 3 степени, за исключением 2-х случаев повышения артериального давления (группа 4: 5,41%) были зарегистрированы как единичные события: повышение диастолического АД у 1 пациента из группы 2 (2,56%), повышение ГГТФ у 1 пациента из группы 2 (2,56%); деформирующий остеоартроз правого коленного сустава и двусторонний гонартроз (псориатическая артропатия, болевой синдром) у 1 пациента из группы 1 (16,67%).

Случаев отмены терапии из-за возникновения НЯ или СНЯ не зарегистрировано.

Никаких очаговых реакций, связанных с приемом исследуемого препарата, не было зарегистрировано.

В течение периода исследования не было зафиксировано случаев воспалительного заболевания кишечника или кандидоза при длительном применении препарата BCD-085. Чтобы оценить риск увеличения частоты возникновения НЯ при длительном использовании препарата BCD-085, уровень заболеваемости НЯ с поправкой на экспозицию (EAIR) оценивали в ходе исследования BCD-085-2ext (42 недели) и сравнивали с показателем во время исследования BCD-085-2 (14 недель). Были учтены данные пациентов, которые получали BCD-085 в дозе 80 и 120 мг (табл. 25).

Таблица 25

Уровень заболеваемости НЯ с поправкой на экспозицию в исследовании BCD-085-2ext по сравнению с исследованием BCD-085-2 (исследование BCD-085-2ext)

Доза, мг	80		120		80		120	
	Количество случаев во время исследуемого периода, n	Частота верифицированных случаев	Количество случаев во время исследуемого периода, n	Частота верифицированных случаев	Количество случаев во время исследуемого периода, n	Частота верифицированных случаев	Количество случаев во время исследуемого периода, n	Частота верифицированных случаев
НЯ/СНЯ	11	1,2571	7	0,8571	28	0,4211	10	0,4233
Родственные НЯ/СНЯ	3	0,3429	2	0,2449	4	0,0602	1	0,0423
НЯ 3-4 степени тяжести	1	0,1143	1	0,1224	2	0,0301	2	0,0847
НЯ, относящаяся к исследуемой терапии, 3-4 степени тяжести	1	0,1143	0	0,0000	0	0,0000	0	0

Уровень заболеваемости НЯ/СНЯ с поправкой на экспозицию составил 1,2571 и 0,8571 НЯ на 1 пациента в год для препарата BCD-085 в дозе 80 и 120 мг соответственно во время исследования BCD-085-2 и 0,4211 и 0,4233 НЯ на 1 пациента в год для препарата BCD-085 в дозе 80 и 120 мг соответственно во время исследования BCD-085-2ext. Таким образом, встречаемость НЯ/СНЯ не увеличилась в течение периода дополнительного исследования. Полученные результаты позволяют утверждать, что длительное применение препарата BCD-085 в дозе 80 и 120 мг возможно без риска увеличения частоты возникновения нежелательных явлений.

Иммуногенность.

Анализ иммуногенности проводился на основании данных, полученных от 101 пациента, которые получили по крайней мере одну дозу препарата BCD-085, начиная с 0-й недели настоящего исследования, и не пропустил/потерял/испортил образцы сыворотки, взятые в любой день 42-й недели исследования BCD-085-2ext.

Анализ иммуногенности не выявил наличия связывающих антител после 42 недель проведения исследования BCD-085-2ext (т.е. 56 недель с начала проведения исследования BCD-085-2).

Заключение.

Высокая эффективность препарата BCD-085 при длительном применении была установлена на основании следующих данных: у 98,06% пациентов было достигнуто значительное клиническое улучшение протекания псориаза независимо от дозы и схемы применения препарата BCD-085.

Наибольшая эффективность была отмечена у пациентов, которые получали препарат BCD-085 в дозе 120 мг по схеме Q2W/Q4W: к концу исследования BCD-085-2ext 100% этих пациентов достигли PASI 100 и показателя sPGA на уровне 0-1.

В популяции пациентов, получавших препарат BCD-085 в течение 1 года (во время предыдущего исследования BCD-085-2 и текущего исследования BCD-085-2ext), снижение PASI 75 наблюдалось только у 2,6% участников исследования. Случаи снижения значения PASI90/100 чаще наблюдались в группах, участники исследования в которых получали препарат BCD-085 в дозе 80 мг, что показывает о недостаточной эффективности данной дозировки.

Среди пациентов, которые были переведены с Q2W на Q4W с использованием BCD-085 (схема приема Q2W/Q4W), лучший результат был показан для BCD-085 в дозе 120 мг, и ни у одного из пациентов не наблюдалось снижение ответа PASI 100.

Таким образом, общий анализ продемонстрировал высокую эффективность препарата BCD-085 при длительном применении у пациентов с бляшечным псориазом от умеренной до тяжелой степени тяжести, предыдущее стандартное лечение которых оказалось неэффективным. Было продемонстрировано, что препарат BCD-085 можно использовать реже (один раз в месяц) после 6 месяцев лечения, если изменять его в дозе 120 мг.

Пример 6. Применение препарата Нетакимаб согласно стандартной и низкочастотной схемам приема у пациентов с бляшечным псориазом от умеренной до тяжелой степени тяжести (исследование BCD-085-7).

План клинического исследования.

BCD-085-7 - это продолжающееся двойное слепое многоцентровое плацебо- контролируемое исследование III фазы у пациентов с бляшечным псориазом от умеренной до тяжелой степени тяжести. Цель исследования - оценить эффективность и безопасность препарата BCD-085, вводимого один раз каждые четыре недели (схема Q4W), по сравнению с препаратом BCD-085, вводимым один раз каждые 2 недели (схема Q2W).

В исследовании BCD-085-7 используется состав 60 мг/1 мл BCD-085 в предварительно заполненных шприцах. Способ введения - подкожные инъекции 2-мя предварительно заполненными шприцами (2 инъекции подкожно в течение 15 мин). В настоящее время исследование продолжается, имеются результаты первых 12 недель лечения.

Популяция пациентов и дизайн клинического исследования.

Популяция пациентов включает 213 пациентов с бляшечным псориазом от умеренной до тяжелой степени тяжести (PASI \geq 10, BSA \geq 10 и sPGA \geq 3) в возрасте 18 лет и старше, которые соответствовали другим критериям приемлемости. В исследование не включены пациенты, ранее получавшие лечение моноклональными антителами, связывающимися с IL17 (или рецептором IL17), и пациенты, ранее принимавшие 2 или более лекарственных средств, содержащих моноклональные антитела или их фрагменты. После скринингового обследования пациенты были случайным образом разделены в соотношении 2:2:1 на 3 группы: 1) группа BCD-085, схема приема Q2W; 2) группа BCD-085, схема приема Q4W; и 3) группа плацебо. Пациенты получали препарат BCD-085/плацебо согласно слепому методу в течение 12 недель. Группа 1 получала препарат BCD-085 в дозе 120 мг в 0, 1, 2 недели, затем в 4, 6, 8, 10 недели. Группа 2 получала препарат BCD-085 в дозе 120 мг на 0, 1, 2 неделях, затем на 6, 10 неделях (с целью заслепления на 4 и 8 неделях пациенты получали плацебо). Пациенты из группы 3 получали плацебо на 0, 1, 2, 4, 6, 8, 10 неделях лечения. На 12-й неделе лечения с помощью PASI 75 был оценен основной критерий, и лечение было выведено из стадии применения слепого метода.

Начиная с 14-й недели все пациенты 1- и 2-й групп будут получать препарат BCD-085 по схеме Q4W до 50-й недели. Все пациенты из группы 3 (плацебо) будут получать препарат BCD-085 на 12, 13, 14 неделях лечения, а затем каждые 4 недели, начиная с 14 недели и до 50 недели. Начиная с 54-й недели только респонденты (достигшие PASI75 и более на 52-й неделе) продолжат лечение в дополнительном исследовании по схеме Q4W, начиная с 54-й недели. Пациенты из групп 1 и 2 будут получать препарат BCD-085 до 154 недели, а пациенты из группы 3 будут получать препарат BCD-085 до 166 недели. Период наблюдения для всех пациентов составляет 4 недели (фиг. 17).

Основным критерием оценки является доля пациентов в каждой группе исследования, которые достигли PASI 75 к 12 неделе исследования. Второстепенные критерии оценки включают оценку индексов PASI 50 и PASI 90, sPGA 0-1, процентное улучшение показателей PASI, ППТ и состояния ногтевых пластинок по индексу NAPS1, снижения выраженности зуда по шкале VAS (мм), оценку дерматологического индекса качества жизни QoL (опросник DLQI). Исследование BCD-085-7 включает оценку состояния при псориатическом артрите (ПА) путем оценки ответа ACR20/50/70 согласно критериям американской коллегии ревматологии (среди пациентов с активным ПА в начале исследования). Критерии эффективности оцениваются на 0, 8, 12, 24, 42 и 52 неделях исследования в основной период и на 62, 74, 86, 98, 110, 122, 134, 146 и 154 неделях лечения препаратом BCD-085 в период открытого дополнительного исследования. Критерии безопасности включают частоту возникновения нежелательных явлений (НЯ), СПЯ, НЯ 3-4 степени в соответствии с критериями СТСАЕ 4.03, показатели раннего прекращения исследования из-за возникновения НЯ. Параметры иммуногенности включают частоту связывания и нейтрализации антител к препарату BCD-085 на 0, 12, 24 и 54 неделях исследования в основной период и на 86, 98, 110, 134, 154 неделях лечения BCD-085 в период открытого дополнительного периода (OLE-период).

Исследование BCD-085-7 было основано на последовательном проведении тестирования гипотез: при любой схеме приема препарат BCD-085 обладает более высокой эффективностью, чем плацебо; критерий эффективности (δ) 0 (0%), ошибка I типа 0,025, ошибка II типа 80%; препарат BCD-085 при схеме приема Q4W имеет не меньшую эффективность по сравнению со схемой приема Q2W; критерий эффективности (δ)-0,2038 (-20,38%), ошибка I типа 0,05 (уровень значимости при двустороннем критерии),

ошибка II типа 80%.

Проверка гипотезы о превосходстве.

Статистическая гипотеза о том, что препарат BCD-085 превосходит по эффективности плацебо, была последовательно проверена путем сравнения нижней границы 95% доверительного интервала для различия в доле пациентов с PASI 75 к 12 неделе лечения в группе BCD-085 Q2W и группе плацебо, затем - в группе BCD-085 Q4W и группе плацебо с предварительно заданным граничным критерием эффективности (8,0%).

Результаты.

Эффективность оценивали в 2 популяциях пациентов: ITT-популяция с использованием метода NRI (n=213) и PP-популяция (группа пациентов, завершивших участие в исследовании в соответствии с протоколом) (n=210). Два пациента прекратили участие в исследовании досрочно, и один пациент выбыл из наблюдения до 12 недели.

Группы не различались между собой по демографическим и исходным характеристикам (табл. 26, 27).

Таблица 26

Демографические и исходные характеристики пациентов (исследование BCD-085-7)

Параметр	BCD-085 Q2W (n=85)	BCD-085 Q4W (n=84)	Плацебо (n=44)	P-значение
Возраст (годы), медиана [IQR]	42 [35 - 49]	41.5 [32-53]	39 [33-53]	0.9344 ¹
Масса тела (кг), медиана [IQR]	87.3 [75-96.1]	89.5 [78-98]	83.5 [70-95]	0.3078 ¹
Рост (см), медиана [IQR]	178 [170-184]	176 [168-182]	175.5 [168-180]	0.6110 ²
Индекс массы тела (кг/м ²), медиана [IQR]	27.9 [24.5-31.5]	28.5 [25.5-32.5]	27.1 [24.2-30.0]	0.3958 ¹
Женщины (%)	22 (22.58)	26(30.95)	9 (20.45)	0.4319 ³
Мужчины (%)	63(74.12)	58(69.05)	35 (79.55)	
детородный потенциал у женщин (%)	13 (59.09)	18(69.23)	4 (44.44)	0.4114 ⁴
Продолжительность заболевания (месяцы), медиана [IQR]	120 [36-204]	111 [36- 183]	100 [34- 193]	0.8727 ¹
BSA, %	20 [13-42]	22 [14.5-43]	22.5 [13-44]	0.9136 ¹
Индекс PASI	18.4 [14.2-27]	17.9 [15.1-28.6]	19.7 [16.3-29.4]	0.3469 ¹
Индекс NAPSI	7 [0-29]	14 [2-28]	14 [0-37]	0.5001 ¹
Индекс sPGA	3 [3-4]	4 [3-4]	4 [3-4]	0.1210 ¹
Оценка зуда (по шкале VAS)	47 [27-67]	48 [27-71]	45.5 [23 - 70]	0.961 ¹
Оценки депрессий Бека, баллы	6 [2-9]	6 [2-11]	6.5 [2-10]	0.7388 ¹
Показатель DLQI	13 [10-20]	13 [9-18]	15 [9-20]	0.7450 ²
Псориатический артрит в анамнезе, n (%)	6 (7.06)	10(11.9)	2(4.55)	0.3478 ⁴
Псориатический артрит на момент осмотра, n (%)	6 (7.06)	7 (8.33)	2(4.55)	0.7883 ⁴

¹ — критерий Крускала-Уоллиса, ² — дисперсионный анализ, ³ — тест с поправкой Йейтса X2, ⁴ - точный вариант критерия Фишера.

Предшествующее лечение псориаза (исследование BCD-085-7)

Предшествующая терапия	BCD-085 Q2W (n=85)		BCD-085 Q4W (n=84)		Плацебо (n=44)		P-значение
	N	%	n	%	n	%	
Моноклональные антитела и ингибиторы янус-киназы	5	5.88	6	7.14	1	2.27	0.6389 ²
• Адалimumаб	3	3.53	2	2.38	1	2.27	1.0000 ²
• Инфликсимаб	0	0.00	1	1.19	0	0.00	0.6009 ²
• Устекинумаб	0	0.00	2	2.38	0	0.00	0.1963 ²
• Гуселькимаб	1	1.18	0	0.00	0	0.00	1.0000 ²
• Тофацитиниб	1	1.18	1	1.19	0	0.00	1.0000 ²
ГКС	23	27.06	32	38.10	16	36.36	0.2802 ¹
• Системное применение	10	11.76	8	9.52	5	11.36	0.8820 ²
• Местное применение	15	17.65	22	26.19	12	27.27	0.3149 ¹
Другие системные методы лечения	22	25.88	29	34.52	21	47.73	0.0447¹
• Метотрексат	17	20.00	24	28.57	19	43.18	0.0212¹
• Циклоспорин А	4	4.71	3	3.57	1	2.27	0.9032 ²
• Апремиласт	1	1.18	0	0.00	0	0.00	1.0000 ²
• Ацетрин	1	1.18	3	3.57	0	0.00	0.4366 ²
Фототерапия	47	55.29	50	59.52	30	68.18	0.3677 ¹

Note:¹ - Критерий X2 Пирсона с поправкой Йетса; ² - Точный тест Фишера

Результаты исследования эффективности (первые 12 недель).

Разница в доле отвечающих на проводимое лечение пациентов согласно индексу PASI 75 на 12 неделе составила 77,65% (BCD-085 Q2W и плацебо) с 95% ДИ [67,07; 88,23%] (P<0,0001, точный критерий Фишера) и 83,33% (BCD-085 Q4W и плацебо) с 95% ДИ [73,63; 93,03%] (P<0,0001, точный критерий Фишера). Результаты свидетельствуют о том, что нижние границы 95% ДИ для групп BCD-085 Q4W и BCD-085 Q2W (73,63 и 67,07% соответственно) превышают граничный критерий эффективности (0%). Таким образом, обе схемы приема препарата BCD-085 у пациентов с бляшечным псориазом от умеренной до тяжелой степени тяжести были эффективнее по сравнению с приемом плацебо.

В соответствии со статистическими методами, использованными для оценки эффективности, была проверена гипотеза исследования о не уступающей эффективности препарата BCD-085 при приеме один раз каждые 4 недели по сравнению с приемом препарата BCD-085 один раз каждые 2 недели, сравнением нижней границы 95% доверительного интервала для выявления различия в соотношении пациентов с индексом PASI 75 на 12 неделе между приемом препарата BCD-085 согласно схеме Q4W и приемом препарата BCD-085 согласно схеме Q2W с предварительно заданным пределом неполноценности (δ), равным -20,38%.

Расхождение в доле пациентов с PASI 75 на 12 неделе между группами, принимающими препарат BCD-085 по схеме Q4W и BCD-085 по схеме Q2W составила 5,68 с 95% ДИ [-7,41; 18,78%] (P=0,4603, критерий Пирсона с поправкой Йейтса χ^2). Нижняя граница 95% ДИ (-7,41%) находится в пределах предварительно установленной границы в -20,38%. Данный факт свидетельствует о том, что эффективность приема препарата BCD-085 через каждые 4 недели не уступала эффективности приема препарата BCD-085 через каждые 2 недели (табл. 28).

Таблица 28

Оценка основного критерия (PASI75 на 12 неделе)
с 95% ДИ (ITT-популяция, n=213) (исследование BCD-085-7)

группа	PASI 75 на неделе 12, n=213		P-значение	Доверительный интервал 95%
	N	%		
BCD-005 Q2W (85)	66	77.65	0.4603 ¹	-7.41; 18.78] ¹
BCD-085 Q4W (84)	70	83.33		
Плацебо (44)	0	0	<0.0001 ² <0.0001 ³	67.07; 88.23] ² 73.63; 93.03] ³

Q4W (критерий хи-квадрат с коррекцией Йейтса), ²BCD-085 Q2W против плацебо (точный вариант критерия Фишера), ³BCD-085 Q4W против плацебо (точный вариант критерия Фишера)

Сравнение второстепенных критериев оценки эффективности (доля пациентов, которые достигли индексов PASI 75, PASI 90, PASI 100, sPGA 0-1, относительного изменения, выраженного в баллах PASI, снижения выраженности зуда по шкале VAS, улучшения состояния ногтевых пластин по индексу NAPSI, изменения качества жизни согласно опроснику DLQI, критериев Американской коллегии ревматологии 20/50/70, снижения симптоматики у пациентов с псориатическим артритом) подтвердило результаты, полученные после оценки основного критерия (табл. 29, фиг. 18-23).

Эффективность препарата BCD-085 в исследовании
BCD-085-7 на 8 и 12 неделе лечения (ITT-популяция, n=213)

Критерий оценки	Группа	Неделя 8		Неделя 12	
		Число	Среднее	Число	Среднее
PASI75	BCD-085 Q2W (85)	50	58.82	66	77.65
	BCD-085 Q4W (84)	50	59.52	70	83.33
	Плацебо (44)	0	0	0	0
	р-значение	1.0000 ¹ <0.0001 ² <0.0001 ³		0.4603 ¹ <0.0001 ² <0.0001 ³	
PASI90	BCD-085 Q2W (85)	31	36.47	47	55.29
	BCD-085 Q4W (84)	33	39.29	47	55.95
	Плацебо (44)	0	0	0	0
	р-значение	0.8269 ¹ <0.0001 ² <0.0001 ³		1.0000 ¹ <0.0002 ² <0.0001 ³	
PASI100	BCD-085 Q2W (85)	16	18.82	25	29.41
	BCD-085 Q4W (84)	16	19.05	28	33.33
	Плацебо (44)	0	0	0	0
	р-значение	1.0000 ¹ 0.0012 ² 0.0012 ³		0.7013 ¹ <0.0001 ² <0.0001 ³	
SPGA 0-1	BCD-085 Q2W (85)	48	56.47	69	81.18
	BCD-085 Q4W (84)	51	60.71	67	79.76
	Плацебо (44)	1	2.27	1	2.27
	р-значение	0.6864 ¹ <0.0001 ² <0.0001 ³		0.9698 ¹ <0.0001 ² <0.0001 ³	

¹BCD-085 Q2W против BCD-085 Q4W (критерий хи-квадрат с коррекцией Йейтса), ²BCD-085 Q2W против плацебо (точный вариант критерия Фишера), ³BCD-085 Q4W против плацебо (точный вариант критерия Фишера)

Результаты исследования безопасности (первые 12 недель).

Применение препарата BCD-085 в течение 12 недель исследования характеризовалось хорошей переносимостью и продемонстрировало благоприятный профиль безопасности (табл. 30). Во время исследования не зафиксировано случаев преждевременного прекращения участия в исследовании из-за сообщений безопасности. Очаговая реакция была обнаружена у одного пациента (2,27%) в группе плацебо (покраснение в месте инъекции). Случаев неожиданной токсичности не наблюдалось.

В группе BCD-085 Q4W был зарегистрирован один случай СНЯ (пневмония), имеющий отношение к проводимому лечению, 3-й степени в соответствии с критериями СТСАЕ 4.03. Нейтропения 3 степени наблюдалась у 1 пациента из группы BCD-085 Q2W, а повышенный уровень креатинина наблюдался у 1 пациента в группе плацебо. Другие НЯ были слабовыраженными или умеренными. По частоте регистрации НЯ между группами отсутствовали статистически значимые различия (табл. 31).

Таблица 30

Оценка результатов безопасности лекарственного
средства после 12 недель лечения (исследование BCD-085-7)

Параметр	BCD-085 Q2W (n=85)		BCD-085 Q4W (n=84)		Плацебо (n=44)		р-значение
	N	%	n	%	n	%	
Доля пациентов, у которых развились НЯ	15	17,65	14	16,67	8	18,18	0,9735 ¹
Доля пациентов, у которых развились СНЯ	0	0,00	1	1,19	0	0,00	0,60092 ²
Доля пациентов, у которых развились НЯ 3-4 степени тяжести	1	1,18	1	1,19	1	2,27	1,0000 ²
Доля пациентов, у которых с реакциями в месте инъекции	0	0,00	0	0,00	1	2,27	0,2066 ²
Доля пациентов, которые прекратили исследуемое лечение из-за возникновения НЯ / СНЯ.	0	0,00	0	0,00	0	0,00	1,0000 ²

¹ -X² критерий Пирсона с коррекцией Йейтса, ² - точный вариант критерия Фишера.

Таблица 31

Профиль безопасности после 12 недель лечения (исследование BCD-085-7)

Нежелательное явление	BCD-085 Q2W (n=85)		BCD-085 Q4W (n=84)		Плацебо (n=44)		p- значение
	%	%	N	%	N	%	
Сердечно-сосудистые заболевания							
Повышенное артериальное давление (2 ст.)	0	0,00 %	1	1,19 %	0	0,00 %	0,60 ¹
Повышенное систолическое артериальное давление (2 ст.)	1	1,18 %	0	0,00 %	0	0,00 %	1,00 ¹
Повышенное диастолическое артериальное давление (2 ст.)	0	0,00 %	1	1,19 %	0	0,00 %	0,60 ¹
Признаки очаговой ишемии миокарда на ЭКГ (1 ст.)	1	1,18 %	0	0,00 %	0	0,00 %	1,00 ¹
Инфекционные заболевания							
Инфекция верхних дыхательных путей (2 ст.)	0	0,00 %	0	0,00 %	1	2,27 %	0,21 ¹
Инфекция верхних дыхательных путей (2 ст.)	0	0,00 %	0	0,00 %	1	2,27 %	0,21 ¹
Фолликулярный тонзиллит (2 ст.)	1	1,18 %	0	0,00 %	0	0,00 %	1,00 ¹
Пневмония (3 ст.)	0	0,00 %	1	1,19 %	0	0,00 %	0,60 ¹
Инфекция мочевыводящих путей (2 ст.)	1	1,18 %	0	0,00 %	0	0,00 %	1,00 ¹
Заболевания кожи и подкожной клетчатки							
Эритема (1 ст.)	0	0,00 %	0	0,00 %	1	2,27 %	0,21 ¹
Экзема (2 ст.)	1	1,18 %	0	0,00 %	0	0,00 %	1,00 ¹
Общие реакции и реакции на инъекцию							
Инъекционная реакция: головокружение (1 ст.)	1	1,18 %	1	1,19 %	0	0,00 %	1,00 ¹
Боли в области живота (2 ст.)	0	0,00 %	1	1,19 %	0	0,00 %	0,60 ¹
Лабораторные отклонения							
Гипергемоглобинемия (2 ст.)	1	1,18 %	0	0,00 %	0	0,00 %	1,00 ¹
Тромбоцитопения (1 ст.)	0	0,00 %	1	1,19 %	0	0,00 %	0,60 ¹
Лейкопения (общее кол-во)	1	1,18 %	2	2,38 %	0	0,00 %	0,61 ¹
• 1 ст.	0	0,00 %	1	1,19 %	0	0,00 %	0,60 ¹
• 2 ст.	1	1,18 %	1	1,19 %	0	0,00 %	1,00 ¹
Нейтропения (общее кол-во)	3	3,53 %	1	1,19 %	0	0,00 %	0,54 ¹
• 2 ст.	2	2,35 %	1	1,19 %	0	0,00 %	0,80 ¹
• 3 ст.	1	1,18 %	0	0,00 %	0	0,00 %	1,00 ¹
Лимфоцитоз (2 ст.)	1	1,18 %	0	0,00 %	1	2,27 %	0,68 ¹
Гипербилирубинемия (2 ст.)	4	4,71 %	2	2,38 %	1	2,27 %	0,70 ¹
Повышение активности АСТ (2 ст.)	1	1,18 %	1	1,19 %	0	0,00 %	1,00 ¹
Повышение активности АЛТ (2 ст.)	1	1,18 %	0	0,00 %	0	0,00 %	1,00 ¹
Гиперхолестеролемия (2 ст.)	1	1,18 %	1	1,19 %	0	0,00 %	1,00 ¹
Гипергликемия (2 ст.)	0	0,00 %	3	3,57 %	0	0,00 %	0,17 ¹
Повышение сывороточного креатинина (3 ст.)	0	0,00 %	0	0,00 %	1	2,27 %	0,21 ¹
Протеинурия (общее кол-во)	1	1,18 %	0	0,00 %	2	4,55 %	0,11 ¹
• 1 ст.	1	1,18 %	0	0,00 %	1	2,27 %	0,68 ¹
• 2 ст.	0	0,00 %	0	0,00 %	1	2,27 %	0,21 ¹
Травмы							
Тепловой ожог (1 ст.)	0	0,00 %	0	0,00 %	1	2,27 %	0,21 ¹

¹ - точный вариант критерия Фишера.

Результаты исследования иммуногенности (первые 12 недель).

Анализ иммуногенности проводился на основании данных, полученных от 209 пациентов, которые получили по крайней мере одну дозу исследуемого препарата и предоставили по крайней мере два образца крови для проведения анализа, один из которых был взят перед введением первой дозы в день 1, неделя 0 (85 пациентов в группе приема препарата BCD-085 по схеме Q2W, 81 пациент в группе приема препарата BCD-085 по схеме Q4W и 43 пациента в группе плацебо, n=209). Образцы крови брали на неделе 0 до введения инъекции и на 12-й неделе лечения.

Таблица 32

Оценка иммуногенности через 12 недель лечения (исследование BCD-085-7)

	BCD-085 Q2W (n=85)		BCD-085 Q4W (n=81)		Плацебо (n=43)		p- значение ¹
	N	%	n	%	N	%	
	Доля пациентов с VAb	1	1,18	0	0	0	
Доля пациентов с NAb	не определено						

¹ - точный вариант критерия Фишера.

Оценка иммуногенности показала наличие связывающих антител у одного пациента из группы при-

ема препарата BCD-085 по схеме Q2W после 12 недель лечения. Нейтрализующая активность не была обнаружена (табл. 32).

Заключение.

83,3 и 77,7% Пациентов из групп BCD-085-Q4W, BCD-085-Q2W достигли PASI75 к 12 неделе лечения ($p=0,46$ для BCD-085-Q4W по сравнению с BCD-085-Q2W) по сравнению с 0% в группе плацебо ($p<0,0001$), показатель sPGA (0-1) был достигнут у 79,8, 81,2 и 2,27% пациентов в группах BCD-085-Q4W, BCD-085-Q2W и плацебо соответственно. Неблагоприятные явления (НЯ) были зарегистрированы: у 17,7, 16,7 и 18,2% пациентов в группах BCD-085-Q4W, BCD-085-Q2W, плацебо ($p=1,0$) соответственно. В группе BCD-085-Q4W был зарегистрирован один случай СНЯ 3-ей степени (пневмония) (согласно критериям STCAE 4.03), связанный с проводимым лечением. Нейтропения 3 степени наблюдалась у 1 пациента из группы BCD-085-Q2W, а повышенный уровень креатинина наблюдался у 1 пациента в группе плацебо. Другие НЯ были слабовыраженными или умеренными (наиболее часто регистрировались отклонения лабораторных показателей от нормы), в группах приема препарата BCD-085 не наблюдалось очаговых реакций. Связывающие антитела к наркотическим препаратам были обнаружены у одного пациента (1,18%, группа BCD-085-Q2W). Нейтрализующих антител не обнаружено.

Пример 7. Эффективность препарата Нетакимаб при стандартных и низкочастотных схемах приема при лечении псориатического артрита (ПА), дополнительное исследование для подтверждения концепции (BCD-085-7).

Дизайн клинического исследования.

В исследовании BCD-085-7, описанном в примере 6, оценивалась эффективность препарата Нетакимаб по сравнению с плацебо в ограниченной популяции пациентов с псориатическим артритом в начале исследования. Конечным показателем для оценки псориатического артрита в течение этого периода была доля пациентов (с пациентами с псориатическим артритом), которые достигли 20, 50, 70% снижения симптоматики согласно критериям Американской коллегии ревматологии (ACR 20/50/70) к 12 неделе лечения. Данный параметр оценивался путем определения количества опухших/болезненных суставов 66/68, функциональной активности (HAQ-DI, оцениваемой пациентом), оценки активности заболевания (оцениваемой врачом и пациентом), оценки боли пациента (VAS), и определение маркеров воспаления (CRP и ESR).

Результаты.

Популяция для оценки псориатического артрита включала 15 пациентов (6 в группе BCD-085 Q2W, 7 в группе BCD-085 Q4W и 2 в группе плацебо). Один пациент (группа BCD-085 Q4W), включенный в эту популяцию (случ. Идентификационный номер 10-131), был отозван на 7-м визите (неделя 10), т.е. до оценки на 8-м визите (неделя 12). Этого пациента отнесли к категории без клинического ответа на проводимое лечение.

Таблица 33

Доля пациентов, достигших 20% снижения симптоматики согласно критериям Американской коллегии ревматологии (ACR 20) (среди пациентов с псориатическим артритом, $n=15$)

Группа лечения	Доля пациентов, достигших 20% снижения симптоматики согласно критериям Американской коллегии ревматологии (ACR 20) при посещении 8 (неделя 12), $n = 15$		P-значение
	Абсолютная величина	%	
Группа BCD-085, принимающая препарат по схеме Q2W, $n=6$	5	83,33	1,0001 ¹
Группа BCD-085, принимающая препарат по схеме Q4W, $n=7$	6	85,71	
Группа плацебо, $n=2$	0	0	0,10712 ² 0,08333 ³

¹ Сравнение группы BCD-085 Q2W с группой BCD-085 Q4W (точный тест Фишера), ² Сравнение группы BCD-085 Q2W с группой плацебо (точный тест Фишера), ³ Сравнение группы BCD-085 Q4W с группой плацебо (точный тест Фишера)

Таблица 34

Доля пациентов, достигших 50% снижения симптоматики согласно критериям Американской коллегии ревматологии (ACR 50) (среди пациентов с псориатическим артритом, n=15)

Группа лечения	Доля пациентов, достигших 50% снижения симптоматики согласно критериям Американской коллегии ревматологии (ACR 50) при посещении 8 (неделя 12), n = 15		Р-значение
	Абсолютная величина	%	
Группа BCD-085, принимающая препарат по схеме Q2W, n=6	3	50	0,59211 ¹
Группа BCD-085, принимающая препарат по схеме Q4W, n=7	2	28,57	
Группа плацебо, n=2	0	0	0,46432 ² 1,0003 ³

¹ Сравнение группы BCD-085 Q2W с группой BCD-085 Q4W (точный тест Фишера), ² Сравнение группы BCD-085 Q2W с группой плацебо (точный тест Фишера), ³ Сравнение группы BCD-085 Q4W с группой плацебо (точный тест Фишера)

Таблица 35

Доля пациентов, достигших 70% снижения симптоматики согласно критериям Американской коллегии ревматологии (ACR 70) (среди пациентов с псориатическим артритом, n=15)

Группа лечения	Доля пациентов, достигших 70% снижения симптоматики согласно критериям Американской коллегии ревматологии (ACR 70) при посещении 8 (неделя 12), n = 15		Р-значение
	Абсолютная величина	%	
Группа BCD-085, принимающая препарат по схеме Q2W, n=6	1	16,67	1,0001 ¹
Группа BCD-085, принимающая препарат по схеме Q4W, n=7	1	14,29	
Группа плацебо, n=2	0	0	1,0002 ² 1,0003 ³

¹ Сравнение группы BCD-085 Q2W с группой BCD-085 Q4W (точный тест Фишера), ² Сравнение группы BCD-085 Q2W с группой плацебо (точный тест Фишера), ³ Сравнение группы BCD-085 Q4W с группой плацебо (точный тест Фишера)

Заключение.

Анализ пациентов с псориатическим артритом (n=15) показал, что показатель ACR 20 к 12-й неделе лечения был достигнут у 83,33, 85,71 и 0% пациентов в группе BCD-085 Q2W, группе BCD-085 Q4W и группе плацебо соответственно (табл. 33, фиг. 23). Показатель ACR 50 был достигнут у 50, 28,57 и 0% пациентов в группе BCD-085 Q2W, группе BCD-085 Q4W и группе плацебо соответственно (табл. 34, фиг. 23). Показатель ACR 70 был достигнут у 16,67, 14,29 и 0% пациентов в группе BCD-085 Q2W, группе BCD-085 Q4W и группе плацебо соответственно (табл. 35, фиг. 23). Оценка на 12 неделе лечения не показала существенных различий между группами по любому параметру. Причиной этого может быть небольшая численность пациентов или слишком раннее проведение оценочных мероприятий. Однако ответная реакция по критерию ACR 20 демонстрирует выраженную положительную динамику почти у всех пациентов с псориатическим артритом, получавших препарат BCD-085.

Пример 8. Применение препарата Нетакимаб в разных дозах для лечения анкилозирующего спондилита (АС), исследование с целью подтверждения правильности концепции (BCD-085-3).

План клинического исследования.

BCD-085-3 (NCT02763111) - двойное слепое рандомизированное многоцентровое исследование II фазы у пациентов с анкилозирующим спондилитом в стадии обострения. Основной целью было установить терапевтически эффективную и безопасную дозу препарата BCD-085, которую можно вводить в виде многократных инъекций пациентам с анкилозирующим спондилитом в стадии обострения.

Популяция пациентов и план клинического исследования.

В исследование были включены 88 пациентов с анкилозирующим спондилитом в стадии обострения в возрасте от 18 до 65 лет включительно, которым диагностировали АС (измененные критерии Нью-Йорка, 1984), уровня 4 по шкале BASDAI или выше, с неадекватным ответом на НПВП, принимавшимися на протяжении не менее 3 месяцев до проведения скрининга, которые соответствовали другим критериям приемлемости. В исследование не были включены пациенты, ранее получавшие лечение моноклональными антителами, связывающимися с IL17 (или рецептором IL17), и пациенты, ранее получавшие

лечение 2-мя или более терапевтическими моноклональными антителами. После обследования пациенты были распределены по группам случайным образом в соотношении 1:1:1:1 на 4 группы: 1) BCD-085 в дозе 40 мг; 2) BCD-085 в дозе 80 мг; 3) BCD-085 в дозе 120 мг; и 4) плацебо. BCD-085/плацебо использовали в 1-ый день на 0, 1, 2, 4, 6, 8, 10 и 12 неделях. С целью заслепления пациенты в группах, принимающих дозы по 40 мг и 80 мг получали по 2 или 1 инъекции плацебо подкожно (по 1 мл каждая) соответственно. Пациенты в контрольной группе получали 3 инъекции плацебо подкожно (каждая инъекция объемом 1,0 мл). Плацебо, использованное во всех трех группах, имело сходный состав, который включает вспомогательные вещества из лекарственной формы препарата BCD-085. Пациенты наблюдались до 16 недели.

Гипотеза исследования заключалась в том, что препарат BCD-085 превосходит плацебо по эффективности воздействия у пациентов с анкилозирующим спондилитом в стадии обострения. Граничный критерий эффективности (δ) составил 0,1 (10%), ошибка 1-го рода (α) -5% (0,05), ошибка 2-го рода (β) 20% (0,2) и мощность 80%.

Основным критерием оценки является доля пациентов в каждой группе исследования, которые достигли критерия улучшения ASAS20 75 к 16 неделе исследования. Второстепенные критерии оценки включают оценку критериев улучшения ASAS40 и ASAS5/6, среднее изменение по сравнению с исходным уровнем по шкале BASDAI, BASMI, MASES, BASFI, ASDAS-CRP и расширение грудной клетки, изменение 24-часовой болевой шкалы и средней концентрации С-реактивного белка, а также оценку качества жизни (QoL). Основные критерии эффективности оценивались на 0, 4, 8, 12 и 16 неделях. Критерии безопасности включали частоту возникновения нежелательных явлений (НЯ), серьезных нежелательных явлений (СНЯ), НЯ 3-4 степени в соответствии с критериями СТСАЕ 4.03, частоту раннего прекращения исследования из-за возникновения НЯ. Оцениваемые фармакокинетические критерии включали стандартные фармакокинетические параметры (C_{min} , $AUC_{(0-168)}$, $AUC_{(0-672)}$, T_{max} , $T_{1/2}$, V_d , K_{el} , CL). Анализ иммуногенности включал определение частоты связывания и нейтрализации антител к препарату BCD-085 после многократных инъекций лекарственного средства.

Результаты.

Группы не различались между собой по демографическим и исходным характеристикам (табл. 36).

Таблица 36

Исходные характеристики пациентов (исследование BCD-085-3)

Параметр	BCD-085 40 мг N=22	BCD-085 80 мг N=22	BCD-085 120 мг N=22	Плацебо N=22
Возраст (годы), медиана [IQR]	40.0 [33.0-44.0]	34.0 [31.0-36.0]	38.0 [35.0-44.0]	41.0 [32.0-47.0]
Муж, n (%)	17 [77.27]	19 [86.36]	22 [100.0]	15 [68.18]
Масса тела (кг), медиана [IQR]	75.5 [61.0-93.0]	79.0 [63.0-86.1]	79.1 [71.5-85.0]	81.3 [75.0-90.0]
Продолжительность AS (месяцы), медиана [IQR]	26.5 [11-75]	37.5 [20-56]	46.5 [13-96]	26.5 [10-48]
Боль в спине, общий показатель (по шкале 0-10), медиана [IQR]	7.5 [6-8]	7 [6-8]	7 [6-8]	7 [6-7]
BASDAI, общий показатель, медиана [IQR]	6.45 [5.4-7.4]	6.7 [5.8-7.1]	6.45 [4.7-7.3]	5.95 [5.1-7]
BASFI, общий показатель, медиана [IQR]	5.9 [4.3-7.2]	5.95 [4.5-6.9]	5.55 [3.9-6.8]	6 [4-6.7]
BASMI, общий показатель, медиана [IQR]	4.65 [3.2-5.2]	4.5 [2.8-5.1]	4.15 [3.5-5.4]	4.55 [3.3-5.1]
Расширение грудной клетки, см, медиана [IQR]	3.5 [3-4]	3.5 [2-4]	3 [3-4]	3 [3-5]
Предшествующее применение anti-TNF α , n(%)	4 [18.18]	2 [9.09]	3 [13.64]	4 [18.18]
Примечание: IQR - межквартильный диапазон				

В качестве основного показателя эффективности была установлена доля отвечающих на проводимое лечение пациентов согласно индексу ASAS20 на 16 неделе. Во всех группах принимающих препарат BCD-085 доля отвечающих на проводимое лечение пациентов согласно индексу ASAS20 на 16-й неделе была выше 70%, в то время как в группе плацебо только около 40% пациентов относятся к отвечающим на проводимое лечение.

Анализ показал, что препарат BCD-085 в дозах 80 и 120 мг превосходит по эффективности плацебо у пациентов с анкилозирующим спондилитом в стадии обострения. Результаты достижения критерия ASAS20 показаны ниже. Чтобы доказать зафиксированную в протоколе гипотезу о том, что препарат

BCD-085 превосходит по эффективности плацебо, были рассчитаны 95% ДИ для разницы в пропорциях достижений критерия ASAS20 (были проведены индивидуальные парные сравнения для группы плацебо по сравнению с каждой группой BCD-085). Гипотеза принималась, если нижняя граница предполагаемого 95% ДИ для разницы в соотношениях достижения ASAS 20 была выше предварительно установленной границы клинически не значимых различий (δ) в 10% (0,10). Результаты представлены в табл. 37.

Таблица 37

Разница в количественных соотношениях показателя ASAS20 (исследование BCD-085-3)			
Разница в достижении ASAS20		Доверительный интервал 95%	р-значение ¹
Группы 1 и 4	29.87%	[1.69%; 58.05%]	0.0472
Группы 2 и 4	38.96%	[12.36%; 65.56%]	0.0082
Группы 3 и 4	48.05%	[23.71%; 72.39%]	0.0008

Примечание: 1 - двусторонний X2 тест

Табл. 37 указывает на то, что нижние границы 95% ДИ для парных сравнений (плацебо и препарат BCD-085) между группами 2, 4 и группами 3, 4 выходят за пределы предварительно заданного критерия эффективности. Таким образом, гипотеза о том, что препарат BCD-085 превосходит плацебо при лечении пациентов с анкилозирующим спондилитом в стадии обострения, была принята, и основная цель клинического исследования была достигнута. Следует отметить, что более высокая эффективность препарата BCD-085 над плацебо было доказано для испытанных доз 80 и 120 мг.

Показатель ASAS20 на 12 неделе был зарегистрирован у 72,73% пациентов в группе 1, 81,82% в группе 2 и 90,91% в группе 3 против 23,1%, получавших плацебо ($p=0,0043$ для групп 1, 2, 3 против плацебо, фиг. 24).

Таблица 38

Доля пациентов с ответами ASAS20, ASAS40 и ASAS5/6 во время исследования (исследование BCD-085-3)

Группа*	ASAS20 n (%)	ASAS40 n (%)	ASAS5/6 n (%)	Р-значение 1
Неделя 4				
1 (n=22)	16 (72.73%)	9 (40.91%)	10 (45.45%)	$P_2=0.0039$ $P_3=0.0246$ $P_4=0.0024$
2(n=22)	17 (77.27%)	14(63.64%)	12 (54.55%)	
3 (n=22)	18 (81.82%)	11 (50.00%)	13 (59.09%)	
4 (n=21)	7 (33.33%)	4 (19.05%)	2 (9.52%)	
Неделя 8				
1 (n=22)	14 (63.64%)	9 (40.91%)	11 (50.0%)	$P_2=0.0140$ $P_3=0.0593$ $P_4=0.0007$
2 (n=22)	16 (72.73%)	13 (59.09%)	12 (54.55%)	
3 (n=22)	17 (77.27%)	10 (45.45%)	11 (50.0%)	
4 (n=21)	7 (33.33%)	4(19.05%)	1 (4.76%)	
Неделя 12				
1 (n=22)	16 (72.73%)	12 (54.55%)	12 (54.55%)	$P_2=0.0214$ $P_3=0.0069$ $P_4=0.0809$
2 (n=22)	16 (72.73%)	13 (59.09%)	12 (54.55%)	
3 (n=22)	19 (86.36%)	15 (68.18%)	13 (59.09%)	
4 (n=21)	9 (42.86%)	4 (19.05%)	5 (23.81%)	
Неделя 16				
1 (n=22)	16 (72.73%)	9 (40.91%)	11 (50.0%)	$P_2=0.0043$ $P_3=0.0004$ $P_4=0.0027$
2 (n=22)	18 (81.82%)	14 (63.64%)	12 (54.55%)	
3 (n=22)	20 (90.91%)	16 (72.73%)	15 (68.18%)	
4 (n=21)	9 (42.86%)	3 (14.29%)	3 (14.29%)	

Примечание: 1 - двусторонний точный вариант критерия Фишера / двусторонний x2 тест; P2 — оценка ASAS20; P3 - оценка ASAS40; P4 - оценка ASAS 5/6

*Группа 1: BCD-085 40 мг; Группа 2 - BCD-085 80 мг ; Группа 3 - BCD-085 120 мг; Группа 4 - плацебо)

Результаты показателей ASAS20, ASAS40, ASAS 5/6 представлены в табл. 38 (фиг. 25).

Процентная доля пациентов, достигших критерия ASAS20, ASAS40, ASAS 5/6, был выше в группах BCD-085, особенно в группе с дозой 120 мг. Другие второстепенные показатели изменялись аналогичным образом: все группы BCD-085 продемонстрировали лучшую ответную реакцию на проводимое лечение по сравнению с группой плацебо. Все второстепенные показатели показали значительное улучшение ко времени проведения второго контроля по сравнению с скринингом. Достигнутая ответная реакция на проводимое лечение сохранялась на протяжении всего периода исследования.

Фармакокинетика.

После однократного введения препарата BCD-085 в дозе 40, 80 и 120 мг, лекарственное средство обнаруживалось в сыворотке в течение 0,5-4 ч после введения дозы препарата. Его концентрация со временем изменялась одинаково для всех доз (фиг. 26). Изменения концентрации препарата BCD-085 были пропорциональны введенной дозе. Показатели C_{max} и $AUC_{(0-168)}$ имели сильные дозозависимые эффекты.

Последующее использование препарата BCD-085 привело к постепенному увеличению его концентрации без явных признаков кумуляции (фиг. 27).

Безопасность.

Анализ безопасности включал всех пациентов, которые получили по крайней мере одну дозу препарата BCD-085 (n=88, табл. 39). По крайней мере, один случай возникновения НЯ/СНЯ был зарегистрирован у 45,45% пациентов (группа 1), 27,27% пациентов (группа 2), 18,18% пациентов (группа 3) и 31,82% пациентов (группа 4) (p=0,298). Связанные с лечением НЯ были оценены у 22,73% пациентов в группе 1, у 18,18% пациентов в группе 2, у 4,55% пациентов в группе 3 и у 22,73% пациентов в группе 4 (p=0,354). НЯ 3-4 степени были зарегистрированы у 4,55% пациентов в группах 1 и 4, у 9,09% в группе 2. Наиболее распространенными НЯ были нейтропения, повышение нижнего артериального давления. Большинство НЯ были слабо-выраженными. О наличии очаговых реакций не сообщалось.

Один пациент выбыл из клинического исследования преждевременно из-за возникновения НЯ, это произошло в группе приема препарата BCD-085 в дозе 80 мг. Серьезных нежелательных явлений, очаговых реакций и летальных исходов не было зарегистрировано.

Таблица 39

Обобщенные данные по безопасности (исследование BCD-085-3)

Переменные	BCD-085 40 мг N=22	BCD-085 80 мг N=22	BCD-085 120 мг N=22	Плацебо N=22	p- значение ¹
По меньшей мере 1 НЯ	11 (50.00)	6 (27.27)	4 (18.18)	7 (31.82)	0.183
По меньшей мере 1 ТНЯ	5 (22.73)	4 (18.18)	1 (4.55)	5 (22.73)	0.354
Тяжелое НЯ	1 (4.55)	2 (9.09)	0	1 (4.55)	0.900
Тяжелое ТНЯ	0	1 (4.55)	0	1 (4.55)	1.00
Выход из исследования из-за возникновения НЯ	0	1 (4.55)	0	0	1.00
Перечень тяжелых НЯ					
Анемия (степень 3)	0	0	0	1 (4.55)	1.00
Нейтропения (степень 4)	0	1 (4.55)	0	0	1.00
Эрозивный колит (степень 3)	0	1 (4.55)	0	0	1.00
Эписклерит (степень 3)	1 (4.55)	0	0	0	1.00

Иммуногенность.

Популяция для оценки иммуногенности состояла из 85 пациентов (тех, кто получил по крайней мере одну инъекцию исследуемого препарата и предоставил по крайней мере два образца крови для анализа, один из которых был взят перед введением первой дозы в день 1, неделя 0). Забор образцов крови осуществлялся на неделе 0 до введения инъекции, на 8-ой и на 16-ой неделе лечения. Оценка иммуногенности не выявила наличия каких-либо связывающих антител против препарата BCD-085 ни у одного пациента.

Заключение.

Лечение препаратом BCD-085 приводит к значительному улучшению всех симптомов АС по сравнению с введением плацебо. Препарат BCD-085 в дозе 120 мг проявлял наиболее выраженный эффект. Данный препарат хорошо переносился во всех дозах без различий с плацебо в профилях безопасности.

Пример 9. Длительное применение лекарственного средства Нетакимаб у пациентов с анкилозирующим спондилитом (исследование BCD-085-3ext).

Дизайн клинического исследования.

Исследование BCD-085-3ext - это многоцентровое открытое расширенное исследование фазы II эффективности и безопасности препарата BCD-085 в дозе 80 и 120 мг у пациентов с анкилозирующим спондилитом, которые завершили исследование BCD-085-3 в соответствии с протоколом. Основной задачей было оценить эффективность и безопасность поддерживающей терапии (до 1 года) при использовании препарата BCD-085. Исследование завершено, результаты проанализированы.

Если суммировать продолжительность последующего наблюдения в основном исследовании BCD-085-2 (16 недель) и его фазу продления BCD-085-2ext (40 недель), общее время наблюдения за 1 субъектом в обоих исследованиях составило 56 недель, (около 1 года) (фиг. 28).

Популяция пациентов и дизайн клинического исследования.

В данное исследование был включен 81 пациент, которые завершили исследование BCD-085-3 в

соответствии с протоколом. Пациенты, которые не достигли показателя ASAS20 (не ответившие на лечение) после исследования BCD-085-3, получали препарат BCD-085 в дозе 120 мг по схеме Q2W до 1 года, пациенты, которые достигли показателя ASAS20 после исследования BCD-085-3, получали препарат BCD-085 в дозе 80 мг по схеме Q2W до 1 года.

Во время исследования BCD-085-2ext пациенты получали лечение в двух группах:

группа 1: BCD-085 в дозе 80 мг;

группа 2: BCD-085 в дозе 120 мг.

Основным критерием оценки была доля пациентов в каждой группе исследования, которые достигли критерия ASAS20 на 36 неделе исследования BCD-085-ext. Второстепенные критерии оценки включают оценку критериев ASAS40 и ASAS5/6, среднее изменение по сравнению с исходным уровнем по шкале BASDAI, BASMI, MASES, BASFI, ASDAS-CRP и расширение грудной клетки, изменение 24-часовой болевой шкалы, а также оценку качества жизни (QoL). Основные критерии эффективности оценивались на 12, 24 и 36 неделе исследования BCD-085-2ext (на 28, 40 и 52 неделях лечения). Критерии безопасности включали частоту возникновения нежелательных явлений (НЯ), серьезных нежелательных явлений (СНЯ), НЯ 3-4 степени в соответствии с критериями СТСАЕ 4.03, частоту раннего прекращения исследования из-за возникновения НЯ. Параметры иммуногенности включали частоту связывания и нейтрализации антител к препарату BCD-085 после одного года лечения (неделя 40 исследования BCD-085-3ext).

Результаты.

В целом по результатам оценки эффективности было установлено длительная (более года) терапия препаратом BCD-085 обеспечивает высокую эффективность, сохраняющуюся во времени;

длительное использование препарата BCD-085 не было связано с высокими показателями потери эффективности;

использование исследуемого препарата в дозе 120 мг позволяет добиться ответа на терапию большему количеству пациентов, включая пациентов, у которых применение препарата BCD-085 в течение 16 недель не приводило к появлению клинического ответа.

Оценка ответа по критериям ASAS (ASAS20/40, ASAS5/6) показала, что более 70% пациентов в каждый момент времени открытого дополнительного исследования достигали соответствующего ответа на терапию независимо от используемой дозы. Кроме того, доля пациентов, достигших критерия ASAS20 на 52 неделе открытого дополнительного исследования, составила 79,01% (86,42% по методу использования последнего документированного значения). Доля пациентов, достигших ASAS40 в течение одного года терапии, составила 71,60% (77,78% по методу использования последнего документированного значения).

Оценка других показателей в общей популяции пациентов (n=81) продемонстрировала наличие сходной тенденции для всех параметров: на фоне использования препарата BCD-085 наблюдалось выраженное, статистически значимое улучшение всех симптомов АС, которое сформировалась до первой оценочной точки в течение расширенной фазы (неделя 28) и оставалась неизменной до конца исследования (табл. 40).

Таблица 40

Основные данные анализа эффективности, полученные из исследования BCD-085-3ext (независимо от схемы приема)

Параметр	BCD-085-3		BCD-085-3ext			p ¹ значение
	Исходные характеристики	Неделя 16	Неделя 28	Неделя 40	Неделя 52	
Показатель BASDAI	6,3	2,9	2,1	2,2	2,25	<0,0001
Показатель BASMI	4,5	3,6	3,4	3,2	3	<0,0001
Показатель MASES	3	0	0	0	0	<0,0001

Дыхательная экскурсия	3	4	4	4	4	<0,0001
Показатель BASFI	5,9	3,2	2,2	2,3	1,9	<0,0001
Показатель ASDAS-CRP	3,92	2,25	1,83	1,825	1,845	<0,0001
SF-36 (физический компонент)	31,2	39,5	41,6	н/д	43,9	<0,0001
SF-36 (психологический компонент)	40,5	49,4	53,4	н/д	54,1	<0,0001
Оценка боли, ЦРШ (NRS)	7	3	2	2	2	<0,0001
Оценка никталгии, ЦРШ (NRS)	7	2	2	2	1	<0,0001
Примечание: ¹ - тест Фридмана						

Таким образом, можно сделать вывод, что лечение препаратом BCD-085 приводит к значительному улучшению большинства симптомов АС, которое формируется в основном в течение первого месяца после начала терапии и сохраняется в течение года лечения.

Оценка потери достигнутого эффекта при увеличении продолжительности терапии.

Анализ динамики ответов критерия ASAS20/40 не выявил тенденции к снижению ответной реакции во время открытого дополнительного исследования. В целом потеря ответной реакции на проводимое лечение была отмечена у 4,76% пациентов.

Данные о долгосрочной эффективности применения препарата BCD-085 в дозах 80 и 120 мг.

Длительное использование препарата BCD-085 в максимальной дозе 120 мг приводит к высокой эффективности у пациентов, у которых не было достаточного эффекта лечения в течение первых 16 недель. В конце периода открытого дополнительного исследования ответные реакции по критериям ASAS20/40, ASAS5/6 были достигнуты у 63,16, 52,66 и 52,66% пациентов соответственно.

Для других второстепенных показателей было показано наличие аналогичной динамики в течение продолжительного периода времени (табл. 41).

Таблица 41

Основные параметры эффективности препарата BCD-085 в дозах 80 и 120 мг в рамках исследований фазы 2 (BCD-085-3 и BCD-085-3ext)

Параметр		BCD-085-3ext				p ¹ значение
		Неделя 16	Неделя 28	Неделя 40	Неделя 52	
Показатель BASDAI	BCD-085 80 мг	2.45	1.9	2	1.9	<0.0001
	BCD-085 120 мг	5.8	3.3	3	3.2	<0.0001
Показатель BASMI	BCD-085 80 мг	3.25	3.1	3	2.8	<0.0001
	BCD-085 120 мг	5.2	4	4	4	0.0002
Показатель MASES	BCD-085 80 мг	0	0	0	0	0.0003
	BCD-085 120 мг	1	0		0	0.0007
Дыхательная экскурсия	BCD-085 80 мг	4	4.5	4	4	0.1759
	BCD-085 120 мг	4	4	4	4	0.3012
Показатель BASFI	BCD-085 80 мг	2.3	1.95	1.8	1.5	<0.0001
	BCD-085 120 мг	5.8	4	4	3.2	<0.0001
ASDAS-CRP балл	BCD-085 80 мг	2.135	1.695	1.65	1.61	<0.0001
	BCD-085 120 мг	3.77	2.48	2.45	2.5	<0.0001
SF-36 (физический компонент)	BCD-085 80 мг	40.1	42.95	н/д	44.6	0.0018
	BCD-085 120 мг	34.2	36.9	н/д	38.3	0.1504
SF-36 (психологический компонент)	BCD-085 80 мг	50.80	53.35	н/д	54.6	0.0477
	BCD-085 120 мг	43.5	54	н/д	50.3	0.0032
Оценка боли ЦРШ (NRS)	BCD-085 80 мг	3	2	2	2	<0.0001
	BCD-085 120 мг	7	3	3	3	<0.0001
Оценка боли ЦРШ (NRS)	BCD-085 80 мг	2	1.5	1	1	<0.0001
	BCD-085 120 мг	5	3	3	3	0.0001
Примечание: ¹ - тест Фридмана; дисперсионный анализ повторяющихся наблюдений						

Данные свидетельствуют о том, что у пациентов из группы 1 (80 мг) при включении в исследование BCD-085-3ext наблюдались низкие значения всех основных показателей активности анкилозирующего спондилита (16-я неделя исследования BCD-085-3). Дальнейшее использование препарата у них привело к стабилизации эффекта (средние значения большинства показателей шли на "плато").

Пациенты из группы 2 (120 мг) характеризовались изначально более высокими значениями всех ос-

новых показателей при включении в исследование (в 1,5-2 раза выше, чем в группе 80 мг), что связано с недостаточностью ASAS20 в предыдущие 16 недель лечения в основном исследовании. Использование препарата BCD-085 в дозе 120 мг в период открытого дополнительного исследования приводит к выраженному и статистически значимому снижению показателей BASDAI, BASFI, BASMI и оценке болевых ощущений. Таким образом, индекс BASDAI, который отражает активность анкилозирующего спондилита, в этой группе составил $\approx 3,2$, что соответствует неактивной стадии заболевания. В соответствии с рекомендациями ASAS-EULAR2016 изменения в баллах ASDAS $\geq 1,1$ и BASDAI баллов ≥ 2 считаются клинически значимыми. Данные, представленные в таблице выше, указывают на наличие этих изменений в группе 120 мг BCD-085, что подтверждает значимость эффектов.

Безопасность.

Анализ безопасности проводился с учетом всех пациентов, которые получили по крайней мере одну дозу препарата BCD-085 в рамках исследования BCD-085-3ext (n=81).

В целом, по крайней мере, один случай НЯ был зарегистрирован у 40,74% (33) участников, в то время как связанные с лечением НЯ были представлены у 28,40% (23) пациентов. В течение всего периода исследования не наблюдалось ни одного случая возникновения СНЯ, НЯ 4 степени тяжести или смерти (табл. 42).

Во время исследования BCD-085-3ext было зарегистрировано два случая досрочного выбывания из исследования из-за возникновения НЯ (микробная экзема, положительный анализ крови на туберкулез).

Таблица 42

Основные данные анализа безопасности лекарственного средства, полученные в ходе исследования BCD-085-3ext

Описание отклонений	Доля пациентов (n=81)
Любое НЯ	33 (40.74%)
Любое СНЯ	0 (0.00%)
НЯ, связанные с проводимым лечением	23 (28.40%)
НЯ 3 степени тяжести	4 (4.94%)
НЯ 3 степени тяжести, связанные с проводимым лечением	2 (2.47%)
Очаговые реакции	1 (1.23%)
Выход из исследования из-за возникновения НЯ	2 (2.47%)

Большинство НЯ были представлены единичными случаями на протяжении всего исследования. Зарегистрированные НЯ относились главным образом к инфекционным заболеваниям, нарушениям со стороны крови и лимфатической системы, а также к нарушениям функционирования печени и желчевыводящих путей. Реже встречались сердечно-сосудистые расстройства.

Зарегистрированные НЯ, в том числе связанные с проводимым лечением, в основном были слабо-выраженными и умеренными (1-2 степени в соответствии с критериями СТСАЕ 4.03), что позволяет сделать вывод о том, что препарат BCD-085 показал благоприятный профиль безопасности. Было четыре пациента с НЯ высокой степени тяжести, такими как нейтропения, повышенный уровень GGT, острая инфекция верхних дыхательных путей и повышенное кровяное давление. Два случая повышения артериального давления (3 степени), зарегистрированные у одного пациента, потребовали проведения медикаментозной терапии и были устранены без последствий.

Вероятность возникновения НЯ рассматривалась на основе известных профилей безопасности других ингибиторов IL-17 и данных предыдущих клинических исследований BCD-085 (BCD-85-1, BCD-085-2, BCD-085-2ext и BCD-085-3). В исследовании BCD-085-3ext было зарегистрировано единственное неожиданное НЯ - парестезия лица. Тем не менее расстройства нервной системы, сопровождаемые нарушением чувствительности (паралич лицевого нерва, радикулит) были описаны ранее для препаратов Секукинумаб и Иксекизумаб, что может указывать на некоторую вероятность возникновения такого НЯ у пациентов, получавших лечение IL-17-ингибиторами.

Была зарегистрирована серия случаев возникновения НЯ, которая представляет собой интерес как часть оценки безопасности терапевтических моноклональных антител в целом и ингибиторов интерлейкина-17 в частности.

Два случая положительного анализа крови на туберкулез были зарегистрированы при наличии нормальной рентгенограммы грудной клетки и без каких-либо других признаков активного туберкулеза.

Был выявлен один случай развития микоза 2-й стадии (кандидоз пищевода) (1,23%). Данное НЯ было вылечено без последствий в рамках проведения стандартной терапии.

Согласно представленному протоколу, не было зарегистрировано проявления такого НЯ как анкилозирующий спондилит. В связи с этим необходимо отметить случай возникновения иридоциклита, интерпретируемого исследователями как проявление анкилозирующего спондилита и не зарегистрированный в качестве НЯ. Иридоциклит был вылечен без последствий в рамках проведения стандартной терапии.

Учитывая путь введения препарата BCD-085 (подкожные инъекции), ожидалось развитие очаговых реакций. Доля пациентов с очаговыми реакциями составила 1,23% (2 очаговых реакции были зарегист-

рированы у одного пациента, представленные гиперемией, отеком, зудом, болью и образованием очагового инфильтрата), что указывает на низкую частоту возникновения этого неблагоприятного явления.

В течение всего периода исследования не наблюдалось случаев образования антител к наркотическим веществам.

Таким образом, использование препарата BCD-085 в течение всего года у пациентов с АС демонстрирует благоприятный профиль безопасности и хорошую переносимость. Данный препарат характеризуется низкой вероятностью возникновения очаговых реакций, СНЯ, частота возникновения НЯ не увеличивалась за время проведения терапии. Сравнение с имеющимися данными о безопасности других моноклональных антител против интерлейкина-17 (секукинумаб, икекизумаб) указывает на сопоставимость их профилей безопасности.

Заключение.

Было показано, что длительное использование препарата BCD-085 в дозе 120 мг позволило достичь ответа на проводимое лечение даже у пациентов с запоздалой ответной реакцией (у которых не был достигнут показатель ASAS20 на 16 неделе), например, после 1 года лечения показатели ASAS20/40 и ASAS5/6 были получены у 63,16, 52,66 и 52,66% пациентов соответственно. Анализ безопасности показал, что длительное применение BCD-085 хорошо переносилось пациентами, анализ иммуногенности не выявил каких-либо случаев формирования антител к лекарственному препарату.

Пример 10. Эффективность препарата Нетакимаба при лечении пациентов с анкилозирующим спондилитом (исследование BCD-085-5).

Дизайн клинического исследования.

BCD-085-5 - это продолжающееся двойное слепое многоцентровое плацебо-контролируемое исследование III фазы у пациентов с анкилозирующим спондилитом в стадии обострения. Основной целью исследования является оценка эффективности и безопасности препарата BCD-085 по сравнению с плацебо при лечении пациентов с анкилозирующим спондилитом в стадии обострения.

В исследовании BCD-085-5 используется 60 мг/1 мл препарата BCD-085 в предварительно заполненных шприцах. Способ введения - подкожные инъекции 2-мя предварительно заполненными шприцами (2 инъекции подкожно в течение 15 мин) на 0, 1, 2 неделях и затем каждую вторую неделю в течение 3 лет лечения.

Популяция пациентов и дизайн клинического исследования.

В исследование были включены 228 пациентов с анкилозирующим спондилитом в стадии обострения, в возрасте от 18 до 65 лет включительно, которые соответствовали критериям приемлемости. Пациентам должен быть поставлен диагноз "анкилозирующий спондилит" в соответствии с измененными Нью-Йоркскими критериями (1984), как минимум за 3 месяца до подписания ФИС (форма информированного согласия). В исследование не были включены пациенты, ранее получавшие лечение моноклональными антителами, связывающимися с IL17 (или рецептором IL17), и пациенты, ранее получавшие лечение 2-мя или более препаратами с антителами против TNF-альфа. После обследования пациенты были распределены по группам случайным образом в соотношении 1:1 на 2 группы: 1) BCD-085 в дозе 120 мг; и 2) плацебо. Пациенты получали препарат BCD-085/плацебо согласно слепому методу в 1-ый день на 0, 1, 2, 4, 6, 8, 10, 12 и 14 неделях. Начиная с 16-й недели лечения исследование является открытым, пациенты из обеих групп начинают получать препарат BCD-085 в дозе 120 мг по схеме Q2W (за исключением респондеров из группы плацебо: пациенты, достигшие критерия ASAS20 на 14-й неделе в этой группе, исключаются из исследования). По завершении процедур контрольного приема на 154-й неделе (170-я неделя для пациентов, первоначально рандомизированных в группу плацебо) пациенты проходят последующее 4-недельное наблюдение для оценки безопасности.

Результаты.

Представлены данные за первые 16 недель.

Характеристики пациентов на исходном уровне были сходными в группах лечения. Средний возраст в начале исследования составил $39,14 \pm 9,99$ года, 75,88% пациентов были мужчинами, а средняя продолжительность симптомов составила $4,3 \pm 4,48$ года. Все пациенты имели АС в стадии обострения (среднее значение показателя BASDAI: $6,21 \pm 1,55$), 76,8% пациентов не получали никакого биологического лечения. На 16 неделе ответ по критерию ASAS40 был выше в группе принимающих препарат BCD-085 по сравнению с группой принимающих плацебо: 40,35 и 2,63% пациентов соответственно (95% ДИ для разницы в частоте ответов по критериям ASAS40 составил [27,37; 48,07%] ($p < 0,0001$, фиг. 29). Более высокая эффективность препарата BCD-085 была также подтверждена сравнением всех других второстепенных показателей эффективности (фиг. 30); улучшение значений показателей BASDAI, MASES и BASFI стало значительным с 4 недели и значения оставались низкими на протяжении данного исследования.

На момент включения в исследование обе группы были сопоставимы по шкале Berlin spine score ($4,18 \pm 4,58$ в группе BCD-085 против $4,19 \pm 4,32$ в группе плацебо) и по шкале SPARCC ($5,67 \pm 8,33$ в группе BCD-085 против $5,23 \pm 7,86$ в группе плацебо) ($p > 0,05$). Анализ данных к 16-й неделе лечения показал, что в группе BCD-085 наблюдалось значительное снижение отека костного мозга при непосредственном

сравнении с группой, получавшей плацебо: к 16-й неделе среднее изменение по сравнению с исходным уровнем по шкале Berlin spine score составляло $-2,16 \pm 2,87$ в группе BCD-085 по сравнению с $-0,30 \pm 1,55$ в группе плацебо ($p < 0,0001$), а среднее изменение по сравнению с исходным уровнем по шкале SPARCC было $-3,80 \pm 6,68$ в группе BCD-085 по сравнению с $-1,82 \pm 4,12$ в группе плацебо ($p < 0,01$, фиг. 31).

На 1-й неделе разница в общей оценке боли в спине между исследуемыми группами стала статистически значимой (фиг. 32). На 16 неделе использование препарата BCD-085 сопровождается статистически значимым улучшением по сравнению с исходным уровнем показателя BASDAI ($-2,8$ против $0,2$, $p < 0,0001$), BASFI ($-0,9$ против $0,9$, $p < 0,0001$) и физическом компоненте SF36 ($6,3$ против $-2,6$, $p < 0,0001$) (фиг. 33). На 16 неделе ответная реакция, оцениваемая по шкале WPAI (Нарушение трудоспособности и повседневной деятельности) в группе BCD-085 значительно отличалась в лучшую сторону по сравнению с группой плацебо (табл. 43).

Таблица 43

Изменение показателя WPAI на 16 неделе (медианы; верхний и нижний квартили)

Параметр	BCD-085 (n=114)		Плацебо (n=114)	
	Исходные характеристики	Изменения относительно исходных характеристик к неделе 16	Исходные характеристики	Изменения относительно исходных характеристик к неделе 16
% пропущенное рабочее время по состоянию здоровья	0 [0; 18.4]	0[-11;1;0]	0 [0; 15.8]	0 [0; 29.9]
% нарушение трудоспособности по состоянию здоровья	50 [30; 70]	-80 [-40; 0]	50 [40; 70]	10 [-10; 20]
% общее нарушение трудоспособности по состоянию здоровья	55.1 [40; 84]	-15.6 [-40; 0]	60 [50; 75]	1.2 [-10.3; 20]
% нарушение повседневной деятельности по состоянию здоровья	60 [40; 80]	-20 [-40; -10]	60 [50; 70]	0 [-10; 20]

Безопасность лекарственного средства.

Большинство зарегистрированных нежелательных явлений (НЯ) и связанных с лечением нежелательных явлений (СЛНЯ) были слабовыраженными/умеренными (табл. 44). Наиболее часто встречающимися НЯ были анемия, нейтропения и повышение уровня АЛТ. Одно серьезное неблагоприятное явление (СНЯ), не связанное с проводимым лечением (перелом кости, который требовал хирургического вмешательства), было зарегистрировано в группе NTK.

Таблица 44

Обобщенные данные по безопасности лекарственного средства

Доля пациентов с	Группа		р-значение
	BCD-085 (n = 114)	Плацебо (n = 114)	
Любое НЯ/СНЯ	33.33% (38)	25.44% (29)	0,245
СЛНЯ	17.54% (20)	14.04% (16)	0,586
Любое СНЯ	0.88% (1)	0	1,00
НЯ 3-4 степени тяжести	2.63% (3)	3.51% (4)	1,00
СЛНЯ 3-4 степени тяжести	1.75% (2)	1.75% (2)	1,00
Очаговые реакции	1.75% (2)	0.88% (1)	1,00

Препарат Нетакимаб вплоть до дозы 120 мг (например, дозы, предлагаемые в настоящем документе) представляет собой хорошо переносимое лекарственное средство с благоприятным профилем безопасности, которое приводит к снижению обострения АС вплоть до улучшения функционального состояния, подвижности аксиального скелета, снижению МРТ-признаков воспаления и улучшению качества жизни.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Водная фармацевтическая композиция, подходящая для парентерального введения субъекту для ингибирования активности белка IL17a, содержащая
 нетакимаб в количестве от 5 до 150 мг/мл;
 буферный агент на основе гистидина; и
 маннит в количестве 25-60 мг/мл в качестве осмотического агента,
 где указанный буферный агент состоит из
 L-гистидина в количестве от 0,4 до 1,6 мг/мл; и
 гистидина гидрохлорид моногидрата в количестве от 0,4 до 1,6 мг/мл.

2. Водная фармацевтическая композиция по любому из пп.1, где указанный нетакимаб находится в количестве от 10 до 100 мг/мл.
3. Водная фармацевтическая композиция по п.1, где указанный нетакимаб находится в количестве 40 мг/мл.
4. Водная фармацевтическая композиция по п.1, где указанный нетакимаб находится в количестве 60 мг/мл.
5. Водная фармацевтическая композиция по п.1, где указанный нетакимаб находится в количестве 70 мг/мл.
6. Водная фармацевтическая композиция по п.1, где указанный маннит находится в количестве 50-60 мг/мл.
7. Водная фармацевтическая композиция по любому из пп.1-6, где подходящее количество буферного агента на основе гистидина добавляют для доведения pH до примерно от 5,5 до 6,5.
8. Водная фармацевтическая композиция по любому из пп.1-7, дополнительно содержащая подходящий солубилизатор.
9. Водная фармацевтическая композиция по п.8, где указанный солубилизатор представляет собой полоксамер 188.
10. Водная фармацевтическая композиция по п.9, где указанный полоксамер 188 находится в количестве, которое больше 0 мг/мл, но равно или меньше 1 мг/мл.
11. Водная фармацевтическая композиция по п.10, где
 - а) указанный полоксамер 188 находится в количестве 0,5 мг/мл; или
 - б) указанный полоксамер 188 находится в количестве 1 мг/мл.
12. Водная фармацевтическая композиция, подходящая для парентерального введения субъекту для ингибирования активности белка IL17a, содержащая
 - нетакимаб в количестве 40 мг/мл;
 - L-гистидин в количестве 0,4 мг/мл;
 - L-гистидина гидрохлорид моногидрат в количестве 0,4 мг/мл;
 - маннитол в количестве 54,5 мг/мл;
 - полоксамер 188 в количестве 1 мг/мл;
 - pH 6.0 ± 0.5 .
13. Водная фармацевтическая композиция, подходящая для парентерального введения субъекту для ингибирования активности белка IL17a, содержащая
 - нетакимаб в количестве от 5 до 150 мг/мл;
 - буферный агент на основе ацетата; и
 - дигидрата трегалозы в количестве от 50 до 120 мг/мл в качестве осмотического агента, где буферной агент на основе ацетата состоит из натрия ацетат тригидрата в количестве от 0,4 до 1,8 мг/мл; и
 - подходящего количества уксусной кислоты для доведения pH указанной композиции до 4,0-6,0 включительно.
14. Водная композиция по п.13, где указанный нетакимаб находится в количестве от 10 до 120 мг/мл.
15. Водная фармацевтическая композиция по п.13, где указанный нетакимаб находится в количестве 60 мг/мл.
16. Водная фармацевтическая композиция по любому из п.13, где указанный нетакимаб находится в количестве 100 мг/мл.
17. Водная фармацевтическая композиция по п.13, где указанный нетакимаб находится в количестве 120 мг/мл.
18. Водная фармацевтическая композиция по п.13, где указанную трегалозу добавляют в указанную композицию в виде дигидрата трегалозы в количестве 50 или 80 мг/мл.
19. Водная фармацевтическая композиция по любому из пп.13-18, дополнительно содержащая подходящий солубилизатор.
20. Водная фармацевтическая композиция по п.19, где указанный солубилизатор представляет собой полоксамер 188.
21. Водная фармацевтическая композиция по п.20, где указанный полоксамер 188 находится в количестве от более 0 мг/мл до равно или менее 1 мг/мл.
22. Водная фармацевтическая композиция, подходящая для парентерального введения субъекту для ингибирования активности белка IL17a, содержащая
 - нетакимаб в количестве 60 мг/мл;
 - тригидрат ацетата натрия в количестве 1,74 мг/мл;
 - дигидрат трегалозы в количестве 80 мг/мл;
 - ледяная уксусная кислота - до pH 5,0;
 - pH 5.0 ± 0.5 .
23. Водная фармацевтическая композиция, подходящая для парентерального введения субъекту для

ингибирования активности белка IL17a, содержащая

нетакимаб в количестве 60 мг/мл;
 тригидрат ацетата натрия в количестве 1,74 мг/мл;
 дигидрат трегалозы в количестве 80 мг/мл;
 полоксамер 188 в количестве 0-1 мг/мл;
 ледяная уксусная кислота - до pH 5,0;
 pH 5.0±0.5.

24. Водная фармацевтическая композиция по п.23, где

а) указанный полоксамер 188 находится в количестве 0,5 мг/мл; или
 б) указанный полоксамер 188 находится в количестве 1 мг/мл.

25. Водная фармацевтическая композиция, подходящая для парентерального введения субъекту для ингибирования активности белка IL17a, содержащая

нетакимаб в количестве 120 мг/мл;
 тригидрат ацетата натрия в количестве 1,74 мг/мл;
 дигидрат трегалозы в количестве 80 мг/мл;
 ледяная уксусная кислота - до pH 5,0;
 pH 5.0±0.5.

26. Водная фармацевтическая композиция, подходящая для парентерального введения субъекту для ингибирования активности белка IL17a, содержащая

нетакимаб в количестве 120 мг/мл;
 тригидрат ацетата натрия в количестве 1,74 мг/мл;
 дигидрат трегалозы в количестве 80 мг/мл;
 полоксамер 188 в количестве 0-1 мг/мл;
 ледяная уксусная кислота - до pH 5,0;
 pH 5.0±0.5.

27. Водная фармацевтическая композиция по п.26, в которой

а) указанный полоксамер 188 находится в количестве 0,5 мг/мл; или
 б) указанный полоксамер 188 находится в количестве 1 мг/мл.

28. Применение водной фармацевтической композиции по любому из пп.1-27 для лечения IL17a-опосредованного заболевания.

29. Применение по п.28, где IL17a-опосредованное заболевание или нарушение выбрано из ревматоидного артрита, ювенильного ревматоидного артрита, ювенильного ревматоидного артрита с системным началом, остеоартрита, ювенильного хронического артрита, псориазического артрита, реактивного артрита, серонегативного артрита, полиартикулярного ювенильного идиопатического артрита, энтезит-ассоциированного артрита; энтезита; спондилоартропатии, аксиального спондилоартрита; болезни Бехчета; воспалительного заболевания кишечника, болезни Крона, язвенного колита; астмы, аллергических нарушений, атопической аллергии; ихтиоза; красного волосистого питириаза; папулопустулезной розацеи; гангренозной пиодермии; гнойного гидраденита; псориаза, псориазической артропатии, псориаза I типа, псориаза II типа, бляшечного псориаза; дерматита, атопического дерматита, аутоиммунного дерматита, дерматологических состояний; системного склероза; трансплантации, болезни "трансплантат против хозяина", отторжения трансплантата, острого или хронического иммунного заболевания, связанного с трансплантацией органа, острого иммунного заболевания, связанного с трансплантатом, хронического иммунного заболевания, связанного с трансплантатом, отторжения трансплантата тонкой кишки, отторжения трансплантата поджелудочной железы, отторжения трансплантата любого органа или ткани, отторжения трансплантата сердца, отторжения трансплантата хряща, отторжения почечного трансплантата, отторжения трансплантата печени, отторжения аллотрансплантата, отторжения кожного аллотрансплантата, отторжения гетеротрансплантата любого органа или ткани, отторжения костного трансплантата, отторжения трансплантата костного мозга (ВМГ), отторжения трансплантата паращитовидной железы; эрозии костей; саркоидоза, атеросклероза, болезни Вегенера, микроскопического полиангиита с поражением почек, увеита, факогенного увеита, неинфекционного увеита, кахексии, острого поперечного миелита, первичного билиарного цирроза, аутоиммунного полигландулярного синдрома I и II типа, синдрома Шмидта, острого респираторного дистресс-синдрома; артропатии, серонегативной артропатии, артропатии, связанной с неспецифическим язвенным колитом, синдрома Рейтера, энтеропатического синовита, атероматоза/коронарного склероза, аутоиммунного буллезного заболевания, пузырчатки, листовидной пузырчатки, линейного IgA-зависимого буллезного дерматоза, аутоиммунной гемолитической анемии, гигантоклеточного артериита, первичного склерозирующего гепатита, криптогенного аутоиммунного гепатита, криптогенного фиброзирующего альвеолита, системной склеродермии, связанной с интерстициальной болезнью легких, ревматоидного артрита, связанного с интерстициальной болезнью легких, системной красной волчанки, связанной с болезнью легких, дерматомиозита/полимиозита, связанного с болезнью легких, синдрома Шегрена, связанного с болезнью легких, анкилозирующего спондилита, связанного с болезнью легких, васкулита, диффузного легочного васкулита, первичного васкули-

та, фиброза, болезни легких с инфильтрацией лимфоцитов, аутоиммунного гепатита, аутоиммунного гепатита I типа (классический аутоиммунный или люпоидный гепатит), аутоиммунного гепатита II типа (связанного с антителом к LKM), аутоиммунной гипогликемии, остеоартроза, первичного склерозирующего холангита, эритематоза; системной красной волчанки, дискоидной красной волчанки, волчаночного нефрита; рассеянного склероза (все типы), симпатической офтальмии, легочной гипертензии, вторичной для болезни соединительной ткани, синдрома Гудпасчера, легочных проявлений узелкового полиартериита, острой ревматической атаки, ревматоидного спондилита, болезни Стилла, системной склеродермии, склеродермической болезни, склеродермии, болезни/артериита Такаясу; аутоиммунной тромбоцитопении, идиопатической тромбоцитопении; аутоиммунного тиреоидита, гипертиреозидизма, аутоиммунного гипотериоза (болезнь Хашимото), аутоиммунного атрофического гипотиреозидизма; витилиго, острых заболеваний печени, хронических заболеваний печени, холестаза, заболеваний, опосредованных Th2 типом и Th1 типом, злокачественных опухолей, таких как рак легких, рак молочной железы, рак желудка, рак мочевого пузыря, колоректальный рак, рак поджелудочной железы, карцинома поджелудочной железы, рак яичников, рак предстательной железы и злокачественные новообразования гематопоэтической системы (лейкоз и лимфомы), острого лейкоза, острого лимфобластного лейкоза, острого миелоидного лейкоза, аденокарциномы, В-клеточной лимфомы, лимфомы Беркитта, воспалительных ответов на искусственное кровообращение, хронического миелоцитарного лейкоза (ХМЛ), хронических воспалительных патологий, хронического лимфоцитарного лейкоза (ХЛЛ), карциномы ободочной и прямой кишки ("ректоколитическая карцинома"), кистозного фиброза, злокачественной лимфомы, злокачественного гистиоцитоза, злокачественной меланомы, множественной миеломы, неходжкинских лимфом, рака носоглотки, солидных опухолей, волосатклеточного лейкоза, болезни Ходжкина, саркомы, миелодиспластического синдрома, связанных с цитокиновой терапией нарушений, демиелинизирующих заболеваний, воспалительного демиелинизирующего заболевания, легочного фиброза, идиопатического легочного фиброза, обычной интерстициальной пневмонии, иридоциклита/увеита/оптического неврита, лимфедемы, смешанного заболевания соединительных тканей, моноклональной гаммапатии, хронических болезней легких, развившихся в неонатальном периоде, нефрита, нефротических, нейродегенеративных нарушений, остеопороза, паранеопластического синдрома/гиперкальциемии, связанной со злокачественной опухолью, феномена и болезни Рейно, синдрома системной воспалительной реакции, тромбоцитопении, токсических эффектов, крапивницы, острого коронарного синдрома, болезни Стилла, развившейся у взрослых, апластической анемии, коронарного склероза, атопической экземы; аутоиммунного расстройства, связанного со стрептококковой инфекцией, аутоиммунной энтеропатии, аутоиммунной потери слуха, аутоиммунного лимфопролиферативного синдрома (ALPS), аутоиммунного миокардита, аутоиммунной преждевременной недостаточности яичников; целиакии, шейного спондилеза, клинически изолированного синдрома (КИС) с риском рассеянного склероза, многоформной эритемы, тяжелой многоформной эритемы, пемфигоида, буллезного пемфигоида, рубцового пемфигоида, пемфигоида слизистых оболочек, гестационного пемфигоида, ирита, кератита, болезни двигательных нейронов, гепатита "ни А, ни В", оптического неврита, олигоартикулярного ЮИА, узелкового полиартериита, полихондрита, полиоза, полимиозита, рецидивирующего оптического нейромиеелита, ревматической болезни сердца, синдрома SAPHO (синовит, акне, пустулез, гиперостоз, остейт), вторичного амилоидоза, анкилозирующего спондилита, синдрома системного воспалительного ответа, краниального артериита и артропатии, связанной с иерсинией или сальмонеллой.

30. Способ получения водной фармацевтической композиции, подходящей для парентерального введения субъекту для ингибирования активности белка IL17a, содержащий комбинацию фармацевтически эффективного количества нетакимаба с

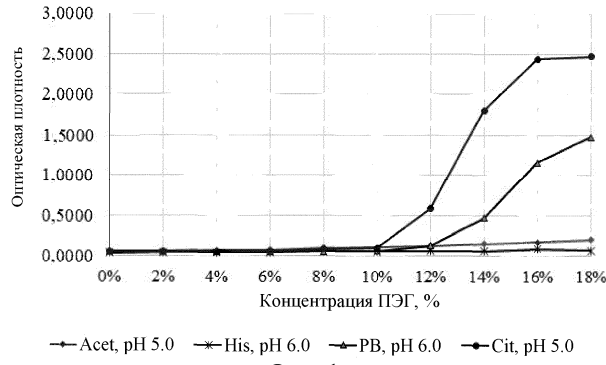
буферным агентом на основе гистидина; и

эффективным количеством маннита в качестве осмотического агента.

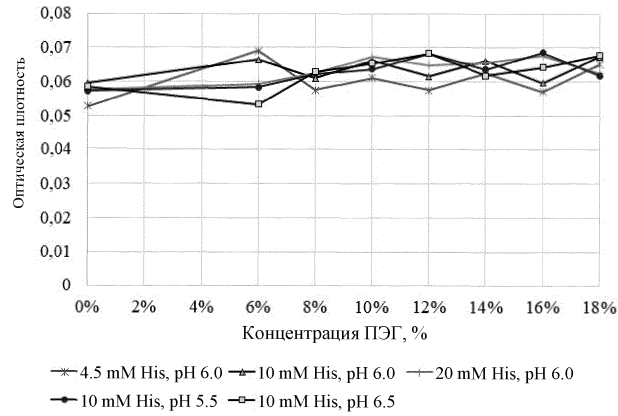
31. Способ получения водной фармацевтической композиции, подходящей для парентерального введения субъекту для ингибирования активности белка IL17a, содержащий комбинацию фармацевтически эффективного количества нетакимаба с

буферным агентом на основе ацетата; и

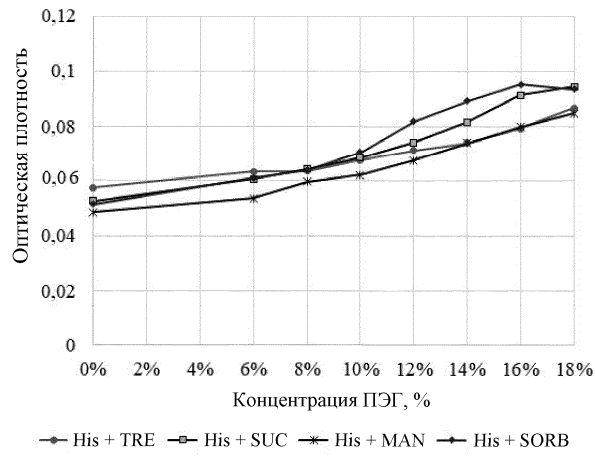
эффективным количеством трегалозы в качестве осмотического агента.



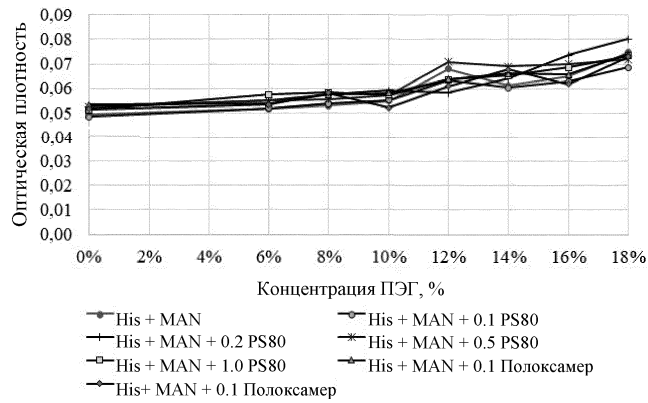
Фиг. 1



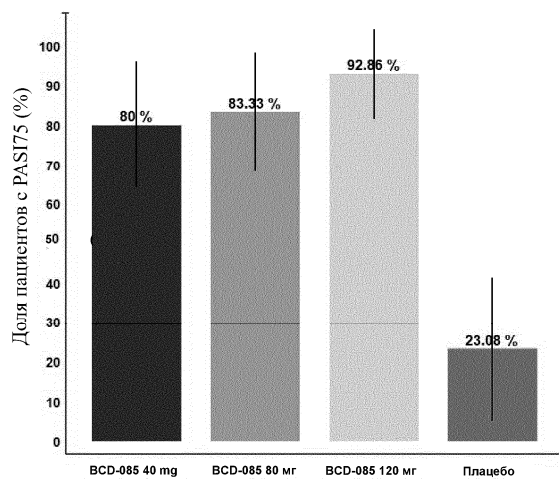
Фиг. 2



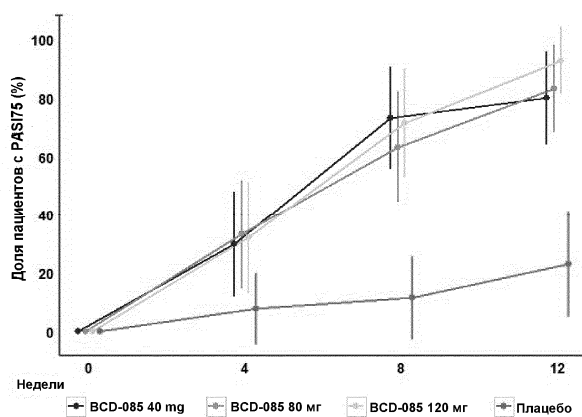
Фиг. 3



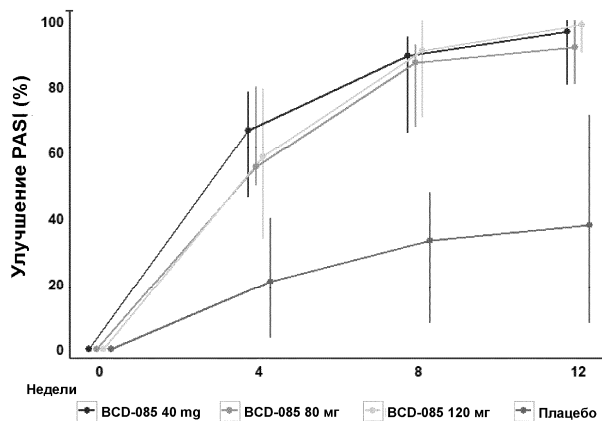
Фиг. 4



Фиг. 5

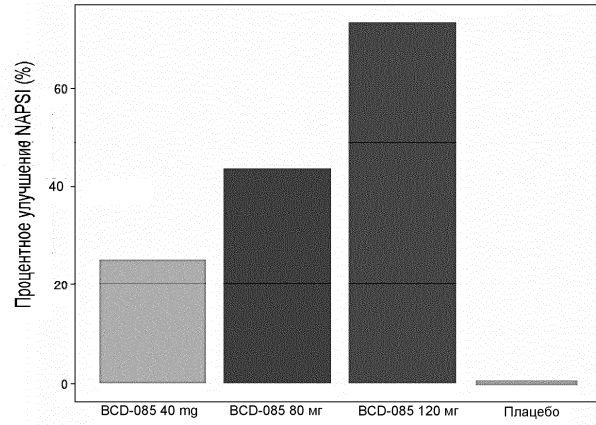


Фиг. 6

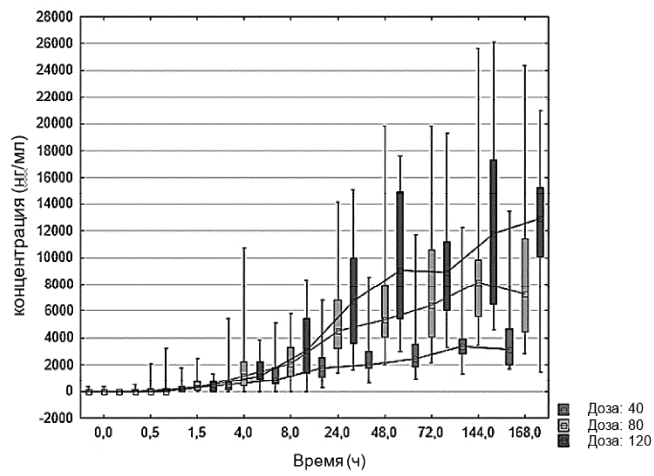


Фиг. 7

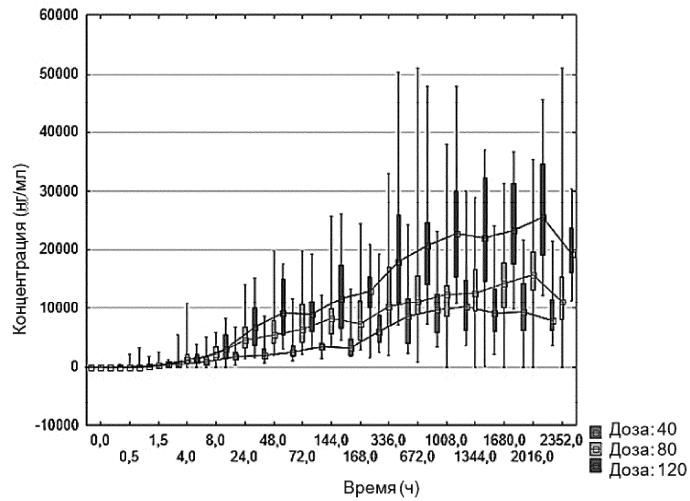
046015



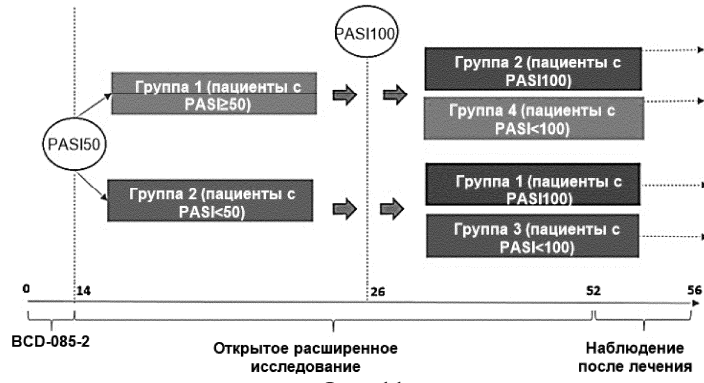
Фиг. 8



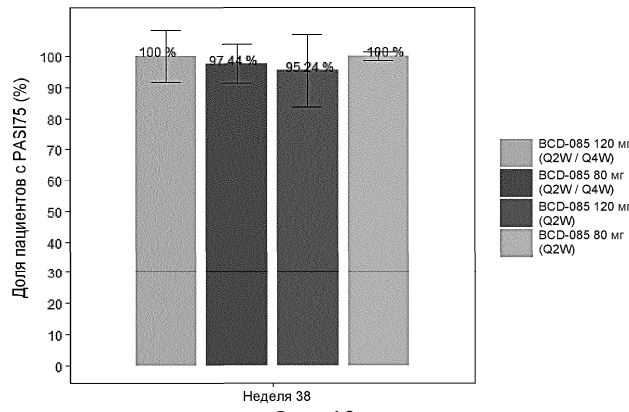
Фиг. 9



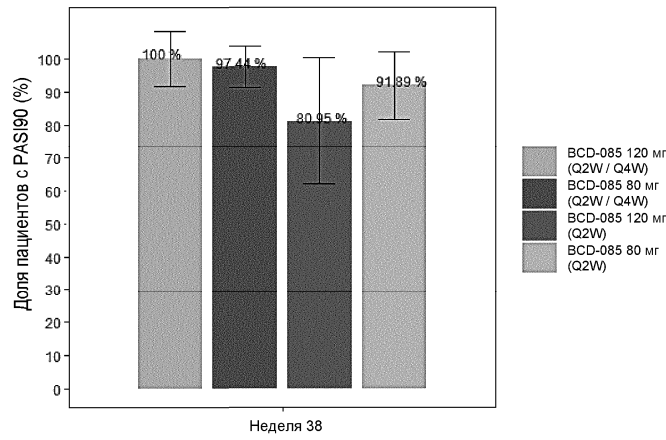
Фиг. 10



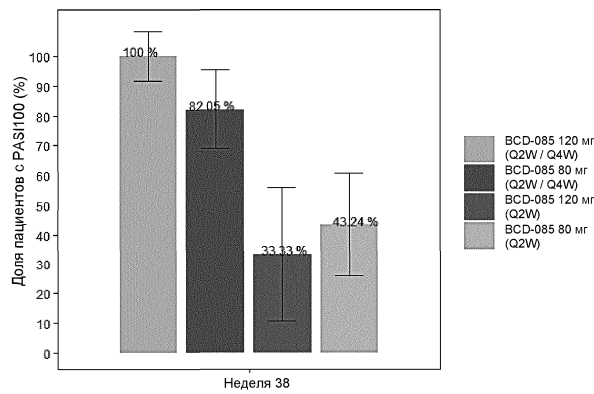
Фиг. 11



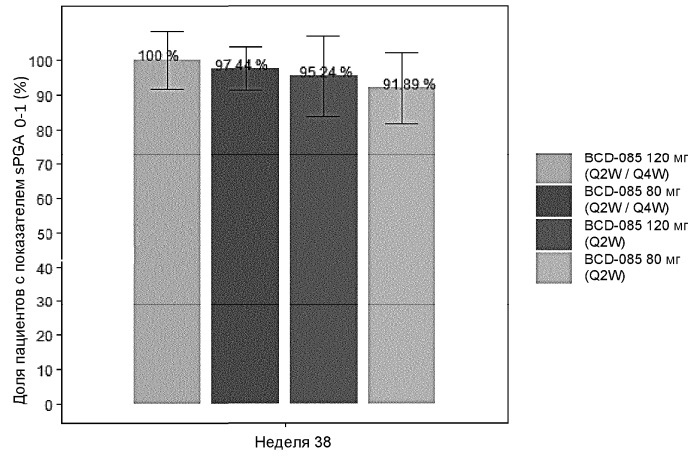
Фиг. 12



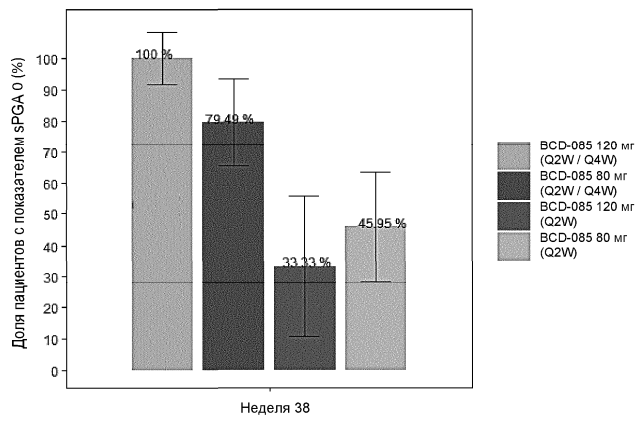
Фиг. 13



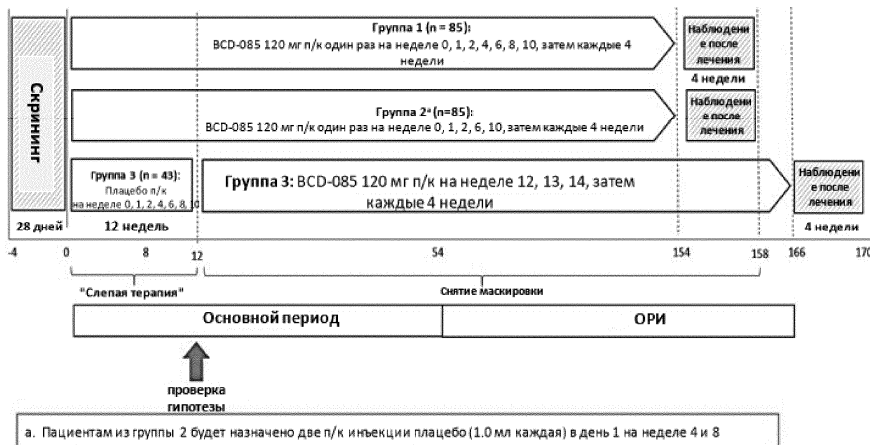
Фиг. 14



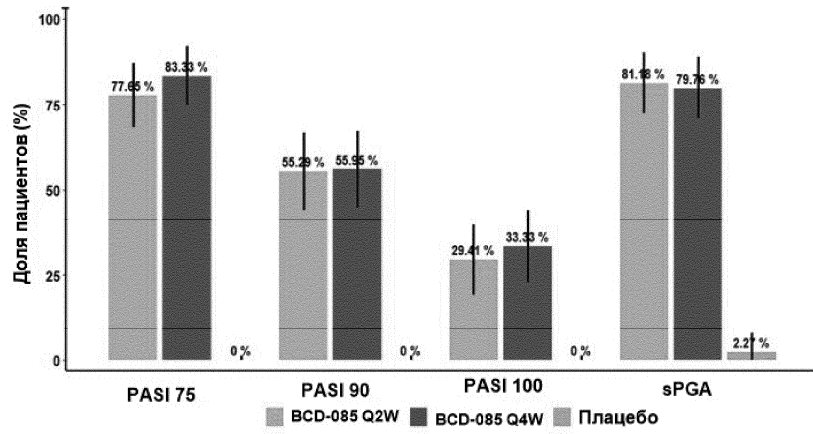
Фиг. 15



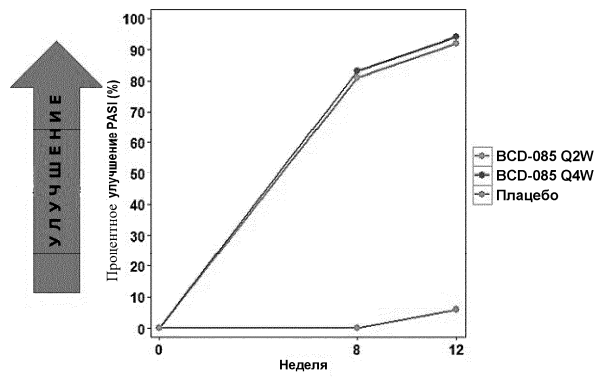
Фиг. 16



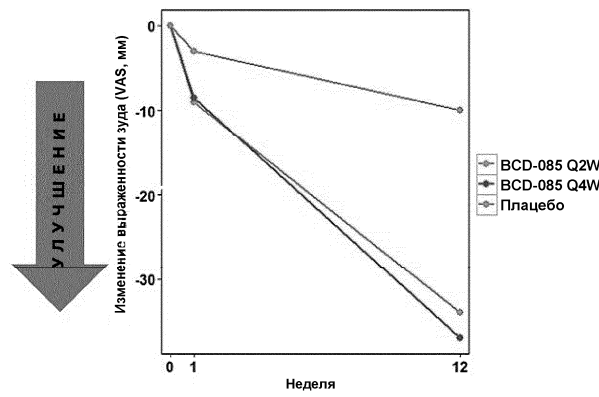
Фиг. 17



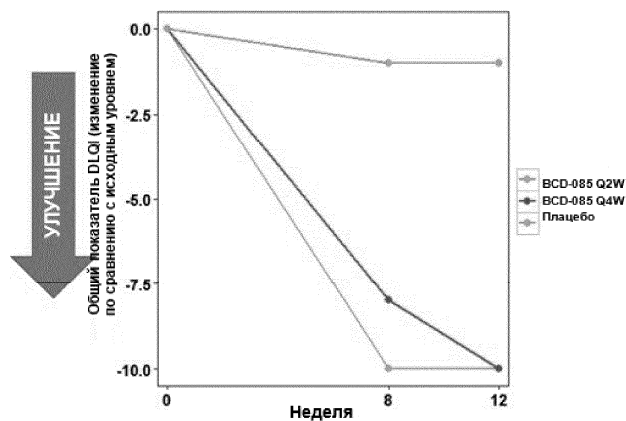
Фиг. 18



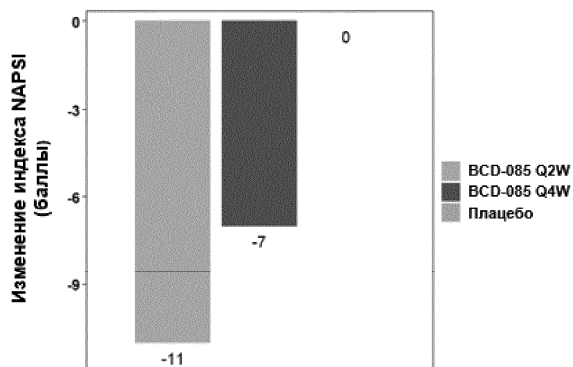
Фиг. 19



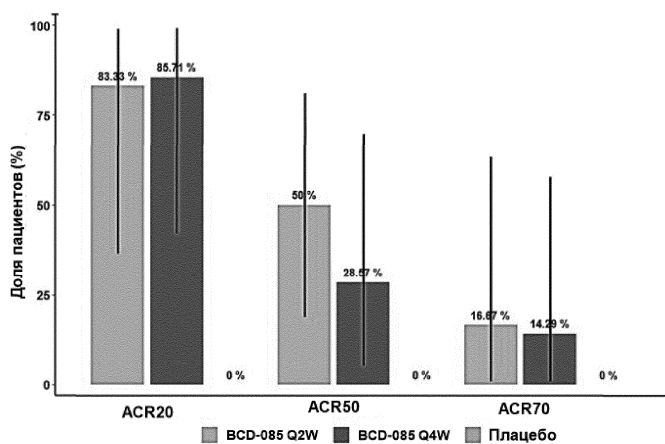
Фиг. 20



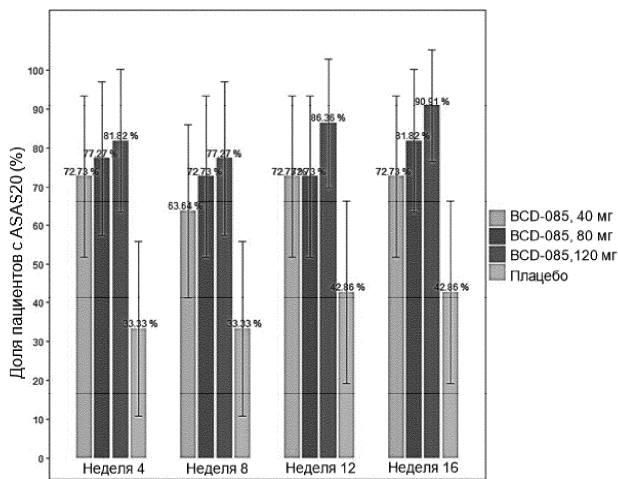
Фиг. 21



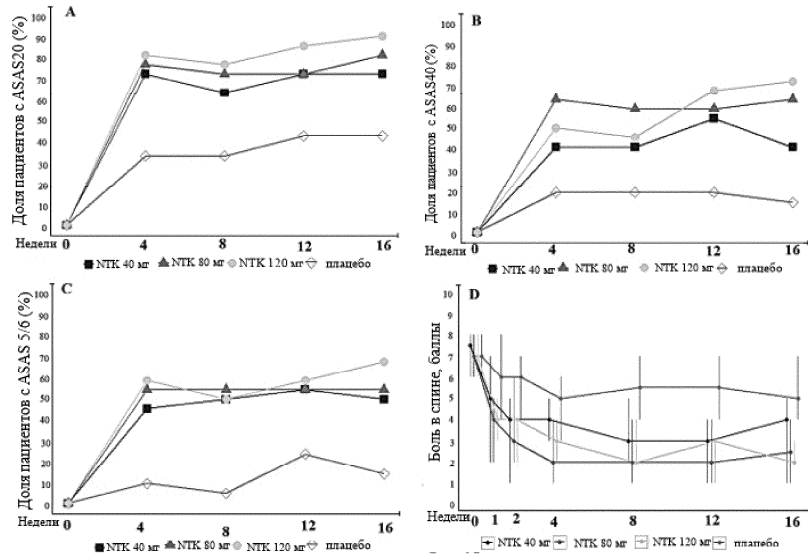
Неделя 12
Фиг. 22



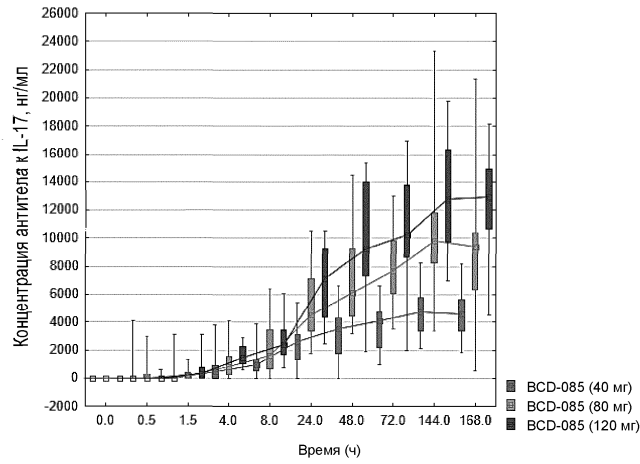
Фиг. 23



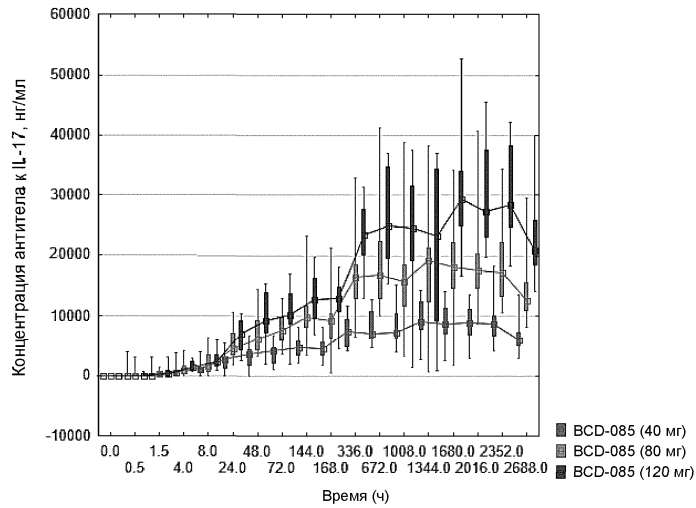
Фиг. 24



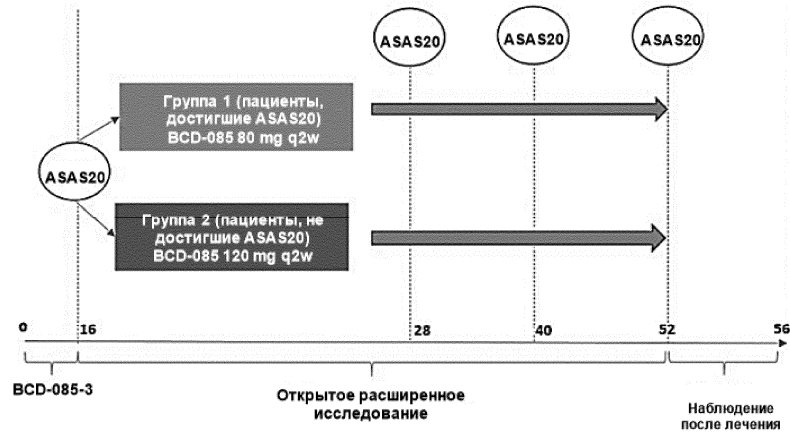
Фиг. 25



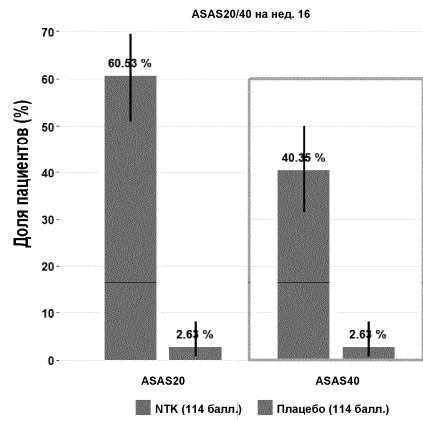
Фиг. 26



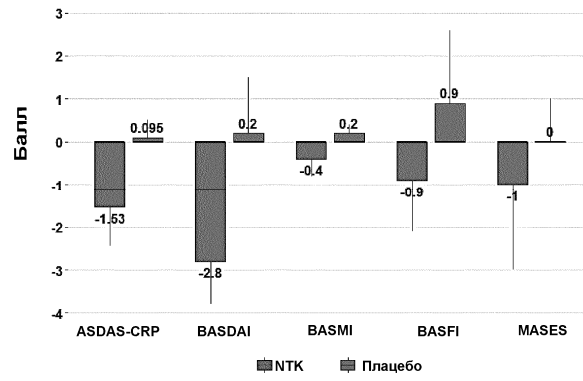
Фиг. 27



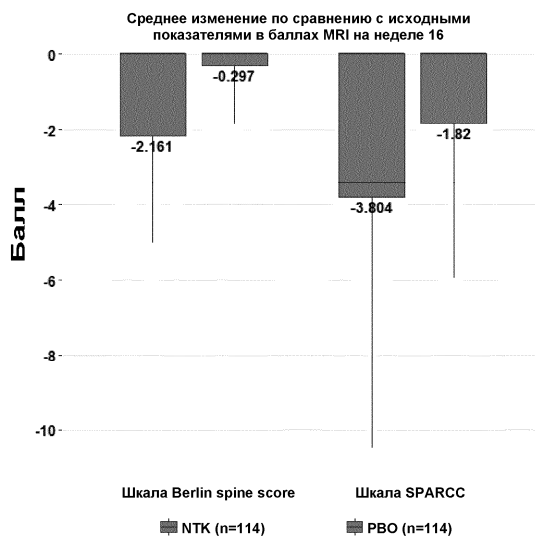
Фиг. 28



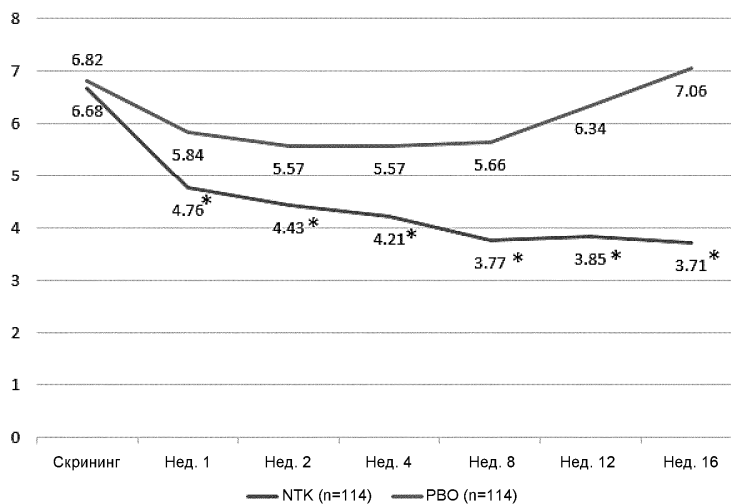
Фиг. 29



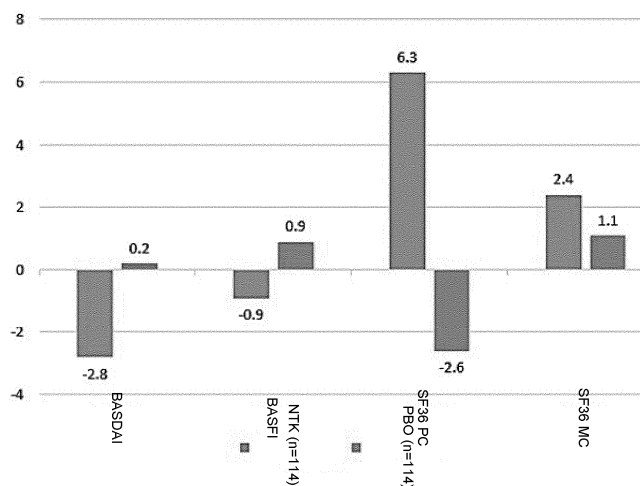
Фиг. 30



Фиг. 31



Фиг. 32



Фиг. 33

