(19)国家知识产权局

(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 115003382 A
(43)申请公布日 2022.09.02

(21)申请号 202080042983.9

(22)申请日 2020.06.11

(30)优先权数据
20305192.5 2020.02.27 EP
62/860,611 2019.06.12 US

(85)PCT国际申请进入国家阶段日
2021.12.10

(86)PCT国际申请的申请数据
PCT/US2020/037325 2020.06.11

(87)PCT国际申请的公布数据
WO2020/252214 EN 2020.12.17

(71)申请人 赛诺菲生物技术公司
地址 法国巴黎
申请人 再生元制药公司

(72)发明人 C-I·陈 W·魏

(74)专利代理机构 北京坤瑞律师事务所 11494
专利代理师 封新琴

(51)Int.Cl.
A61P 19/02(2006.01)
A61K 9/00(2006.01)
A61P 29/00(2006.01)
C07K 16/28(2006.01)
A61K 39/00(2006.01)

权利要求书5页 说明书25页
序列表5页 附图3页

(54)发明名称

用于类风湿性关节炎的皮下托珠单抗的修改剂量

(57)摘要

本公开文本涉及用于治疗受试者的类风湿性关节炎的IL6抗体的剂量修改和选择。

CN 115003382 A

1.一种用于在有需要的受试者中治疗类风湿性关节炎的抗体,其中,

(i)所述受试者先前未曾被施用托珠单抗或已被施用托珠单抗少于三个月,并且未患有贫血;并且

(ii)将所述抗体按以下来施用

a.向所述受试者每周一次皮下施用162mg托珠单抗;或者

b.向所述受试者每4周一次静脉内施用8mg/kg的托珠单抗。

2.一种用于在有需要的受试者中治疗类风湿性关节炎的抗体,其中

(i)所述受试者先前未曾被施用托珠单抗或已被施用托珠单抗少于三个月,并且为18至34岁;并且

(ii)将所述抗体按以下来施用

a.向所述受试者每周一次皮下施用162mg托珠单抗;或者

b.向所述受试者每4周一次静脉内施用8mg/kg的托珠单抗。

3.一种用于在有需要的受试者中治疗类风湿性关节炎的抗体,其中

(i)所述受试者先前未曾被施用托珠单抗或已被施用托珠单抗少于三个月,并且在90天内未曾被施用皮质类固醇;并且

(ii)将所述抗体按以下来施用

a.向所述受试者每周一次皮下施用162mg托珠单抗;或者

b.向所述受试者每4周一次静脉内施用8mg/kg的托珠单抗。

4.一种用于在有需要的受试者中治疗类风湿性关节炎的抗体,其中

(i)所述受试者先前未曾被施用托珠单抗或已被施用托珠单抗少于三个月,并且患有抑郁症;并且

(ii)将所述抗体按以下来施用

a.向所述受试者每周一次皮下施用162mg托珠单抗;或者

b.向所述受试者每4周一次静脉内施用8mg/kg的托珠单抗。

5.根据权利要求1-4中任一项所述的用于所述用途的抗体,其中将所述抗体以162mg托珠单抗每周一次皮下施用于所述受试者。

6.根据权利要求1-5中任一项所述的用于所述用途的抗体,其中将所述抗体以8mg/kg的托珠单抗每4周一次静脉内施用于所述受试者。

7.根据权利要求1-6中任一项所述的用于所述用途的抗体,其中所述受试者患有中度至重度活动性类风湿性关节炎。

8.根据权利要求1-7中任一项所述的用于所述用途的抗体,其中所述受试者未曾被施用萨瑞鲁单抗。

9.根据权利要求1-8中任一项所述的用于所述用途的抗体,其中所述受试者的体重小于100kg。

10.根据权利要求1-9中任一项所述的用于所述用途的抗体,其中所述受试者未患有强直性脊柱炎、克罗恩病、幼年特发性关节炎、银屑病、银屑病关节炎、溃疡性结肠炎、慢性淋巴细胞白血病、非霍奇金淋巴瘤或巨细胞动脉炎。

11.根据权利要求1、2和5-10中任一项所述的用于所述用途的抗体,其中所述受试者未患有贫血,并且为18至34岁。

12.根据权利要求1、3和5-10中任一项所述的用于所述用途的抗体，其中所述受试者未患有贫血，并且在90天内未曾被施用皮质类固醇。

13.根据权利要求1、2和5-10中任一项所述的用于所述用途的抗体，其中所述受试者为18至34岁，并且在90天内未曾被施用皮质类固醇。

14.根据权利要求1-3和5-10中任一项所述的用于所述用途的抗体，其中所述受试者未患有贫血，在90天内未曾被施用皮质类固醇，并且为18至34岁。

15.根据权利要求1和4-10中任一项所述的用于所述用途的抗体，其中所述受试者未患有贫血，并且患有抑郁症。

16.根据权利要求3-10中任一项所述的用于所述用途的抗体，其中所述受试者患有抑郁症，并且在90天内未曾被施用皮质类固醇。

17.根据权利要求2和4-10中任一项所述的用于所述用途的抗体，其中所述受试者为18至34岁，并且患有抑郁症。

18.根据权利要求1、2和4-10中任一项所述的用于所述用途的抗体，其中所述受试者未患有贫血，患有抑郁症，并且为18至34岁。

19.根据权利要求1和4-10中任一项所述的用于所述用途的抗体，其中所述受试者未患有贫血，患有抑郁症，并且在90天内未曾被施用皮质类固醇。

20.根据权利要求1、2和4-10中任一项所述的用于所述用途的抗体，其中所述受试者为18至34岁，患有抑郁症，并且在90天内未曾被施用皮质类固醇。

21.根据权利要求1-20中任一项所述的用于所述用途的抗体，其中所述受试者未患有贫血，在90天内未曾被施用皮质类固醇，为18至34岁，并且患有抑郁症。

22.根据权利要求3、5-10、12、13、14、16和19-20中任一项所述的用于所述用途的抗体，其中所述在90天内是在所述受试者被首次施用托珠单抗的90天内。

23.根据权利要求3、5-10、12、13、14、16和19-22中任一项所述的用于所述用途的抗体，其中所述皮质类固醇是泼尼松。

24.根据权利要求1-23中任一项所述的用于所述用途的抗体，其中在施用托珠单抗的历程中，所述受试者未被施用任何其他DMARD。

25.根据权利要求1-23中任一项所述的抗体，其中所述受试者还被施用一种或多种另外的DMARD连同托珠单抗。

26.根据权利要求25所述的用于所述用途的抗体，其中所述一种或多种另外的DMARD包括甲氨蝶呤。

27.根据权利要求1-26中任一项所述的用于所述用途的抗体，其中所述受试者先前对常规合成DMARD或生物DMARD反应不足。

28.根据权利要求27所述的用于所述用途的抗体，其中所述常规合成DMARD是甲氨蝶呤。

29.根据权利要求27所述的用于所述用途的抗体，其中所述生物DMARD是TNFα抑制剂。

30.根据权利要求29所述的用于所述用途的抗体，其中所述TNFα抑制剂是阿达木单抗。

31.根据权利要求1-30中任一项所述的用于所述用途的抗体，其中所述受试者先前未曾被施用托珠单抗。

32.根据权利要求1-30中任一项所述的用于所述用途的抗体，其中所述受试者已被施

用托珠单抗少于三个月。

33.根据权利要求32所述的用于所述用途的抗体,其中所述受试者已被施用托珠单抗少于两个月。

34.根据权利要求32所述的用于所述用途的抗体,其中所述受试者已被施用托珠单抗少于一个月。

35.根据权利要求1-35中任一项所述的用于所述用途的抗体,其中所述受试者是女性。

36.一种治疗类风湿性关节炎的方法,其包括

(iii)选择先前未曾被施用托珠单抗或已被施用托珠单抗少于三个月并且未患有贫血的受试者;并且

(iv)按以下来施用

c.向所述受试者每周一次施用162mg托珠单抗,其中皮下施用所述托珠单抗;或者

d.向所述受试者每4周一次施用8mg/kg的托珠单抗,其中静脉内施用所述托珠单抗。

37.一种治疗类风湿性关节炎的方法,其包括

(iii)选择先前未曾被施用托珠单抗或已被施用托珠单抗少于三个月并且为18至34岁的受试者;并且

(iv)按以下来施用

c.向所述受试者每周一次施用162mg托珠单抗,其中皮下施用所述托珠单抗;或者

d.向所述受试者每4周一次施用8mg/kg的托珠单抗,其中静脉内施用所述托珠单抗。

38.一种治疗类风湿性关节炎的方法,其包括

(iii)选择先前未曾被施用托珠单抗或已被施用托珠单抗少于三个月并且在90天内未曾被施用皮质类固醇的受试者;并且

(iv)按以下来施用

c.向所述受试者每周一次施用162mg托珠单抗,其中皮下施用所述托珠单抗;或者

d.向所述受试者每4周一次施用8mg/kg的托珠单抗,其中静脉内施用所述托珠单抗。

39.一种治疗类风湿性关节炎的方法,其包括

(iii)选择先前未曾被施用托珠单抗或已被施用托珠单抗少于三个月并且患有抑郁症的受试者;并且

(iv)按以下来施用

c.向所述受试者每周一次施用162mg托珠单抗,其中皮下施用所述托珠单抗;或者

d.向所述受试者每4周一次施用8mg/kg的托珠单抗,其中静脉内施用所述托珠单抗。

40.根据权利要求36-39中任一项所述的方法,其中步骤(ii)包括向所述受试者每周一次施用162mg托珠单抗,其中皮下施用所述托珠单抗。

41.根据权利要求36-40中任一项所述的方法,其中步骤(ii)包括向所述受试者每4周一次施用8mg/kg的托珠单抗,其中静脉内施用所述托珠单抗。

42.根据权利要求36-41中任一项所述的方法,其中所述受试者患有中度至重度活动性类风湿性关节炎。

43.根据权利要求36-42中任一项所述的方法,其中所述受试者未曾被施用萨瑞鲁单抗。

44.根据权利要求36-43中任一项所述的方法,其中所述受试者的体重小于100kg。

45.根据权利要求36-44中任一项所述的方法，其中所述受试者未患有强直性脊柱炎、克罗恩病、幼年特发性关节炎、银屑病、银屑病关节炎、溃疡性结肠炎、慢性淋巴细胞白血病、非霍奇金淋巴瘤或巨细胞动脉炎。

46.根据权利要求36、37和40-45中任一项所述的方法，其中如果所述受试者未患有贫血，并且为18至34岁，则选择所述受试者。

47.根据权利要求36、38和40-45中任一项所述的方法，其中如果所述受试者未患有贫血，并且在90天内未曾被施用皮质类固醇，则选择所述受试者。

48.根据权利要求36、37和40-45中任一项所述的方法，其中如果所述受试者为18至34岁，并且在90天内未曾被施用皮质类固醇，则选择所述受试者。

49.根据权利要求36、37和39-45中任一项所述的方法，其中如果所述受试者未患有贫血，在90天内未曾被施用皮质类固醇，并且为18至34岁，则选择所述受试者。

50.根据权利要求36和39-45中任一项所述的方法，其中如果所述受试者未患有贫血，并且患有抑郁症，则选择所述受试者。

51.根据权利要求38-45中任一项所述的方法，其中如果所述受试者患有抑郁症，并且在90天内未曾被施用皮质类固醇，则选择所述受试者。

52.根据权利要求37和39-45中任一项所述的方法，其中如果所述受试者为18至34岁，并且患有抑郁症，则选择所述受试者。

53.根据权利要求36、37和39-45中任一项所述的方法，其中如果所述受试者未患有贫血，患有抑郁症，并且为18至34岁，则选择所述受试者。

54.根据权利要求36和39-45中任一项所述的方法，其中如果所述受试者未患有贫血，患有抑郁症，并且在90天内未曾被施用皮质类固醇，则选择所述受试者。

55.根据权利要求36、37和39-45中任一项所述的方法，其中如果所述受试者为18至34岁，患有抑郁症，并且在90天内未曾被施用皮质类固醇，则选择所述受试者。

56.根据权利要求36-55中任一项所述的方法，其中如果所述受试者未患有贫血，在90天内未曾被施用皮质类固醇，为18至34岁，并且患有抑郁症，则选择所述受试者。

57.根据权利要求38、40-45、47、48、49、51和54-55中任一项所述的方法，其中所述在90天内是在所述受试者被首次施用托珠单抗的90天内。

58.根据权利要求38、40-45、47、48、49、51和54-55中任一项所述的方法，其中所述在90天内是所述选择的90天内。

59.根据权利要求38、40-45、47、48、49、51和54-55中任一项所述的方法，其中所述皮质类固醇是泼尼松。

60.根据权利要求36-59中任一项所述的方法，其中在施用托珠单抗的历程中，所述受试者未被施用任何其他DMARD。

61.根据权利要求36-59中任一项所述的方法，其中所述受试者还被施用一种或多种另外的DMARD连同托珠单抗。

62.根据权利要求61所述的方法，其中所述一种或多种另外的DMARD包括甲氨蝶呤。

63.根据权利要求36-62中任一项所述的方法，其中所述受试者先前对常规合成DMARD或生物DMARD反应不足。

64.根据权利要求63所述的方法，其中所述常规合成DMARD是甲氨蝶呤。

65.根据权利要求63所述的方法,其中所述生物DMARD是TNFα抑制剂。

66.权利要求65的方法,其中所述TNFα抑制剂是阿达木单抗。

67.根据权利要求36-66中任一项所述的方法,其中所述受试者先前未曾被施用托珠单抗。

68.根据权利要求36-66中任一项所述的方法,其中所述受试者已被施用托珠单抗少于三个月。

69.根据权利要求66所述的方法,其中所述受试者已被施用托珠单抗少于两个月。

70.根据权利要求66所述的方法,其中所述受试者已被施用托珠单抗少于一个月。

71.根据权利要求36-70中任一项所述的方法,其中所述受试者是女性。

用于类风湿性关节炎的皮下托珠单抗的修改剂量

[0001] 相关申请的交叉引用

[0002] 本申请要求于2019年6月12日提交的美国临时申请号62/860,611和2020年2月27日提交的E.P.申请20305192.5的权益,将其全部公开内容通过引用特此并入本文。

[0003] 序列表

[0004] 本申请含有已经以ASCII格式电子提交并且通过引用以其整体特此并入的序列表。2020年6月11日创建的所述ASCII副本被命名为706369_Sequence_Listing.txt并且大小为11k字节。

背景技术

[0005] 类风湿性关节炎(RA)的管理主要基于使用改善疾病抗风湿药物(DMARD)。目前的指南推荐常规合成DMARD(csDMARD)作为一线治疗,目的是实现疾病缓解或减少疾病活动。尽管csDMARD构成RA护理的基础,但仍有一部分中度至重度RA患者对csDMARD没有反应。在此类情况下,指南推荐启动生物DMARD(bDMARD)与csDMARD的组合。

[0006] 多种bDMARD可用于治疗RA。托珠单抗(TCZ)是一种人源化抗白细胞介素-6(IL-6)受体单克隆抗体,可与膜结合和可溶性IL-6受体结合,从而抑制IL-6信号传导。TCZ被指示用于单一疗法或与csDMARD组合用于治疗曾对≥1种DMARD的反应不足的中度至重度活动性RA患者。

发明内容

[0007] 本文提供的各个方面呈现了使用与IL-6受体特异性结合的抗体治疗类风湿性关节炎(RA)的方法,所述抗体包含SEQ ID NO:2的重链可变区序列和SEQ ID NO:1的轻链可变区序列。

[0008] 在各种实施方案中,所述抗体包含重链可变区(VH)和轻链可变区(VL),其中VH包含在SEQ ID NO:1序列中发现的三个互补决定区(CDR),并且其中VL包含在SEQ ID NO:2序列中发现的三个CDR。在各种实施方案中,抗IL-6R抗体或其抗原结合片段包含三个HCDR(即HCDR1、HCDR2和HCDR3)和三个LCDR(即LCDR1、LCDR2和LCDR3),其中HCDR1包含SEQ ID NO:6的氨基酸序列;HCDR2包含SEQ ID NO:7的氨基酸序列;HCDR3包含SEQ ID NO:8的氨基酸序列;LCDR1包含SEQ ID NO:3的氨基酸序列;LCDR2包含SEQ ID NO:4的氨基酸序列;并且LCDR3包含SEQ ID NO:5的氨基酸序列。

[0009] 在各种实施方案中,所述抗体是托珠单抗。

[0010] 在各种实施方案中,本公开文本呈现了向有需要的受试者施用如上所述的IL-6受体抗体(例如托珠单抗)的方法,所述方法包括选择先前未曾被施用所述IL-6受体抗体或已被施用所述IL-6受体抗体少于三个月并且未患有贫血的受试者;并且向所述受试者每周一次施用162mg所述IL-6受体抗体,其中皮下施用所述IL-6受体抗体;或者向所述受试者每4周一次施用8mg/kg的所述IL-6受体抗体,其中静脉内施用所述IL-6受体抗体。

[0011] 在各种实施方案中,本公开文本呈现了一种在有需要的受试者中治疗类风湿性关

节炎的方法，所述方法包括选择先前未曾被施用所述IL-6受体抗体或已被施用所述IL-6受体抗体少于三个月并且为18至34岁的受试者；并且按以下来施用：(a)向所述受试者每周一次施用162mg所述IL-6受体抗体，其中皮下施用所述IL-6受体抗体；或者(b)向所述受试者每4周一次施用8mg/kg的所述IL-6受体抗体，其中静脉内施用所述IL-6受体抗体。

[0012] 在各种实施方案中，本公开文本呈现了一种在有需要的受试者中治疗类风湿性关节炎的方法，所述方法包括选择先前未曾被施用所述IL-6受体抗体或已被施用所述IL-6受体抗体少于三个月并且在90天内未曾被施用皮质类固醇的受试者；并且按以下来施用：(a)向所述受试者每周一次施用162mg所述IL-6受体抗体，其中皮下施用所述抗体；或者(b)向所述受试者每4周一次施用8mg/kg的所述IL-6受体抗体，其中静脉内施用所述抗体。

[0013] 在各种实施方案中，本公开文本呈现了一种在有需要的受试者中治疗类风湿性关节炎的方法，所述方法包括选择先前未曾被施用所述IL-6受体抗体或已被施用所述IL-6受体抗体少于三个月并且患有抑郁症的受试者；并且按以下来施用：(a)向所述受试者每周一次施用162mg所述IL-6受体抗体，其中皮下施用所述IL-6受体抗体；或者(b)向所述受试者每4周一次施用8mg/kg的所述IL-6受体抗体，其中静脉内施用所述IL-6受体抗体。

[0014] 在各种实施方案中，所述方法包括向所述受试者每周一次皮下施用162mg所述IL-6受体抗体。在各种实施方案中，所述方法包括向所述受试者每4周一次静脉内施用8mg/kg的所述IL-6受体抗体。

[0015] 在各种实施方案中，所述受试者患有中度至重度活动性类风湿性关节炎。在各种实施方案中，所述受试者未曾被施用萨瑞鲁单抗。在各种实施方案中，所述受试者的体重小于100kg。在各种实施方案中，所述受试者未患有强直性脊柱炎、克罗恩病、幼年特发性关节炎、银屑病、银屑病关节炎、溃疡性结肠炎、慢性淋巴细胞白血病、非霍奇金淋巴瘤或巨细胞动脉炎。

[0016] 在一些实施方案中，如果所述受试者未患有贫血，并且为18至34岁，则选择所述受试者。在一些实施方案中，如果所述受试者未患有贫血，并且在90天内未曾被施用皮质类固醇，则选择所述受试者。在各种实施方案中，如果所述受试者为18至34岁，并且在90天内未曾被施用皮质类固醇，则选择所述受试者。在各种实施方案中，如果所述受试者未患有贫血，在90天内未曾被施用皮质类固醇，并且为18至34岁，则选择所述受试者。在各种实施方案中，如果所述受试者未患有贫血，并且患有抑郁症，则选择所述受试者。

[0017] 在各种实施方案中，如果所述受试者患有抑郁症，并且在90天内未曾被施用皮质类固醇，则选择所述受试者。在一些实施方案中，如果所述受试者为18至34岁，并且患有抑郁症，则选择所述受试者。在一些实施方案中，如果所述受试者未患有贫血，患有抑郁症，并且为18至34岁，则选择所述受试者。在各种实施方案中，如果所述受试者未患有贫血，患有抑郁症，并且在90天内未曾被施用皮质类固醇，则选择所述受试者。在各种实施方案中，如果所述受试者为18至34岁，患有抑郁症，并且在90天内未曾被施用皮质类固醇，则选择所述受试者。在各种实施方案中，如果所述受试者未患有贫血，在90天内未曾被施用皮质类固醇，为18至34岁，并且患有抑郁症，则选择所述受试者。

[0018] 在各种实施方案中，所述受试者在90天内是在所述受试者被首次施用所述IL-6受体抗体的90天内。在各种实施方案中，所述受试者在90天内是在所述选择的90天内。在各种实施方案中，所述皮质类固醇是泼尼松。

[0019] 在各种实施方案中,在施用所述IL-6受体抗体的历程中,所述受试者未被施用任何其他DMARD。在各种实施方案中,其中所述受试者被施用一种或多种另外的DMARD连同所述IL-6受体抗体。在各种实施方案中,所述一种或多种另外的DMARD包括甲氨蝶呤。在各种实施方案中,所述受试者先前对常规合成DMARD或生物DMARD反应不足。在各种实施方案中,其中所述常规合成DMARD是甲氨蝶呤。在一些实施方案中,所述生物DMARD是TNFα抑制剂。在各种实施方案中,所述TNFα抑制剂是阿达木单抗。

[0020] 在各种实施方案中,所述受试者先前未曾被施用所述IL-6受体抗体。在各种实施方案中,所述受试者已被施用所述IL-6受体抗体少于三个月。在各种实施方案中,所述受试者已被施用所述IL-6受体抗体少于两个月。在各种实施方案中,所述受试者已被施用所述IL-6受体抗体少于一个月。

[0021] 在各种实施方案中,所述受试者是女性。

[0022] 在各种实施方案中,所述IL-6受体抗体是托珠单抗

附图说明

[0023] 图1示出Truven MarketScan和Optum Clinformatics患者的脱失流程图(Attrition Flow Chart)。

[0024] 图2A示出Truven患者中SC TCZ的首次剂量升高时间的卡普兰-迈耶(Kaplan-Meier)分析。图2B示出对Optum患者的相同分析。

具体实施方式

[0025] 可以将TCZ皮下(SC)或静脉内(IV)输注施用。美国处方信息根据患者接受IV还是SC注射TCZ推荐不同的给药方案。IV施用的推荐给药方案是每4周4mg/kg,随后根据临床反应增加至每4周8mg/kg。SC施用的推荐给药方案因患者体重而异。对于体重<100kg的患者,将TCZ每2周(Q2W)以162mg施用,而对于体重≥100kg的患者,将TCZ每周(QW)以162mg施用。根据患者的临床反应和医生的判断,从较低剂量162mg Q2W开始的患者可能会逐渐上调至SC TCZ 162mg QW,并且美国指南推荐应在考虑疗法剂量递增之前给予治疗剂至少3个月。

[0026] 尽管医生可以根据临床反应调整IV和SC TCZ的剂量,但证明接受SC TCZ的患者中的实际剂量修改的真实世界数据很少。

[0027] 本公开文本提供的数据显示某些受试者群体在接受托珠单抗(TCZ)治疗时更可能需要剂量递增。在各种实施方案中,这些受试者群体来自类风湿性关节炎(RA)。在各种实施方案中,女性、未患有贫血、为18至34岁、在90天内未曾被施用皮质类固醇和/或患有抑郁症的RA受试者以较高剂量的TCZ开始治疗,而不是接受较低剂量、然后递增。在各种实施方案中,通过在开始TCZ疗法的3个月内施用递增剂量的TCZ来治疗女性、未患有贫血、为18至34岁、在90天内未曾被施用皮质类固醇和/或患有抑郁症的RA受试者。

[0028] 在各种实施方案中,TCZ的非递增剂量为每四周一次静脉内(IV)施用的小于8mg/kg。

[0029] 在各种实施方案中,TCZ的非递增剂量为每两周一次皮下(SC)施用的小于162mg。在各种实施方案中,TCZ的非递增剂量为每四周一次IV施用的4mg/kg。在各种实施方案中,TCZ的非递增剂量为每两周一次SC施用的162mg。

[0030] 在各种实施方案中,TCZ的递增剂量为每四周一次静脉内(IV)施用的至少8mg/kg。

[0031] 在各种实施方案中,TCZ的递增剂量为每两周一次SC施用的至少162mg。在各种实施方案中,TCZ的递增剂量为每四周一次IV施用的8mg/kg。在各种实施方案中,TCZ的递增剂量为每周一次SC施用的162mg。

[0032] 如在本文的权利要求、发明内容和具体实施方式中所用,术语"约"在定量术语中是指它所修饰的值的加或减10%(如果所述值不可再分,如分子或核苷酸的数目,则上舍入到最接近的整数)。例如,短语"约100mg"将涵盖90mg至110mg,包含端值;短语"约2500mg"将涵盖2250mg至2750mg。当应用于百分比时,术语"约"是指相对于所述百分比的加或减10%。例如,短语"约20%"将涵盖18%-22%,并且"约80%"将涵盖72%-88%,包含端值。此外,在本文中结合定量术语使用"约"的情况下,应理解,除将值加或减10%以外,也涵盖和描述了定量术语的精确值。例如,术语"约23%"明确地考虑、描述并包括精确的23%。

[0033] 应注意,术语"一个/一种(a)"或"一个/一种(an)"实体是指一个/一种或多个/多种所述实体;例如,"一种症状"应理解为代表一种或多种症状。因此,术语"一个/一种(a)"(或"一个/一种(an)")、"一个/一种或多个/多种"和"至少一个/至少一种"在本文中可以互换使用。

[0034] 此外,本文使用的"和/或"被视为两个指定特征或组分中的每一个与或不与其他特征或组分的特定公开。因此,如在本文中以短语如"A和/或B"使用的术语"和/或"旨在包括"A和B"、"A或B"、"A"(单独)和"B"(单独)。同样地,如以短语如"A、B和/或C"使用的术语"和/或"旨在涵盖以下方面中的每一个:A、B和C;A、B或C;A或C;A或B;B或C;A和C;A和B;B和C;A(单独);B(单独);以及C(单独)。

[0035] 应理解,无论在本文中将多方面用语言"包含"来描述的情况如何,还提供以"由……组成"和/或"基本上由……组成"措辞描述的其他类似方面。

[0036] 抗体

[0037] 本公开文本包括如下方法,所述方法包括向受试者施用特异性结合hIL-6R的抗体或其抗原结合片段。如本文所用,术语"hIL-6R"意指特异性结合人白细胞介素6(IL-6)的人细胞因子受体。在某些实施方案中,向患者施用的抗体特异性结合hIL-6R的细胞外结构域。

[0038] 如本文所用,术语"抗体"是指包含通过二硫键相互连接的四条多肽链即两条重(H)链和两条轻(L)链的免疫球蛋白分子,以及其多聚体(例如,IgM)。每条重链包含重链可变区(本文缩写为HCVR或VH)和重链恒定区。所述重链恒定区包含三个结构域,CH1、CH2和CH3。每条轻链包含轻链可变区(本文缩写为LCVR或VL)和轻链恒定区。所述轻链恒定区包含一个结构域(CL1)。VH和VL区可以进一步细分为具有高变性的区域,称为互补决定区(CDR),其间穿插有更保守的区域,称为框架区(FR)。每个VH和VL由三个CDR和四个FR构成,按照以下顺序从氨基末端到羧基末端排列:FR1、CDR1、FR2、CDR2、FR3、CDR3、FR4。在一些实施方案中,抗体(或其抗原结合部分)的FR可以与人种系序列相同,或者可以是天然的或人工修饰的。可以基于两个或更多个CDR的并排分析来定义氨基酸共有序列。

[0039] 如本文所用,术语"抗体"还包括完整抗体分子的抗原结合片段。如本文所用,术语抗体的"抗原结合部分"、抗体的"抗原结合片段"等包括特异性结合抗原以形成复合物的任何天然存在的、可酶促获得的、合成的或基因工程化的多肽或糖蛋白。抗体的抗原结合片段可以使用任何合适的标准技术,如蛋白水解消化或涉及操纵和表达编码抗体可变结构域和

任选恒定结构域的DNA的重组基因工程技术，例如从完整抗体分子衍生。这种DNA是已知的和/或容易从例如商业来源、DNA文库(包括例如噬菌体-抗体文库)获得，或可以合成。DNA可以按化学方式或通过使用分子生物学技术进行测序和操纵，例如，以将一个或多个可变结构域和/或恒定结构域排列成合适的构型，或引入密码子，产生半胱氨酸残基，修饰、添加氨基酸或使之缺失等。

[0040] 抗原结合片段的非限制性例子包括：(i)Fab片段；(ii)F(ab')2片段；(iii)Fd片段；(iv)Fv片段；(v)单链Fv(scFv)分子；(vi)dAb片段；和(vii)由模拟抗体高变区的氨基酸残基组成的最小识别单位(例如，分离的互补决定区(CDR)，如CDR3肽)，或受限FR3-CDR3-FR4肽。其他工程化分子，如结构域特异性抗体、单结构域抗体、结构域缺失抗体、嵌合抗体、CDR嫁接抗体、双抗体、三抗体、四抗体、微型抗体、纳米抗体(例如单价纳米抗体和二价纳米抗体)、小的模块化免疫药物(SMIP)和鲨鱼可变IgNAR结构域也涵盖在如本文所用的表述“抗原结合片段”内。

[0041] 抗体的抗原结合片段通常将包含至少一个可变结构域。可变结构域可以具有任何大小或氨基酸组成，并且通常包含至少一个与一个或多个框架序列相邻或同在框内的CDR。在其中VH结构域与VL结构域相缔合的抗原结合片段中，VH结构域和VL结构域可以按任何适合的排列相对彼此定位。例如，可变区可以是二聚体并含有VH-VH、VH-VL或VL-VL二聚体。可替代地，抗体的抗原结合片段可以含有单体VH或VL结构域。

[0042] 在某些实施方案中，抗体的抗原结合片段可以含有与至少一个恒定结构域共价连接的至少一个可变结构域。可以在抗体的抗原结合片段内发现的可变结构域和恒定结构域的非限制性示例性构型包括：(i)VH-CH1；(ii)VH-CH2；(iii)VH-CH3；(iv)VH-CH1-CH2；(v)VH-CH1-CH2-CH3；(vi)VH-CH2-CH3；(vii)VH-CL；(viii)VL-CH1；(ix)VL-CH2；(x)VL-CH3；(xi)VL-CH1-CH2；(xii)VL-CH1-CH2-CH3；(xiii)VL-CH2-CH3；和(xiv)VL-CL。在可变结构域和恒定结构域的任何构型中，包括上文列出的任何示例性构型，可变结构域和恒定结构域可以彼此直接连接或可以通过完整或部分铰链或接头区连接。在各种实施方案中，铰链区可以由至少2个(例如，5、10、15、20、40、60或更多个)氨基酸组成，其导致单个多肽分子中相邻可变结构域和/或恒定结构域之间的柔性或半柔性连接。此外，在各种实施方案中，抗体的抗原结合片段可以包含上文列出的任何可变结构域和恒定结构域构型的同型二聚体或异型二聚体(或其他多聚体)，彼此非共价缔合和/或与一个或多个单体VH或VL结构域非共价缔合(例如，通过一个或多个二硫键)。

[0043] 在某些实施方案中，用于本文公开的方法中的抗体或抗体片段可以是单特异性抗体。在某些实施方案中，用于本文公开的方法中的抗体或抗体片段可以是多特异性抗体，其可以对一种靶多肽的不同表位具有特异性，或者可以含有对多于一种靶多肽的表位具有特异性的抗原结合结构域。可以用于某些实施方案情形中的示例性双特异性抗体形式涉及使用第一免疫球蛋白(Ig)CH3结构域和第二Ig CH3结构域，其中所述第一Ig CH3结构域和所述第二Ig CH3结构域彼此相差至少一个氨基酸，并且其中与缺乏所述氨基酸差异的双特异性抗体相比，至少一个氨基酸差异降低了所述双特异性抗体与蛋白A的结合。在各种实施方案中，所述第一Ig CH3结构域结合蛋白A并且所述第二Ig CH3结构域含有减少或消除蛋白A结合的突变，如H95R修饰(根据IMGT外显子编号；根据EU编号为H435R)。所述第二CH3还可以包含Y96F修饰(根据IMGT；根据EU为Y436F)。在IgG1抗体的情况下，可以在所述第二CH3中发

现的其他修饰包括:D16E、L18M、N44S、K52N、V57M和V82I(根据IMGT;根据EU为D356E、L358M、N384S、K392N、V397M和V422I);在IgG2抗体的情况下,则为N44S、K52N和V82I(根据IMGT;根据EU为N384S、K392N和V422I);并且在IgG4抗体的情况下,则为Q15R、N44S、K52N、V57M、R69K、E79Q和V82I(根据IMGT;根据EU为Q355R、N384S、K392N、V397M、R409K、E419Q和V422I)。在某些实施方案的范围内考虑了上述双特异性抗体形式的变化。在各种实施方案中,任何多特异性抗体形式,包括本文公开的示例性双特异性抗体形式,可以使用本领域中可利用的常规技术来改编,使其适用于抗IL-6R抗体的抗原结合片段情形。

[0044] 如与对应种系序列相比,本文公开的全人抗IL-6R抗体可以包含重链和轻链可变结构域的框架和/或CDR区中的一个或多个氨基酸取代、插入和/或缺失。通过将本文公开的氨基酸序列与可从例如公共抗体序列数据库获得的种系序列相比较,可以容易地确定此类突变。本公开文本包括源自本文公开的任何氨基酸序列的抗体及其抗原结合片段,其中一个或多个框架和/或CDR区内的一个或多个氨基酸回复突变至一个或多个对应种系残基或者一个或多个对应种系残基的保守氨基酸取代(天然或非天然)(此类序列变化在本文中称为"种系回复突变")。本领域普通技术人员可以容易地从本文公开的重链和轻链可变区序列开始产生包括一个或多个单独种系回复突变或其组合的许多抗体和抗原结合片段。在某些实施方案中,VH和/或VL结构域内的所有框架残基和/或CDR残基回复突变到种系序列。在各种实施方案中,仅将某些残基回复突变到种系序列,例如,仅在FR1的前8个氨基酸内或在FR4的最后8个氨基酸内发现的突变残基,或仅在CDR1、CDR2或CDR3内发现的突变残基。此外,本文包括如下抗体,所述抗体可以含有框架和/或CDR区内的两个或更多个种系回复突变的任何组合,即,其中某些单独残基回复突变到种系序列,同时保留不同于种系序列的某些其他残基。一旦获得,则可以容易地测试含有一个或多个种系回复突变的抗体和抗原结合片段的一种或多种所期望特性,如改善的结合特异性、增加的结合亲和力、改善或增强的拮抗或激动生物学特性(视情况而定)、降低的免疫原性等。以这种一般方式获得的抗体和抗原结合片段涵盖在本公开文本内。

[0045] 抗体的恒定区在抗体固定补体和介导细胞依赖性细胞毒性的能力上是重要的。因此,可以基于对于抗体来说介导细胞毒性是否是理想的来选择抗体的同种型。

[0046] 如本文所用,术语"人抗体"旨在包括具有源自人种系免疫球蛋白序列的可变区和恒定区的抗体。尽管如此,在各种实施方案中,本公开文本中表征的人抗体(例如在CDR中,并且在一些实施方案中是在CDR3中)可以包括不由人种系免疫球蛋白序列编码的氨基酸残基(例如,通过体外随机或位点特异性诱变或通过体内体细胞突变引入的突变)。然而,如本文所用,术语"人抗体"不旨在包括其中源自另一种哺乳动物物种(如小鼠)的种系的CDR序列已经被移植到人框架序列上的抗体。

[0047] 如本文所用,术语"重组人抗体"旨在包括通过重组方式制备、表达、产生或分离的所有人抗体,如使用转染到宿主细胞中的重组表达载体表达的抗体(下文进一步描述),从重组的组合人抗体文库(下文进一步描述)分离的抗体,从对于人免疫球蛋白基因为转基因的动物(例如小鼠)分离的抗体(参见例如,Taylor等人(1992)Nucl.Acids Res.20:6287-6295,将其通过引用以其整体并入本文),或通过涉及将人免疫球蛋白基因序列剪接到其他DNA序列的任何其他方式制备、表达、产生或分离的抗体。此类重组人抗体具有源自人种系免疫球蛋白序列的可变区和恒定区。然而,在某些实施方案中,对此类重组人抗体进行体外

诱变(或者,当使用对于人Ig序列为转基因的动物时,进行体内体细胞诱变),从而尽管重组抗体的VH和VL区的氨基酸序列源自人种系VH和VL序列且与其相关,但是重组抗体的VH和VL区的氨基酸序列为可能不是天然存在于体内人抗体种系库内的序列。

[0048] 人抗体可以以两种与铰链异质性相关的形式存在。在一个实施方案中,免疫球蛋白分子包含大约150-160kDa的稳定四链构建体,其中二聚体通过链间重链二硫键保持在一起。在另一个实施方案中,二聚体不经由链间二硫键连接,并且形成约75-80kDa的分子,其由共价偶联的轻链和重链(半抗体)构成。这些实施方案/形式极难以分离,即使在亲和纯化后也是如此。

[0049] 在各完整IgG同种型中第二种形式出现的频率是归因于但不限于与抗体的铰链区同种型相关的结构差异。人IgG4铰链的铰链区中的单个氨基酸取代可以将第二种形式的出现率(Angal等人,(1993)Molecular Immunology 30:105,将其通过引用以其整体并入)显著降低至通常使用人IgG1铰链观察到的水平。在各种实施方案中,本公开文本涵盖在铰链区、CH2区或CH3区中具有一个或多个突变的抗体,所述突变例如在制造上可能是期望的,以改善所期望抗体形式的产率。

[0050] 如本文所用,“分离的抗体”意指已被鉴定并从它的天然环境的至少一种组分分离和/或回收的抗体。例如,已从生物体的至少一种组分或从其中天然存在或天然产生抗体的组织或细胞中分离或除去的抗体是“分离的抗体”。在各种实施方案中,分离的抗体还包括重组细胞内的原位抗体。在各种实施方案中,分离的抗体是已经受至少一个纯化或分离步骤的抗体。在各种实施方案中,分离的抗体可以基本上不含其他细胞材料和/或化学品。

[0051] 术语“特异性结合”等意指抗体或其抗原结合片段与抗原形成在生理条件下相对稳定的复合物。用于确定抗体是否特异性结合抗原的方法是本领域熟知的,并且包括例如平衡透析、表面等离子体共振等。例如,如本文所用,“特异性结合”IL-6R的抗体包括以如下KD(如在表面等离子体共振测定中所测量)结合IL-6R(例如,人IL-6R)的抗体或其部分:小于约1000nM、小于约500nM、小于约300nM、小于约200nM、小于约100nM、小于约90nM、小于约80nM、小于约70nM、小于约60nM、小于约50nM、小于约40nM、小于约30nM、小于约20nM、小于约10nM、小于约5nM、小于约4nM、小于约3nM、小于约2nM、小于约1nM或约0.5nM。在一些实施方案中,所述抗体以约0.1nM至约1000nM或约1nM至约100nM的KD结合IL-6R(例如,人IL-6Rα)。在一些实施方案中,所述抗体以约1pM至约100pM或约40pM至约60pM的KD结合IL-6R(例如,人IL-6Rα)。特异性结合还可以表征为解离常数为至少约$1x10^{-6}$M或更小。在各种实施方案中,解离常数为至少约$1x10^{-7}$M、$1x10^{-8}$M或$1x10^{-9}$M。然而,特异性结合人IL-6R的分离的抗体可以具有与其他抗原如来自其他(非人)物种的IL-6R分子的交叉反应性。

[0052] 如本文所用,术语“表面等离子体共振”是指一种光学现象,它允许通过例如使用BIACORE系统(Biacore Life Sciences division of GE Healthcare,皮斯卡塔韦,新泽西州)检测生物传感器矩阵内蛋白质浓度的改变来分析实时相互作用。

[0053] 如本文所用,术语“KD”旨在是指抗体-抗原相互作用的平衡解离常数。

[0054] 术语“表位”是指与抗体分子可变区中称为互补位(paratope)的特异性抗原结合位点相互作用的抗原决定簇。单一抗原可以具有多于一个表位。因此,不同的抗体可以与抗原上的不同区域结合,并且可以具有不同的生物学效应。表位可以是构象的或线性的。通过来自线性多肽链的不同区段的空间并列氨基酸产生构象表位。线性表位是由多肽链中相邻

的氨基酸残基产生的表位。在某些情况下，表位可包括抗原上的糖、磷酰基或磺酰基的部分。

[0055] 在各种实施方案中，与衍生所述抗体的对应种系序列相比，可用于本文所述方法的抗IL-6R抗体可以在重链和轻链可变结构域的框架和/或CDR区中包含一个或多个氨基酸取代、插入和/或缺失。通过将本文公开的氨基酸序列与可从例如公共抗体序列数据库获得的种系序列相比较，可以容易地确定此类突变。在各种实施方案中，本公开文本包括涉及使用抗体及其抗原结合片段的方法，所述抗体及其抗原结合片段源自本文公开的任何氨基酸序列，其中一个或多个框架和/或CDR区内的一个或多个氨基酸突变为衍生所述抗体的种系序列的一个或多个对应残基，或另一个人种系序列的一个或多个对应残基，或所述一个或多个对应种系残基的保守氨基酸取代(此类序列变化在本文中统称为“种系突变”)。可以构建许多抗体和抗原结合片段，其包含一个或多个单独种系突变或其组合。在某些实施方案中，VH和/或VL结构域内的所有框架残基和/或CDR残基回复突变到衍生所述抗体的原始种系序列中发现的残基。在各种实施方案中，仅将某些残基回复突变到原始种系序列，例如，仅在FR1的前8个氨基酸内或在FR4的最后8个氨基酸内发现的突变残基，或仅在CDR1、CDR2或CDR3内发现的突变残基。在各种实施方案中，一个或多个框架和/或CDR残基中的一个或多个突变为不同种系序列(即，与最初衍生所述抗体的种系序列不同的种系序列)的一个或多个对应残基。此外，抗体可以含有所述框架和/或CDR区内的两个或更多个种系突变的任何组合，例如，其中某些单独残基突变为某一种系序列的对应残基，同时保留不同于原始种系序列的某些其他残基或使之突变为不同种系序列的对应残基。一旦获得，则可以容易地测试含有一个或多个种系突变的抗体和抗原结合片段的一种或多种所期望特性，如改善的结合特异性、增加的结合亲和力、改善或增强的拮抗或激动生物学特性(视情况而定)、降低的免疫原性等。以这种一般方式获得的抗体和抗原结合片段的用途涵盖在本公开文本内。

[0056] 本公开文本还包括涉及使用抗IL-6R抗体的方法，所述抗IL-6R抗体包含具有一个或多个保守取代的本文公开的任何HCVR、LCVR和/或CDR氨基酸序列的变体。例如，本公开文本包括使用具有HCVR、LCVR和/或CDR氨基酸序列的抗IL-6R抗体，其具有例如相对于本文公开的任何HCVR、LCVR和/或CDR氨基酸序列的10个或更少、8个或更少、6个或更少、4个或更少等保守氨基酸取代。

[0057] 根据本公开文本，在各种实施方案中，抗IL-6R抗体或其抗原结合片段包含重链可变区(HCVR)、轻链可变区(LCVR)和/或互补决定区(CDR)，所述HCVR、LCVR和/或CDR包含美国专利号7,521,052(将其通过引用以其整体并入本文)中所述的抗IL-6R抗体的任何氨基酸序列。产生TCZ的杂交瘤细胞系已根据布达佩斯条约于1989年7月12日作为FERM BP-2998在国际上保藏于国际专利生物保藏中心(AIST Tsukuba Central 6,1-1,Higashi 1-chome,Tsukuba-shi,Ibaraki Pref.)。在某些实施方案中，抗IL-6R抗体或其抗原结合片段包含含有SEQ ID NO:2的氨基酸序列的HCVR的重链互补决定区(HCDR)和或轻链互补决定区(LCDR)，和含有SEQ ID NO:1的氨基酸序列的LCVR的轻链互补决定区(LCDR)。根据某些实施方案，抗IL-6R抗体或其抗原结合片段包含三个HCDR(即HCDR1、HCDR2和HCDR3)和三个LCDR(即LCDR1、LCDR2和LCDR3)，其中HCDR1包含SEQ ID NO:6的氨基酸序列；HCDR2包含SEQ ID NO:7的氨基酸序列；HCDR3包含SEQ ID NO:8的氨基酸序列；LCDR1包含SEQ ID NO:3的氨基酸序列；LCDR2包含SEQ ID NO:4的氨基酸序列；并且LCDR3包含SEQ ID NO:5的氨基酸序列。

在各种实施方案中,抗IL-6R抗体或其抗原结合片段包含含有SEQ ID NO:2的氨基酸序列的重链和含有SEQ ID NO:1的氨基酸序列的轻链。

[0058] 在另一个实施方案中,抗IL-6R抗体或其抗原结合片段包含含有TCZ重链氨基酸序列的重链和含有TCZ轻链氨基酸序列的轻链。在一些实施方案中,hIL-6R的细胞外结构域包含TCZ的细胞外结构域的氨基酸序列。根据某些示例性实施方案,本公开文本的方法包括使用本领域中称作和已知为托珠单抗的抗IL-6R抗体或其生物等效物。

[0059] SEQ ID NO:1的氨基酸序列是

[0060] DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDISSYLNWYQQKPGKAPKLLIYYTSRLHSGVPSRFSGSGSGTDFTFTISSLQPEDIATYYCQQGNTLPYTFGQGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

[0061] SEQ ID NO:2的氨基酸序列是

[0062] VQLQESGPGLVRPSQTLSLTCTVSGYSITSDHAWSWVRQPPGRGLEWIGYISYSGITTYNPSLKSRVTMLRDTSKNQFSLRLSSVTAADTAVYYCARSLARTTAMDYWGQGSLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG

[0063] SEQ ID NO:3的氨基酸序列是RASQDISSYLN

[0064] SEQ ID NO:4的氨基酸序列是YTSRLHS

[0065] SEQ ID NO:5的氨基酸序列是QQGNTLPYT

[0066] SEQ ID NO:6的氨基酸序列是SDHAWS

[0067] SEQ ID NO:7的氨基酸序列是YISYSGITTYNPSLK

[0068] SEQ ID NO:8的氨基酸序列是SLARTTAMDY

[0069] 如本文所用的术语“生物等效物”是指在相同摩尔剂量和相似条件下(例如,相同的施用途径)施用后具有相似生物利用度(利用度的速率和程度),使得可以预期在功效和安全性两个方面的效果与对比分子基本上相同的分子。如果包含抗IL-6R抗体的两种药物组合物在药学上等效,则它们是生物等效的,这意味着它们含有相同量的活性成分(例如IL-6R抗体),以相同的剂型,用于相同的施用途径,并满足相同或可比的标准。生物等效性可以例如通过比较两种组合物的药代动力学参数的体内研究来确定。生物等效性研究中常用的参数包括峰值血浆浓度(Cmax)和血浆药物浓度时间曲线下面积(AUC)。

[0070] DMARD

[0071] 改善疾病抗风湿药物(DMARD)是定义为用于类风湿性关节炎以减缓疾病进展的药物。

[0072] DMARD已被分为合成(sDMARD)和生物(bDMARD)的两类。合成DMARD非详尽地包括甲氨蝶呤、柳氮磺胺吡啶、来氟米特和羟氯喹。生物DMARD非详尽地包括阿达木单抗、戈利木单抗、依那西普、阿他西普、英夫利昔单抗、利妥昔单抗、和萨瑞鲁单抗。

[0073] 施用方法和配制品

[0074] 本文所述的方法包括向受试者施用治疗有效量的抗IL-6R抗体。如本文所用,“有效量”或“治疗有效量”是治疗剂的导致治疗类风湿性关节炎(RA)的剂量。如本文所用,“治

疗”是指引起与RA相关的一种或多种症状的可检测的改善，或引起与产生病症或者一种或多种症状的一个或多个潜在病理机制相关的生物效应(例如，特定生物标记物水平的降低)。例如，抗IL-6R抗体引起与RA相关的任何以下症状或病症的改善的剂量被视为“治疗有效量”：关节触痛、关节肿胀、关节僵硬、疲劳、发烧或食欲不振。

[0075] 在各种实施方案中，具有中度至重度活动性类风湿性关节炎的受试者在66个关节中具有至少6个肿胀关节和在68个关节中具有至少8个触痛关节，如医生在典型的定量肿胀和触痛关节计数检查和/或高敏C反应蛋白(hs-CRP)≥8mg/L或红细胞沉降率(ESR)≥28mm/H和/或疾病活动性得分28-红细胞沉降率(DAS28ESR)>5.1所计数。

[0076] 在各种实施方案中，受试者具有3.2至5.1的疾病活动性得分(DAS)。在各种实施方案中，受试者具有大于5.1的DAS。在各种实施方案中，受试者具有3.2或更高的DAS。在各种实施方案中，受试者具有5至6、5至7、5至8、5至9、5至10或7.5至10的DAS。本领域技术人员可以容易地计算受试者的DAS。与DAS相关的非限制性描述提供于Fransen和van Riel(Clin Exp Rheumatol.2005年9月-10月;23(5增刊39):S93-9)，其全部内容通过引用并入本文。

[0077] 在各种实施方案中，RA相关症状的“改善”是指RA症状发生率的降低，这可能与一种或多种RA相关测试、得分或度量(如本文所述)的改善相关。在一个实施方案中，改善可以包括僵硬(例如，活动受限的关节)从基线的降低。如本文所用，术语“基线”，关于RA相关参数，意指在施用本发明的抗体之前或之时患者的RA相关参数的数值。还可以使用本文所述的至少一种测试、得分或度量来检测可检测的“改善”。在各种实施方案中，所述改善是使用选自美国风湿病学会(ACR)(例如，ACR30、ACR50和ACR70)的至少一种来检测。在各种实施方案中，所述改善表征为至少一个得分或度量，如疾病活动性得分的医生整体评估、总体健康状况的患者或父母评估、患有活动性关节炎的关节的数量、活动受限的关节的数量和/或高敏C反应蛋白。在各种实施方案中，所述改善表征为至少一种生物标记物。

[0078] 在另一个例子中，当一定剂量的抗IL-6R抗体没有引起与RA相关的一个或多个参数或症状的可检测的改善，或者没有引起与产生RA的病症或者一种或多种症状的一个或多个潜在病理机制相关的生物效应时，治疗没有效果。

[0079] 根据这些实施方案中的一些，将IL-6R抗体皮下施用。根据这些实施方案中的一些，IL-6R抗体是托珠单抗。

[0080] 根据本文公开的一些方法，向受试者施用的抗IL-6R抗体的治疗有效量根据受试者的年龄和大小(例如体重或体表面积)以及施用途径和本领域普通技术人员熟知的其他因素而变化。在各种实施方案中，剂量基于受试者的体重而变化。

[0081] 在各种实施方案中，抗体的剂量根据受试者的性别、年龄或症状而变化。在各种实施方案中，基于这些标准选择某些受试者群体。在各种实施方案中，在开始用抗体治疗的30天内，向这些所选择的受试者群体施用递增剂量的抗体。在各种实施方案中，在所选择的受试者已被施用抗体后不超过1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、35、40、45、50、55或60天，向所选择的受试者施用递增剂量的抗体。在各种实施方案中，当首次向受试者施用抗体时，所选择的受试者被施用递增剂量的抗体。在各种实施方案中，所选择的受试者在被施用递增剂量之前未被施用抗体超过1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、15、20、25或30年。

[0082] 在各种实施方案中，将抗体以非递增剂量施用。在各种实施方案中，非递增剂量是

每4周静脉内施用的小于8mg/kg。在各种实施方案中，非递增剂量是每5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15或16周静脉内施用的约8mg/kg。在各种实施方案中，非递增剂量是每5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15或16周静脉内施用的8mg/kg。在各种实施方案中，非递增剂量是每四周静脉内施用的约1.0、约1.5、约2.0、约2.5、约3.0、约3.5、约4.0、约4.5、约5.0、约5.5、约6.0、约6.5、约7.0或约7.5mg/kg。在各种实施方案中，非递增剂量是每四周静脉内施用的1.0、1.5、2.0、2.5、3.0、3.5、4.0、4.5、5.0、5.5、6.0、6.5、7.0或7.5mg/kg。在各种实施方案中，非递增剂量是每四周静脉内施用的2-6mg/kg。在各种实施方案中，非递增剂量是每四周静脉内施用的约4mg/kg。在各种实施方案中，非递增剂量是每四周静脉内施用的4mg/kg。

[0083] 在各种实施方案中，非递增剂量是每周皮下施用的小于162mg。在各种实施方案中，非递增剂量是每2、3、4、5、6、7、8、9或10周皮下施用的约50、约75、约100、约125、约150或约162mg。在各种实施方案中，非递增剂量是每2、3、4、5、6、7、8、9或10周皮下施用的50、75、100、125、150或162mg。在各种实施方案中，非递增剂量是每周皮下施用的约50、约75、约100、约125或约150mg。在各种实施方案中，非递增剂量是每周皮下施用的50、75、100、125或150mg。在各种实施方案中，非递增剂量是每两周皮下施用的约162mg。在各种实施方案中，非递增剂量是每两周皮下施用的162mg。

[0084] 在各种实施方案中，将抗体以递增剂量施用。在各种实施方案中，递增剂量是每4周静脉内施用的至少8mg/kg。在各种实施方案中，递增剂量是每1、2或3周静脉内施用的至少4mg/kg。在各种实施方案中，递增剂量是每1、2或3周静脉内施用的约4、约5、约6、约7、约8、约9、约10、约11、约12、约13、约14、约15或约16mg/kg。在各种实施方案中，递增剂量是每1、2或3周静脉内施用的4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15或16mg/kg。在各种实施方案中，递增剂量是每四周静脉内施用的约8、约9、约10、约11、约12、约13、约14、约15或约16mg/kg。在各种实施方案中，递增剂量是每四周静脉内施用的8、9、10、11、12、13、14、15或16mg/kg。在各种实施方案中，递增剂量是每四周静脉内施用的约8mg/kg。在各种实施方案中，递增剂量是每四周静脉内施用的8mg/kg。

[0085] 在各种实施方案中，递增剂量是每周皮下施用的至少162mg。在各种实施方案中，递增剂量是每周皮下施用的约162、约175、约200、约225、约250、约275或约300mg。在各种实施方案中，递增剂量是每周皮下施用的162、175、200、225、250、275或300mg。

[0086] 在各种实施方案中，递增剂量是每两周皮下施用的约175、约200、约225、约250、约275或约300mg。在各种实施方案中，递增剂量是每两周皮下施用的175、200、225、250、275或300mg。在各种实施方案中，递增剂量是每周皮下施用的约162mg。在各种实施方案中，递增剂量是每周皮下施用的162mg。

[0087] 在各种实施方案中，选择受试者和受试者群体用于施用如上所述的递增剂量的抗体。

[0088] 在各种实施方案中，基于性别选择受试者或受试者群体。在各种实施方案中，选择女性用于施用如上所述的递增剂量的抗体。在各种实施方案中，基于年龄选择受试者或受试者群体。在各种实施方案中，选择18至34岁的受试者用于施用如上所述的递增剂量的抗体。

[0089] 在实施方案中，基于向受试者或受试者群体正在施用或不施用的药物选择受试者或受试者群体。在各种实施方案中，选择在90天内未曾被施用皮质类固醇的受试者用于施

用如上所述的递增剂量的抗体。在各种实施方案中，选择在10、20、30、40、50、60、70、80、90、100、110或120天内未曾被施用皮质类固醇的受试者用于施用如上所述的递增剂量的抗体。在各种实施方案中，皮质类固醇包括倍他米松、泼尼松、泼尼松龙、曲安西龙、甲基泼尼松龙或地塞米松。在各种实施方案中，所述皮质类固醇是泼尼松。

[0090] 在各种实施方案中，基于具有或不存在的某些症状或病理选择受试者或受试者群体。在各种实施方案中，选择未患有贫血的受试者用于施用如上所述的递增剂量的抗体。在各种实施方案中，选择患有抑郁症的受试者用于施用如上所述的递增剂量的抗体。

[0091] 在各种实施方案中，贫血包括与缺铁和铁分布不均相关的疾病。在各种实施方案中，贫血包括慢性病贫血、炎症性贫血、缺铁性贫血、功能性缺铁和小红细胞性贫血。术语“慢性病贫血”或“炎症性贫血”是指由于例如长期感染、炎症、肿瘤障碍等而发生的任何贫血。不受任何科学理论的约束，发生的贫血通常表征为红细胞寿命缩短和巨噬细胞中铁的螯合，后者导致可用于制造新红细胞的铁量减少。

[0092] 在各种实施方案中，抑郁症包括轻度和重度抑郁症。抑郁症的症状包括快感缺失，情绪低落，睡眠、食欲、能量水平、注意力、日常行为或自尊方面的变化。

[0093] 在各种实施方案中，所选择的受试者或受试者群体具有一种或多种上述特征，即所选择的受试者可以是女性、18-34岁、未患有贫血、患有抑郁症和/或在若干天内未曾使用皮质类固醇，如上所述。

[0094] 各种递送系统是已知的并可以用于施用本文所述的药物组合物，例如在脂质体中包封、微粒、微胶囊、受体介导的胞吞作用(参见例如，Wu等人(1987)J.Biol.Chem.262:4429-4432，将其通过引用以其整体并入本文)。引入的方法包括但不限于皮内、肌肉内、腹膜内、静脉内、皮下、鼻内、硬膜外和口服途径。可以将组合物通过任何便利的途径施用，例如通过输注或推注，通过上皮或粘膜皮肤内层(例如，口腔粘膜、直肠和肠粘膜等)吸收，并且可以与其他生物活性剂一起施用。施用可以是全身性或局部的。可以皮下或静脉内施用IL-6R抗体。

[0095] 还可以将药物组合物在囊泡如脂质体中递送(参见Langer(1990)Science 249:1527-1533，将其通过引用以其整体并入本文)。在某些情况下，可以将药物组合物在受控释放系统中递送，例如，使用泵或聚合材料。在另一个实施方案中，受控释放系统可以被放置成接近组合物的靶标，因此只需要全身剂量的一部分。

[0096] 可注射制剂可以包括用于静脉内、皮下、皮内和肌肉内注射、局部注射、点滴输注等的剂型。这些可注射制剂可以通过公共已知的方法来制备。例如，可以通过例如将上述抗体或其盐溶解、悬浮或乳化在常规用于注射的无菌水性介质或油性介质中来制备可注射制剂。作为用于注射的水性介质，例如有生理盐水、含葡萄糖的等渗溶液和其他辅助剂等，其可以与以下组合使用：适当的增溶剂，如醇(例如乙醇)；多元醇(例如丙二醇、聚乙二醇)；非离子表面活性剂[例如，聚山梨醇酯80、HCO-50(氢化蓖麻油的聚氧乙烯(50mol)加合物)]等。作为油性介质，采用例如芝麻油、大豆油等，其可以与如苯甲酸苄酯、苄醇等的增溶剂组合使用。可以将由此所制备的注射剂填充在适当的安瓿中。

[0097] 实施例

[0098] 本研究的目的是了解美国RA患者中SC TCZ的真实世界剂量修改模式。该研究回顾性检查了开始SC TCZ疗法的RA患者中SC TCZ的起始剂量、1年随访期间SC TCZ剂量修改的

频率、剂量修改时间和剂量递增的预测因子。

[0099] 基线特征

[0100] 研究样本包括在2012年10月1日至2017年6月30日(研究期)期间Truven MarketScan数据库中的1266名患者和Optum Clinformatics数据库中的512名患者的数据(图1)。在2013年10月1日至2016年6月30日(患者鉴别期)期间符合纳入标准的成人被包括在研究样本中。在患者鉴别期期间皮下(SC)托珠单抗(TCZ)的首次配药日期是指数日期。研究中使用的主要分组变量是医疗保险和商业,并且在整个研究期期间具有医疗保险补充覆盖的患者被包括在"医疗保险"组中,而其余患者被包括在"商业"组中。

[0101] 纳入和排除标准

[0102] 符合以下条件的患者被包括在内:在患者鉴别期期间有≥1次SC TCZ的药房索赔;在指数日期之前有≥1次住院或≥2次门诊医疗索赔且具有RA诊断代码(国际疾病分类[ICD]-9:714.XX;ICD 10:M05.XX或M06.XX);在指数日期时的年龄≥18岁;以及在指数日期之前和之后(分别为基线期和随访期)连续≥12个月参加商业健康计划。

[0103] 在研究期间,与以下诊断相关的≥1项医疗索赔的患者被排除在外:强直性脊柱炎(ICD-9:720.0x;ICD-10:M08.1,M45.xx)、克罗恩病(ICD-9:555.xxx;ICD-10:K50.00)、幼年特发性关节炎(ICD 9:714.3x;ICD-10:M08.xx)、银屑病(ICD-9:696.1x;ICD-10:L40.x)、银屑病关节炎(ICD-9:696.xx;ICD-10:L40.xx)、溃疡性结肠炎(ICD-9:556.xx:ICD-10:K51.xx)、慢性淋巴细胞白血病(ICD-9:204.1x;ICD-10:C91.10)、非霍奇金淋巴瘤(ICD-9:202.8x;ICD-10:C85.90)、或巨细胞动脉炎(ICD-9:446.5x;ICD-10:M13.6x)。

[0104] 研究终点

[0105] SC TCZ的平均月剂量(AMD)计算为分配的数量x强度/供应天数x 28。

[0106] 研究中使用了以下剂量类别的SC TCZ:<324mg/28天(以低于标签中概述的剂量开始);324mg/28天(即162mg Q2W;对于体重<100kg的患者的推荐起始剂量);在324mg/28天与648mg/28天之间;648mg/28天(即162mg QW;对于体重>100kg的患者的推荐起始剂量或对于体重<100kg的患者的推荐递增剂量);以及>648mg/28天(比产品标签中推荐的更高的剂量)。

[0107] 在研究样本的基线期期间评估了以下人口统计学和临床特征:指数日期时的年龄、性别、患者居住地区、合并症、Elixhauser合并症指数(ECI)得分和既往RA治疗(csDMARD和生物制剂)。在指数日期或自指数日期起加90天评估指数疗法(包括指数疗法的类型(单一疗法或组合疗法))和指数剂量。

[0108] 每28天的SC TCZ配药次数是使用与SC TCZ相关的不同配药日期计算的。剂量递增定义为指数AMD为324mg/28天,随后为指数日期后AMD为648mg/28天。剂量减少定义为指数AMD为648mg/28天,然后为指数日期后AMD为324mg/28天。

[0109] 首次剂量递增时间是从指数日期到首次配药递增剂量的SC TCZ之间的天数。首次剂量减少时间是从指数日期到首次配药减少剂量的SC TCZ之间的天数。

[0110] 在随访期期间,基于处方配药日期和供应天数计算患者被SC TCZ覆盖的天数。如果SC TCZ处方的供应天数重叠,则第二次配药的处方开始日期将调整为前一次配药结束后的第二天。这有助于考虑SC TCZ处方覆盖的非重叠天数。为了计算每位患者的所覆盖天数的比例为百分比,将所覆盖的天数除以随访期的天数(本研究中为365天)再乘以100。

[0111] 统计学分析

[0112] 对所有研究结果进行了描述性分析,并报告了整个研究样本以及主要分组变量(医疗保险和商业)的所有研究结果的描述性统计。对于连续变量报告了平均值、标准差(SD)和中值,并且对于分类变量报告了频率(N和百分比)。

[0113] 使用卡普兰-迈耶(Kaplan-Meier)分析那些进行剂量修改的患者中首次剂量修改(递增和减少)时间。

[0114] 使用包含主要分组变量、指数疗法(单一疗法SC TCZ与SC TCZ/csDMARD组合疗法)和基线患者特征的逻辑回归模型确定研究样本中剂量递增可能性的预测因子。使用包括主要分组变量、指数疗法(单一疗法与组合疗法)和基线患者特征的Cox比例危险回归模型确定在进行剂量递增的患者中剂量递增时间的预测因子。

[0115] 结果

[0116] 基线特征

[0117] 平均(SD)年龄对于Truven患者为52.3(±10.7)岁,以及对于Optum患者为54.9(±13.3)岁;女性比例在Truven中为82%,以及在Optum中为83%;平均(SD)随访期对于Truven患者为25.8(±9.2)个月,以及对于Optum患者为27.9(±9.1)个月;并且平均(SD)ECI得分对于Truven患者为1.8(±1.9),以及对于Optum患者为2.3(±2.4)(表1)。对应地,Truven和Optum群组中有商业和医疗保险覆盖的患者的平均(SD)年龄为50.3(9.2)和69.1(6.6)岁(Truven)以及50.3(11.9)和64.7(10.3)岁(Optum);女性比例为83%和70%(Truven)以及80%和89%(Optum);并且平均(SD)ECI得分为1.7(1.8)和2.8(2.3)(Truven)以及1.7(7.7)和3.9(2.9)。

[0118] 在指数日期前十二个月,csDMARD、生物制剂和皮质类固醇在Truven和Optum患者中都是常用的(分别为:Truven:72%、75%和74%;以及Optum:71%、71%和79%;表1)。表1还示出Truven和Optum患者中按覆盖范围的基线RA治疗模式。

[0119] 表1.基线人口统计学和临床特征以及治疗模式

[0120]

特征	Truven MarketScan 商业（N = 1127）	Truven MarketScan 医疗保险（N = 139）	Truven MarketScan 总体（N = 1266）	Optum Clinformatics 商业（N = 351）	Optum Clinformatics 医疗保险（N = 161）	Optum Clinformatics 总体（N = 512）
指数日期时的年龄，平均值，岁(SD)	50.3 (9.2)	69.1 (6.6)	52.3 (10.7)	50.3 (11.9)	64.7 (10.3)	54.9 (13.3)
女性，N(%)	939 (83)	97 (70)	1036 (82)	282 (80)	143 (89)	425 (83)
地区，N(%)						
中北部	184 (16)	35 (25)	219 (17)	73 (21)	20 (12)	93 (18)
东北部	167 (15)	43 (31)	210 (17)	22 (6)	18 (11)	40 (8)
南部	567 (50)	45 (32)	612 (48)	185 (53)	76 (47)	261 (51)
西部	197 (17)	15 (11)	212 (17)	71 (20)	48 (30)	119 (23)
不详	12 (1)	1 (1)	13 (1)	0 (0)	1 (1)	1 (0)
随访持续时间，平均值，月(SD)	26.0 (9.3)	24.4 (9.1)	25.8 (9.2)	27.9 (9.0)	28.0 (9.3)	27.9 (9.1)
指数年，N(%)						
2013	60 (5)	10 (7)	70 (6)	6 (2)	8 (5)	14 (3)
2014	478 (42)	49 (35)	527 (42)	164 (47)	53 (33)	217 (42)
2015	417 (37)	57 (41)	474 (37)	132 (38)	55 (34)	187 (37)
2016	172 (15)	23 (17)	195 (15)	49 (14)	45 (28)	94 (18)
ECI得分，平均值(SD)	1.7 (1.8)	2.8 (2.3)	1.8 (1.9)	1.7 (1.7)	3.8 (2.9)	2.3 (2.4)
ECI组，N(%)						
0	341 (30)	22 (16)	363 (29)	104 (30)	15 (9)	119 (23)
1	304 (27)	21 (15)	325 (26)	100 (28)	24 (15)	124 (24)
2	202 (18)	33 (24)	235 (19)	61 (17)	25 (16)	86 (17)
≥3	280 (25)	63 (45)	343 (27)	86 (25)	97 (60)	183 (36)
基线RA治疗模式						
csDMARD[a]	814 (72)	103 (74)	917 (72)	244 (70)	118 (73)	362 (71)
生物制剂[b]	857 (76)	98 (71)	955 (75)	249 (71)	116 (72)	365 (71)
皮质类固醇[c]	828 (73)	104 (75)	932 (74)	267 (76)	136 (84)	403 (79)

[0121] [a]csDMARD包括硫酸羟氯喹、来氟米特、甲氨蝶呤和柳氮磺胺吡啶。

[0122] [b]生物制剂包括肿瘤坏死因子抑制剂(赛妥珠单抗、依那西普、戈利木单抗、阿达木单抗和英夫利昔单抗)和非肿瘤坏死因子抑制剂(阿他西普、利妥昔单抗、托西替尼和静脉托珠单抗)。

[0123] [c]皮质类固醇包括泼尼松、地塞米松、氢化可的松、甲基泼尼松龙、泼尼松龙、曲安西龙、醋酸可的松和倍他米松。

[0124] csDMARD表示常规的合成改善疾病抗风湿药物;ECI,Elixhauser合并症指数;RA,类风湿性关节炎;SD,标准差。

[0125] 治疗模式

[0126] 在研究样本中,在指数日期前90天,22％的Truven患者和25％的Optum患者未接受疗法;47％的Truven和Optum患者各自接受单一疗法;31％的Truven患者和29％的Optum患者接受csDMARD和生物制剂的组合治疗;并且51％的Truven患者和57％的Optum患者已使用过皮质类固醇。对应地,在有商业和医疗保险覆盖的Truven和Optum患者中,47％和44％(Truven)以及46％和48％(Optum)接受单一疗法,并且30％和35％(Truven)以及29％和27％(Optum)接受csDMARD和生物制剂的组合治疗(表2)。

[0127] 表2:近端RA治疗模式

[0128]

近端RA治疗(指数日期前90天但最接近指数日期),N(%)	Truven MarketScan 商业 (N = 1127)	Truven MarketScan 医疗保险 (N = 139)	Truven MarketScan 总体 (N = 1266)	Optum Clinformatics 商业 (N = 351)	Optum Clinformatics 医疗保险 (N = 161)	Optum Clinformatics 总体 (N = 512)
未接受疗法	253 (22)	30 (22)	283 (22)	86 (25)	40 (25)	126 (25)
单一疗法	535 (47)	61 (44)	596 (47)	163 (46)	77 (48)	240 (47)
仅csDMARD	275 (24)	36 (26)	311 (25)	78 (22)	47 (29)	125 (24)
硫酸羟氯喹	75 (7)	13 (9)	88 (7)	13 (4)	12 (7)	25 (5)
来氟米特	53 (5)	10 (7)	63 (5)	17 (5)	8 (5)	25 (5)
甲氨蝶呤	173 (15)	18 (13)	191 (15)	46 (13)	32 (20)	78 (15)
柳氮磺胺吡啶	24 (2)	5 (4)	29 (2)	13 (4)	7 (4)	20 (4)
只有生物制剂	260 (33)	25 (18)	285 (23)	85 (24)	30 (19)	115 (22)
TNFi	158 (14)	15 (11)	173 (14)	57 (16)	15 (9)	72 (14)
赛妥珠单抗	22 (2)	0 (0)	22 (2)	13 (4)	2 (1)	15 (3)
依那西普	64 (6)	5 (4)	69 (5)	20 (6)	5 (3)	25 (5)
戈利木单抗	10 (1)	1 (1)	11 (1)	8 (2)	3 (2)	11 (2)
阿达木单抗	62 (6)	9 (6)	71 (6)	19 (5)	5 (3)	24 (5)
英夫利昔单抗	1 (0)	0 (0)	1 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
阿他西普	50 (4)	7 (5)	57 (5)	14 (4)	11 (7)	25 (5)
利妥昔单抗	1 (0)	0 (0)	1 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
托西替尼	40 (4)	5 (4)	45 (4)	14 (4)	5 (3)	19 (4)
IV TCZ	53 (5)	5 (4)	58 (5)	15 (4)	5 (3)	20 (4)
组合疗法						
csDMARD + 生物制剂	339 (30)	48 (35)	387 (31)	102 (29)	44 (27)	146 (29)
皮质类固醇使用(指数日期前+90天)	576 (51)	72 (52)	648 (51)	189 (54)	105 (65)	294 (57)
泼尼松	498 (44)	64 (46)	562 (44)	158 (45)	94 (58)	252 (49)
地塞米松	5 (0)	0 (0)	5 (0)	1 (0)	2 (1)	3 (1)
氢化可的松	4 (0)	1 (1)	5 (0)	1 (0)	1 (1)	2 (0)
甲基泼尼松龙	101 (9)	16 (12)	117 (9)	36 (10)	13 (8)	49 (10)
泼尼松龙	1 (0)	0 (0)	1 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
曲安西龙	14 (1)	2 (1)	16 (1)	0 (0)	5 (3)	5 (1)
醋酸可的松	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
倍他米松	5 (0)	0 (0)	5 (0)	1 (0)	0 (0)	1 (0)

[0129] csDMARD表示常规的合成改善疾病抗风湿药物;IV,静脉内;RA,类风湿性关节炎;TCZ,托珠单抗;TNFi,肿瘤坏死因子抑制剂。

[0130] 大约一半的患者开始采用作为单一疗法的SC TCZ(Truven,44%;和Optum,47%),而另一半开始采用作为组合疗法的SC TCZ(Truven,56%;和Optum,53%)。对应地,在有商业和医疗保险覆盖的Truven和Optum患者中,44%和39%(Truven)以及50%和42%(Optum)开始采用作为单一疗法的SC TCZ,而56%和61%(Truven)以及50%和58%(Optum)开始采用作为组合疗法的SC TCZ。在开始采用SC TCZ连同csDMARD(Truven,49%;和Optum,48%)的患者中,甲氨蝶呤是最常用的csDMARD(Truven,32%;和Optum,30%)。一小部分患者开始采用SC TCZ连同另一种bDMARD(Truven,3%;和Optum,1%)(表3)。

[0131] 表3:皮下托珠单抗指数疗法、剂量、配药和剂量修改

[0132]

指数疗法和剂量，N(%)	Truven MarketScan 商业 (N = 1127)	Truven MarketScan 医疗保险 (N = 139)	Truven MarketScan 总体 (N = 1266)	Optum Clinformatics 商业 (N = 351)	Optum Clinformatics 医疗保险 (N = 161)	Optum Clinformatics 总体 (N = 512)
单一疗法	499 (44)	54 (39)	553 (44)	174 (50)	67 (42)	241 (47)
与生物制剂或csDMARD的组合疗法(指数日期[含]+90天)	628 (56)	85 (61)	713 (56)	177 (50)	94 (58)	271 (53)
SC TCZ + csDMARD	546 (48)	75 (54)	621 (49)	163 (46)	81 (50)	244 (48)
硫酸羟氯喹	150 (13)	20 (14)	170 (13)	32 (9)	18 (11)	50 (10)
来氟米特	104 (9)	13 (9)	117 (9)	28 (8)	16 (10)	44 (9)
甲氨蝶呤	363 (32)	48 (35)	411 (32)	104 (30)	50 (31)	154 (30)
柳氮磺胺吡啶	41 (4)	4 (3)	45 (4)	15 (4)	10 (6)	25 (5)
SC TCZ + 生物制剂	39 (3)	4 (3)	43 (3)	0 (0)	5 (3)	5 (1)
TNFi	28 (2)	3 (2)	31 (2)	0 (0)	1 (1)	8 (2)
赛妥珠单抗	6 (1)	0 (0)	6 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (0)
依那西普	9 (1)	2 (1)	11 (1)	0 (0)	1 (1)	3 (1)
戈利木单抗	4 (0)	0 (0)	4 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
阿达木单抗	8 (1)	1 (1)	9 (1)	0 (0)	0 (0)	4 (1)
英夫利昔单抗	1 (0)	0 (0)	1 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
阿他西普	3 (0)	1 (1)	4 (0)	0 (0)	2 (1)	5 (1)
利妥昔单抗	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
托西替尼	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
IV TCZ	8 (1)	0 (0)	8 (1)	0 (0)	3 (2)	5 (1)
SC TCZ + csDMARD + 生物制剂	43 (4)	6 (4)	49 (4)	14 (4)	8 (5)	22 (4)
皮质类固醇使用(指数日期[含]+90天)	539 (48)	72 (52)	611 (48)	171 (49)	96 (60)	267 (52)
泼尼松	444 (39)	63 (45)	507 (40)	139 (40)	84 (52)	223 (44)
地塞米松	2 (0)	0 (0)	2 (0)	1 (0)	4 (2)	5 (1)
氢化可的松	7 (1)	0 (0)	7 (1)	1 (0)	0 (0)	1 (0)
甲基泼尼松龙	110 (10)	14 (10)	124 (10)	27 (8)	13 (8)	40 (8)
泼尼松龙	1 (0)	0 (0)	1 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
曲安西龙	28 (2)	4 (3)	32 (3)	11 (3)	4 (2)	15 (3)
醋酸可的松	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
倍他米松	3 (0)	1 (1)	4 (0)	1 (0)	1 (1)	2 (0)
SC TCZ指数剂量，N(%)						
<324 mg/28天	68 (6)	3 (2)	71 (6)	4 (1)	7 (4)	11 (2)
324 mg/28天(即162 mg Q2W)	533 (47)	75 (54)	608 (48)	168 (48)	77 (48)	245 (48)
324与648 mg/28天之间	43 (4)	4 (3)	47 (4)	4 (1)	1 (1)	5 (1)
648 mg/28天(即162 mg QW)	477 (42)	54 (39)	531 (42)	174 (50)	76 (47)	250 (49)
>648 mg/28天	5 (0)	0 (0)	5 (0)	1 (0)	0 (0)	1 (0)
缺少剂量	1 (0)	3 (2)	4 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
随访期期间SC TCZ配药次数/28天，平均值(SD)	6.8 (4.3)	6.0 (3.9)	6.7 (4.3)	7.0 (4.4)	7.3 (4.8)	7.1 (4.5)
剂量修改						
324 mg/28天(即162 mg Q2W)的指数疗法	533 (47)	75 (55)	608 (48)	168 (48)	77 (48)	245 (48)
剂量递增	204 (38)	19 (25)	223 (37)	73 (43)	24 (31)	97 (40)
648 mg/28天(即162 mg	477 (42)	54 (40)	531 (42)	174 (50)	76 (47)	250 (49)

[0133]

QW)的指数疗法						
剂量减少	14 (0)	3 (6)	17 (3)	5 (3)	4 (5)	9 (4)
覆盖天数的比例，平均值(SD)	0.5 (0.3)	0.5 (0.3)	0.5 (0.3)	0.4 (0.3)	0.5 (0.3)	0.4 (0.3)

[0134] 大多数患者用推荐剂量的SC TCZ 162mg Q2W(Truven,48%;和Optum,48%)或162mg QW(Truven,42%;和Optum,49%)中的一种开始。其余患者(Truven,10%;和Optum,3%)以低于标签中概述的剂量(<324mg/28天)开始,或者以162mg Q2W与QW剂量类别(324mg/28天和648mg/28天)之间开始(表3)。

[0135] 剂量修改

[0136] 在1年随访期期间,在开始采用162mg Q2W剂量的SC TCZ的患者中,37%来自Truven,并且40%来自Optum,递增至162mg QW。在开始采用162mg QW剂量的SC TCZ的患者中,仅3%(Truven)和4%(Optum)的剂量减少至162mg Q2W(表2)。总体而言,Truven和Optum中60%和68%的患者开始采用或递增至更高的每周剂量。对应地,在有商业和医疗保险覆盖的Truven和Optum患者中,60%和53%(Truven)以及70%和62%(Optum)开始采用或递增至更高的每周剂量,而0%和6%(Truven)以及3%和5%(Optum)的剂量从162mg QW减少至162mg Q2W。在随访期期间每28天SC TCZ配药的平均(SD)次数对于Truven患者为6.7(±4.3),以及对于Optum患者为7.1(±4.5)(表3)。研究样本中覆盖的天数的平均(SD)比例为约50%(Truven,0.5[±0.3];和Optum,0.4[±0.3];表3)。

[0137] 剂量增加时间

[0138] 在剂量递增的患者中,剂量递增平均(SD)时间对于Truven患者为126(±6.1)天,以及对于Optum患者为112(±7.7)天(图2A和图2B)。

[0139] 剂量递增可能性的逻辑回归

[0140] 在Truven患者中,皮质类固醇使用、年龄和贫血(使用ICD-9/ICD-10诊断代码定义)是剂量递增的三个主要预测因子。自指数日期起90天内使用皮质类固醇(优势比[OR]:0.70;P=.02)、年龄为35-44岁的患者相对于年龄为18-34岁的患者(OR:0.54;P=.05)、或患有贫血相对于未患有贫血的患者(OR:0.50;P=.04)具有降低的剂量递增优势(表4)。

[0141] 表4.剂量递增的Truven和Optum患者中首次剂量递增可能性的逻辑回归

[0142]

参数	参考	优势比	95%危险比置信限		P值
Truven MarketScan					
指数组合疗法	是与否	1.11	−0.21	0.39	.50
皮质类固醇使用		0.70	−0.65	−0.05	.02
商业	医疗保险	1.09	−0.80	1.12	.86
年龄，岁					
35-44	18-34岁	0.54	−1.23	0.01	.05
45-54		0.59	−1.08	0.04	.06
55-64		0.79	−0.78	0.33	.40
性别，女性	男性	1.10	−0.30	0.52	.64
地理区域					
中北部	南部	1.19	−0.25	0.59	.41
东北部		0.94	−0.52	0.37	.77
西部		1.14	−0.28	0.54	.52
不详		1.96	−0.68	1.85	.29
ECI得分					
1	ECI = 0	1.32	−0.15	0.70	.20
2		1.32	−0.27	0.81	.31

[0143]

≥3		0.89	−0.82	0.58	.76
指数年					
2013	2016	1.80	−0.08	1.25	.08
2014		1.00	−0.44	0.47	.99
2015		0.93	−0.52	0.40	.77
合并症					
糖尿病		1.63	−0.09	1.11	.11
CVD		0.85	−0.61	0.30	.47
高血压		1.23	−0.20	0.61	.32
癌症		1.24	−0.65	1.25	.65
哮喘	是与否	1.01	−0.86	0.86	.98
COPD		1.18	−0.48	0.89	.62
贫血		0.50	−1.32	−0.02	.04
类风湿性血管炎		0.32	−2.62	0.48	.13
骨质疏松症		0.84	−0.53	0.20	.36
抑郁症		0.89	−0.71	0.48	.70
心理疾病		1.29	−0.18	0.72	.26
Optum					
指数组合疗法	是与否	1.46	−0.19	0.93	.19
皮质类固醇使用		0.70	−1.09	0.31	.32
商业	医疗保险	1.88	−0.06	1.36	.08
年龄，岁					
35-44	18-34岁	0.85	−1.20	0.90	.76
45-54		0.74	−1.24	0.69	.53
55-64		0.96	−0.99	0.95	.93
性别，女性	男性	2.54	0.18	1.78	.02
地理区域					
中北部	南部	0.50	−1.42	−0.03	.05
东北部		0.27	−2.78	−0.22	.04
西部		0.75	−0.89	0.29	.34
ECI得分					
1	ECI = 0	0.91	−0.79	0.60	.80
2		0.77	−1.17	0.63	.57
≥3		0.41	−2.06	0.23	.13
指数年					
2013	2016	0.91	−1.73	1.30	.90
2014		0.80	−0.89	0.46	.51
2015		0.80	−0.91	0.48	.53
合并症					
糖尿病		0.98	−0.79	0.77	.95
CVD		1.08	−0.65	0.84	.83
高血压		1.11	−0.57	0.77	.77
癌症		0.69	−1.44	0.87	.53
哮喘	是与否	1.64	−0.55	1.53	.35
COPD		0.47	−1.60	0.12	.08
贫血		0.77	−1.16	0.71	.57
类风湿性血管炎		0.86	−1.76	1.88	.87
骨质疏松症		0.70	−0.89	0.19	.20
抑郁症		1.47	−0.47	1.25	.38
心理疾病		0.78	−0.89	0.42	.46

[0144] CVD表示心血管疾病;COPD,慢性阻塞性肺病;ECI,Elixhauser合并症指数

[0145] 在Optum患者中,与男性相比,女性具有增加的剂量递增优势(OR:2.54;P＝.02),而与来自南部的患者相比,来自中北部(OR:0.50;P＝.05)和东北部(OR:0.27;P＝.04)地区的患者具有更低的剂量递增优势(表4)。其他因素不显著。

[0146] 当在采用剂量递增的患者中使用Cox模型时,来自东北部的Truven患者与来自南

部的患者相比具有增加的剂量递增危险比(HR)(HR:1.82;P＝.01)。与未患有抑郁症的患者相比，患有抑郁症的Optum患者具有增加的剂量递增HR(HR:3.51;P＝.04)，并且与指数年为2016年的患者相比，指数年为2014或2015年的患者具有更低的剂量递增HR(分别为HR:0.33;P＝0.01以及HR:0.35;P＝.01)(表5)。

[0147] 表5.剂量递增的Truven和Optum患者中(首次)剂量递增时间的Cox回归

参数	参考	危险比	95%危险比置信限		P值
Truven MarketScan					
指数组合疗法	是与否	0.96	–0.49	0.41	.85
皮质类固醇使用		1.03	–0.29	0.34	.87
商业	医疗保险	1.54	–0.44	1.31	.33
年龄，岁					
35-44	18-34岁	1.10	–0.50	0.70	.75
45-54		1.05	–0.51	0.61	.86
55-64		1.48	–0.15	0.93	.15
性别，女性	男性	1.05	–0.34	0.44	.80
地理区域					
中北部	南部	1.18	–0.24	0.57	.42
东北部		1.82	0.16	1.04	.01
西部		0.80	–0.62	0.18	.28
不详		0.40	–2.04	0.21	.11
ECI得分					
1	ECI = 0	1.28	–0.17	0.66	.24
2		1.06	–0.52	0.64	.84
≥3		0.91	–0.83	0.65	.81
指数年					
2013	2016	0.77	–0.88	0.36	.41
2014		0.87	–0.59	0.30	.53
2015		0.99	–0.47	0.45	.97
合并症					
糖尿病	是与否	1.10	–0.55	0.75	.77
CVD		1.60	–0.01	0.95	.06
高血压		1.01	–0.40	0.43	.95
癌症		1.09	–0.97	1.14	.88
哮喘		2.34	–0.06	1.76	.07
COPD		0.53	–1.35	0.08	.08
贫血		0.96	–0.66	0.58	.90
类风湿性血管炎		2.31	–0.53	2.20	.23
骨质疏松症		0.90	–0.49	0.27	.58
抑郁症		1.04	–0.54	0.62	.89
心理疾病		1.02	–0.43	0.47	.93
Optum					
指数组合疗法	是与否	1.08	–0.52	0.67	.81
皮质类固醇使用		1.26	–0.33	0.78	.42
商业	医疗保险	1.38	–0.65	1.29	.52
年龄，岁					
35-44	18-34岁	0.69	–1.36	0.61	.45
45-54		0.66	–1.36	0.54	.39
55-64		0.90	–1.06	0.84	.82
性别，女性	男性	1.34	–0.60	1.19	.52
地理区域	南部				

[0148]

[0149]

中北部		1.54	−0.35	1.21	.28
东北部		2.02	−0.76	2.16	.35
西部		1.07	−0.56	0.68	.84
ECI得分					
1	ECI = 0	1.72	−0.21	1.30	.16
2		0.88	−1.08	0.82	.79
≥3		2.71	−0.34	2.34	.15
指数年					
2013	2016	0.55	−2.16	0.96	.45
2014		0.33	−1.87	−0.32	.01
2015		0.35	−1.86	−0.24	.01
合并症					
糖尿病	是与否	1.08	−0.83	0.99	.86
CVD		0.69	−1.31	0.58	.45
高血压		1.63	−0.25	1.23	.20
癌症		1.28	−1.05	1.54	.71
哮喘		0.92	−1.25	1.09	.89
COPD		1.35	−0.61	1.22	.52
贫血		2.45	−0.20	1.99	.11
类风湿性血管炎		1.40	−1.45	2.12	.71
骨质疏松症		0.75	−0.88	0.30	.34
抑郁症		3.51	0.09	2.42	.04
心理疾病		0.61	−1.18	0.20	.17

[0150] CVD表示心血管疾病;COPD,慢性阻塞性肺病;ECI,Elixhauser合并症指数。

[0151] 类风湿性关节炎患者中皮下托珠单抗的真实世界剂量修改模式

[0152] TCZ已在多个国家被批准用于曾对>1种DMARD反应不足的中度至重度RA(以及其他适应症)成人。在过去的十年中,多项研究已证明TCZ在RA患者中的安全性和有效性。已经检查了接受IV TCZ的RA患者中的7-12种剂量修改模式;然而,在接受SC TCZ的RA患者中的类似数据是有限的。本研究是最早在现实环境中研究SC TCZ剂量修改的研究之一,并且发现许多患者在开始时或在递增剂量时使用QW剂量的SC TCZ,而很少有以QW剂量的SC TCZ开始的患者具有剂量减少。

[0153] 本研究中观察到的剂量递增模式与Pappas及其同事的一项研究一致,所述研究前瞻性地研究了美国RA患者中IV TCZ的给药模式并且发现51.6%的患者从4mg/kg递增到8mg/kg。尽管本研究与Pappas及其同事的研究在TCZ施用模式方面存在差异,但两项研究均证明,大约50%的接受TCZ(IV或SC)的患者需要递增到更高剂量。

[0154] 其他研究已检查了接受较低剂量的IV TCZ与较高剂量的IV TCZ的患者中的临床结局。一项双盲随机对照临床试验发现,与接受IV TCZ 2mg/kg或4mg/kg的患者相比,接受更高剂量的IV TCZ(8mg/kg)的患者实现的疾病活动性得分28(DAS-28)的降低幅度更大。此外,两项随机双盲安慰剂对照试验证明,与接受IV TCZ 4mg/kg剂量的患者相比,接受IV TCZ 8mg/kg剂量的患者在6个月时实现美国风湿病学会反应的人数更多。

[0155] 在日本RA患者中进行的一项开放标签扩展研究已检查了SC TCZ QW与SC TCZ Q2W的功效,并且发现与接受SC TCZ Q2W的患者相比,接受SC TCZ QW的患者在DAS-28得分方面具有更大的改善。虽然我们的研究没有检查医生对剂量递增的推理,但此处讨论的研究可提供一些见解,以了解为什么医生会在几乎一半的患者中递增SC TCZ的剂量。

[0156] 本研究中的另一半患者以更高剂量的SC TCZ 162mg QW开始。然而,这些患者中只有一小部分(Truven,3%;和Optum,4%)减少了SC TCZ剂量。在剂量递增的患者中,Truven和Optum患者中的剂量递增时间均是在4个月左右观察。这些结果与美国治疗指南相关,该

指南推荐在考虑疗法剂量递增之前应给予至少3个月的治疗性处理。

[0157] 在Truven患者中，在指数日期的90天内使用皮质类固醇、年龄为35-44岁、并且存在贫血具有<1.0的剂量递增OR。Optum和Truven中的女性患者均具有增加的剂量递增OR;这在Optum患者中是显著的。

[0158] 值得注意的是，当Cox模型用于剂量递增的患者时，患有抑郁症的Optum患者具有增加的剂量递增风险。在RA患者中，抑郁症是一种常见障碍，影响14％和39％之间的患者。已发现RA和抑郁症的同时发生与增加的疼痛、疲劳和疾病活动性水平有关，这可导致医生增加患者的剂量以控制疾病症状和提高生活质量，并可解释本研究中观察到的结果。此外，与2016年开始SC TCZ疗法的患者相比，2014年或2015年开始SC TCZ疗法的Optum患者具有更低的剂量递增风险。在2013年SC TCZ获批后，2014年和2015年开始采用SC TCZ的Optum患者数量更大，这可以解释为什么与2016年相比，这些年剂量递增的风险更低。同时，2016年Optum患者中对SC TCZ的摄取更低可能是由于风湿病学家的与接受更低剂量的SC TCZ的RA患者中递增剂量相关的经验增加。

[0159] 必须根据局限性来解释这些研究结果。首先，由于研究结果的普遍性，回顾性观察研究存在不确定性。该研究样本来自美国的商业保险患者群体，并且可能无法普适于所有RA患者，也无法普适于其他国家。此外，小样本量意味着应谨慎解释研究结果。最后，该研究仅检查了开始采用SC TCZ的患者的行政药房索赔。因此，无法确定所观察到的关于给药递增和减少的趋势背后的确切原因。

[0160] 结论

[0161] 该研究使用真实世界的数据证明，总体而言，在Truven和Optum患者中，无论是在开始时还是在剂量递增时，QW剂量的SC TCZ的利用率分别为60％和68％。在开始采用Q2W剂量的SC TCZ的患者中，超过三分之一发生SC TCZ的剂量递增，并且剂量递增时间为大约4个月。相比之下，<5％的以QW剂量开始的患者的SC TCZ剂量减少至Q2W。这些结果表明，医生似乎利用根据临床反应增加SC TCZ剂量的选择，但很少有人选择减少SC TCZ的剂量，导致许多使用SC TCZ的患者最终接受更高剂量。

[0162] 参考文献

[0163] 1.Singh JA,Saag KG,Bridges SL,Jr.,et al.2015American College of Rheumatology guideline for the treatment of rheumatoid arthritis.Arthritis Rheumatol 2016;68:1-26.10.1002/art.39480

[0164] 2.Smolen JS,LandewéR,Bijlsma J,et al.EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs:2016update.Ann Rheum Dis 2017;76:960-977.10.1136/annrheumdis-2016-210715

[0165] 3.Nishimoto N,Kishimoto T.Humanized antihuman IL-6receptor antibody, tocilizumab.Handb Exp Pharmacol 2008:151-160.10.1007/978-3-540-73259-4_7

[0166] 4.Actemra Prescribing Information Genentech.Actemra(tocilizumab):full prescribing information.2017.https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2017/125276s114lbl.pdf.Accessed September 17,2018.

[0167] 5.United States Census Bureau.Census Regions and Divisions of the

United States.2018.https://www2.census.gov/geo/pdfs/maps-data/maps/reference/us_regdiv.pdf.Accessed April 8,2019.

[0168] 6.Elixhauser A,Steiner C,Harris DR,Coffey RM.Comorbidity measures for use with administrative data.Med Care 1998;36:8-27.

[0169] 7.Jones G,Sebba A,Gu J,et al.Comparison of tocilizumab monotherapy versus methotrexate monotherapy in patients with moderate to severe rheumatoid arthritis:the A MBITION study.Ann Rheum Dis 2010;69:88-96.10.1136/ard.2008.105197

[0170] 8.Genovese MC,McKay JD,Nasonov EL,et al.Interleukin-6receptor inhibition with tocilizumab reduces disease activity in rheumatoid arthritis with inadequate response to disease-modifying antirheumatic drugs:the tocilizumab in combination with traditional disease-modifying antirheumatic drug therapy study.Arthritis Rheum 2008;58:2968-2980.10.1002/art.23940

[0171] 9.Smolen JS,Beaulieu A,Rubbert-Roth A,et al.Effect of interleukin-6receptor in hibition with tocilizumab in patients with rheumatoid arthritis (OPTION study):a double-blind,placebo-controlled,randomised trial.Lancet 2008;371:987-997.10.1016/s0140-6736(08)60453-5

[0172] 10.Kremer JM,Blanco R,Brzosko M,et al.Tocilizumab inhibits structural joint damage in rheumatoid arthritis patients with inadequate responses to methotrexate:results from the double-blind treatment phase of a randomized placebo-controlled trial of tocilizumab safety and prevention of structural joint damage at one year.Arthritis Rheum 2011;63:609-621.10.1002/art.30158

[0173] 11.Emery P,Keystone E,Tony HP,et al.IL-6receptor inhibition with tocilizumab improves treatment outcomes in patients with rheumatoid arthritis refractory to anti-tumour necrosis factor biologicals:results from a 24-week multicentrerandomised placebo-controlled trial.Ann Rheum Dis 2008;67:1516-1523.10.1136/ard.2008.092932

[0174] 12.Kaneko A.Tocilizumab in rheumatoid arthritis:efficacy,safety and its place in therapy.Ther Adv Chronic Dis 2013;4:15-21.10.1177/2040622312466908

[0175] 13.Dhillon S.Intravenous tocilizumab:a review of its use in adults with rheumatoid arthritis.BioDrugs 2014;28:75-106.10.1007/s40259-013-0076-8

[0176] 14.Pappas DA,John A,Curtis JR,et al.Dosing of intravenous tocilizumab in a real-world setting of rheumatoid arthritis:analyses from the Corrona Registry.RheumatolTher 2016;3:103-115.10.1007/s40744-016-0028-0

[0177] 15.Maini RN,Taylor PC,Szechinski J,et al.Double-blind randomized controlled clinical trial of the interleukin-6receptor antagonist,tocilizumab,in European patients with rheumatoid arthritis who had an incomplete response to methotrexate.Arthritis Rheum 2006;54:2817-

2829.10.1002/art.22033

[0178] 16.Ogata A,Tanaka Y,Ishii T,et al.Long-term safety and efficacy of weekly subcutaneous tocilizumab monotherapy in patients with rheumatoid arthritis who had an inad equate response to subcutaneous tocilizumab every other week:Results from the open-label extension of the SHINOBI study.Mod Rheumatol 2018:1-8.10.1080/14397595.2018.1533514

[0179] 17.van Herwaarden N,Herfkens-Hol S,van der Maas A,et al.Dose reduction of to cilizumab in rheumatoid arthritis patients with low disease activity.Clin Exp Rheumatol 2014;32:390-394.

[0180] 18.Nadkarni A,McMorrow D,Patel C,Fowler R,Smith D.Incidence of dose escalation and impact on biologic costs among patients with rheumatoid arthritis treated with three intravenous agents.J Comp Eff Res 2017;6:671-682.10.2217/cer-2016-0090

[0181] 19.Garces K,Thorne C,Boire G,et al.Comparison of dose escalation and costs of dose escalation between patients with rheumatoid arthritis initiating biologic treatment with etanercept,adalimumab,or infliximab.Value Health 2016;19:A229-A230.10.1016/j.j val.2016.03.1129

[0182] 20.van Vollenhoven RF.Sex differences in rheumatoid arthritis:more than meets the eye.BMC Med 2009;7:12-12.10.1186/1741-7015-7-12

[0183] 21.Matcham F,Norton S,Scott DL,Steer S,Hotopf M.Symptoms of depression and anxiety predict treatment response and long-term physical health outcomes in rheumatoid arthritis:secondary analysis of a randomized controlled trial.Rheumatology(Oxford)2016;55:268-278.10.1093/rheumatology/kev306

[0184] 22.Matcham F,Rayner L,Steer S,Hotopf M.The prevalence of depression in rheumatoid arthritis:a systematic review and meta-analysis.Rheumatology (Oxford)2013;52:2136-2148.10.1093/rheumatology/ket169

[0185] 23.Kojima M,Kojima T,Suzuki S,et al.Depression,inflammation,and pain in patients with rheumatoid arthritis.Arthritis Rheum 2009;61:1018-1024.10.1002/art.24647

[0186] 24.Matcham F,Ali S,Hotopf M,Chalder T.Psychological correlates of fatigue in rheumatoid arthritis:a systematic review.Clin Psychol Rev 2015;39:16-29.10.1016/j.cpr.2015.03.004

[0187] 25.Overman CL,Bossema ER,van Middendorp H,et al.The prospective association between psychological distress and disease activity in rheumatoid arthritis:a multilevel regression analysis.Ann Rheum Dis 2012;71:192-197.10.1136/annrheumdis-2011-200338

[0188] 26.Drugs.com.FDA approves new subcutaneous formulation of actemra.2013.https://www.drugs.com/newdrugs/genentech-gains-fda-approval-new-

subcutaneous-formulation-actemra-adult-patients-living-moderately-3947.html.Accessed January 4,2019.

序列表

<110> 赛诺菲生物技术公司

再生元制药公司

<120> 用于类风湿性关节炎的皮下托珠单抗的修改剂量

<130> 706369: SA9-270PC

<150> US 62/860,611

<151> 2019-06-12

<150> EP 20305192.5

<151> 2020-02-27

<160> 8

<170> PatentIn 3.5版

<210> 1

<211> 214

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 轻链可变区

<400> 1

```
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1               5                  10                  15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Asp Ile Ser Ser Tyr
            20                  25                  30
Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
        35                  40                  45
Tyr Tyr Thr Ser Arg Leu His Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
    50                  55                  60
Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Phe Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65                  70                  75                  80
Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Gly Asn Thr Leu Pro Tyr
                85                  90                  95
Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala
            100                 105                 110
Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly
        115                 120                 125
Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala
    130                 135                 140
Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln
145                 150                 155                 160
```

Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser
165 170 175
Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr
180 185 190
Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser
195 200 205
Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210

<210> 2
<211> 447
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 重链可变区
<400> 2

Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Arg Pro Ser Gln Thr
1 5 10 15
Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Tyr Ser Ile Thr Ser Asp His
20 25 30
Ala Trp Ser Trp Val Arg Gln Pro Pro Gly Arg Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45
Gly Tyr Ile Ser Tyr Ser Gly Ile Thr Thr Tyr Asn Pro Ser Leu Lys
50 55 60
Ser Arg Val Thr Met Leu Arg Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Ser Leu
65 70 75 80
Arg Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala
85 90 95
Arg Ser Leu Ala Arg Thr Thr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Ser
100 105 110
Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro
115 120 125
Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly
130 135 140
Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn
145 150 155 160
Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln
165 170 175
Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser
180 185 190

Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser
195 200 205
Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr
210 215 220
His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser
225 230 235 240
Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg
245 250 255
Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro
260 265 270
Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala
275 280 285
Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val
290 295 300
Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr
305 310 315 320
Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr
325 330 335
Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu
340 345 350
Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys
355 360 365
Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser
370 375 380
Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp
385 390 395 400
Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser
405 410 415
Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala
420 425 430
Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
435 440 445

<210> 3
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> LCDR1
<400> 3

Arg Ala Ser Gln Asp Ile Ser Ser Tyr Leu Asn
1 5 10

<210> 4
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> LCDR2
<400> 4
Tyr Thr Ser Arg Leu His Ser
1 5

<210> 5
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> LCDR3
<400> 5
Gln Gln Gly Asn Thr Leu Pro Tyr Thr
1 5

<210> 6
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> HCDR1
<400> 6
Ser Asp His Ala Trp Ser
1 5

<210> 7
<211> 15
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> HCDR2
<400> 7
Tyr Ile Ser Tyr Ser Gly Ile Thr Thr Tyr Asn Pro Ser Leu Lys
1 5 10 15

<210> 8

<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> HCDR3
<400> 8
Ser Leu Ala Arg Thr Thr Ala Met Asp Tyr
1 5 10

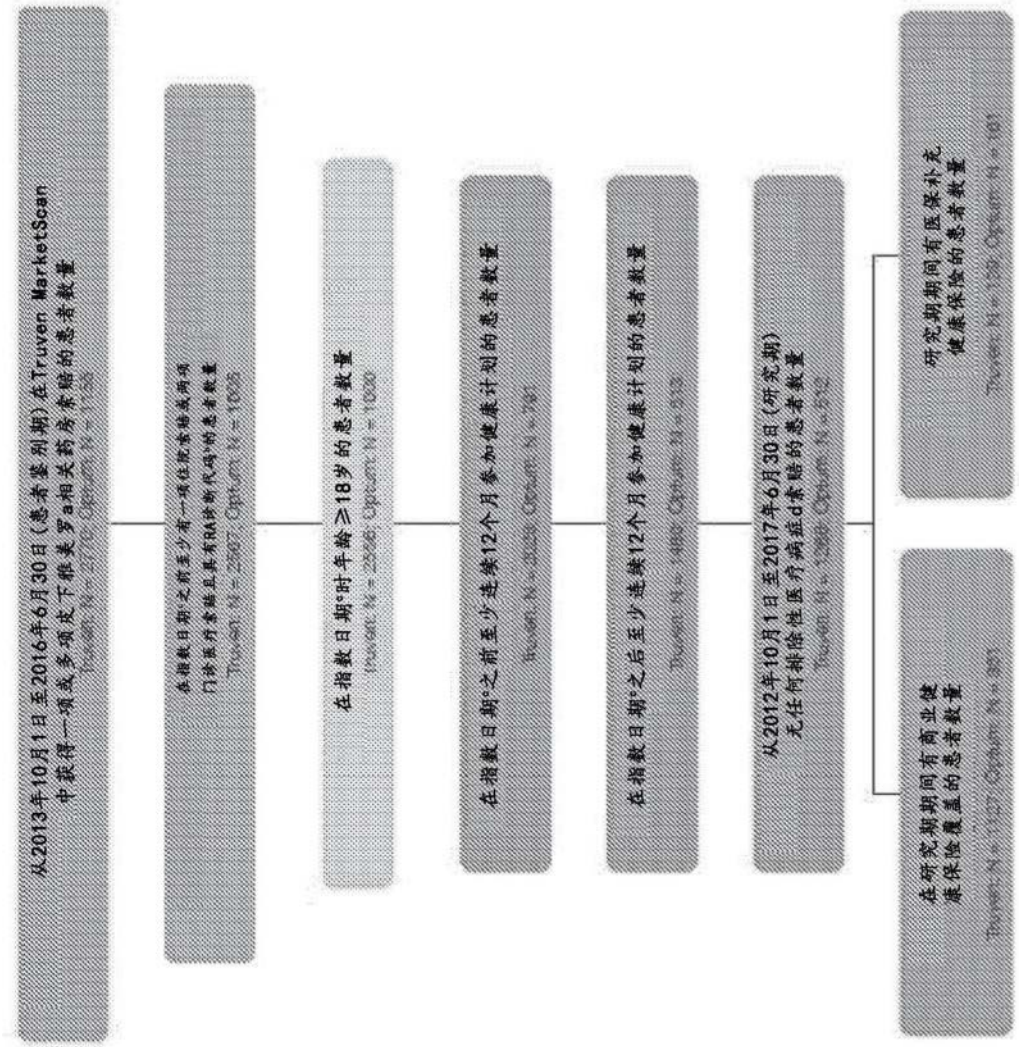

从2013年10月1日至2016年6月30日(患者鉴别期)在Truven MarketScan
中获得一项或多项皮下的美罗a相关的房索赔的患者数量
Truven N = 2770 Optum N = 1738
在指数日期之前至少有一项住院索赔或两项
门诊医疗索赔且具有RA诊断代码的患者数量
Truven N = 2507 Optum N = 1025
在指数日期时年龄≥18岁的患者数量
Truven N = 2356 Optum N = 1020
在指数日期之前至少连续12个月参加健康计划的患者数量
Truven N = 2035 Optum N = 797
在指数日期之后至少连续12个月参加健康计划的患者数量
Truven N = 1482 Optum N = 513
从2012年10月1日至2017年6月30日(研究期)
无任何排除性医疗病症d索赔的患者数量
Truven N = 1268 Optum N = 512
研究期期间有医保补充
健康保险的患者数量
Truven N = 152 Optum N = 101
在研究期期间有商业健
康保险覆盖的患者数量
Truven N = 1127 Optum N = 357

FIG.1

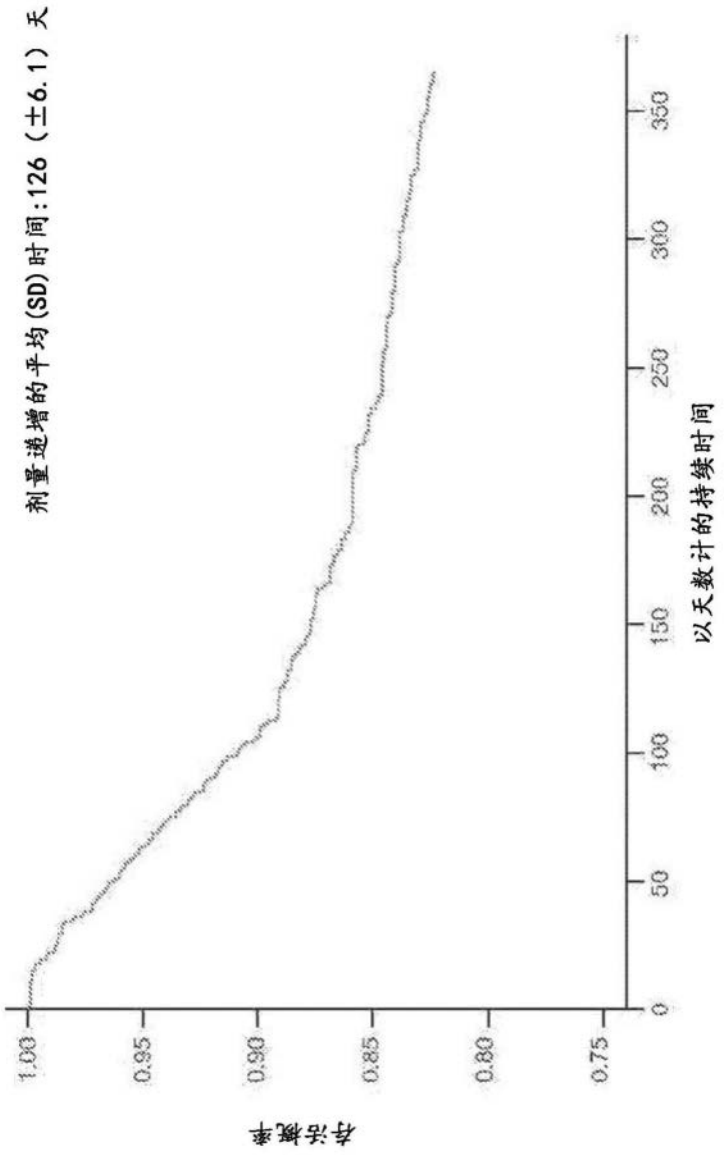

剂量递增的平均(SD)时间:126（±6.1）天
存活概率
1.00
0.95
0.90
0.85
0.80
0.75
0
50
100
150
200
250
300
350
以天数计的持续时间

FIG.2A

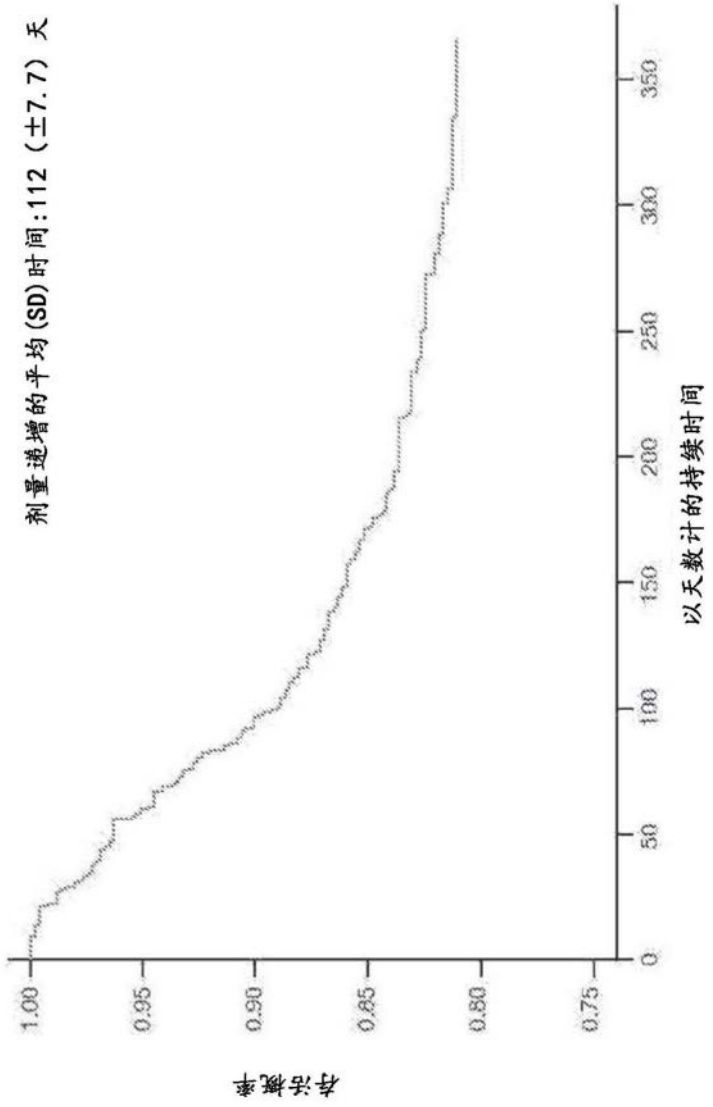

剂量递增的平均(SD)时间:112（±7.7）天
存活概率
1.00
0.95
0.90
0.85
0.80
0.75
0
50
100
150
200
250
300
350
以天数计的持续时间

FIG.2B