



(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公開本

(11)公開編號：TW 202339795 A

(43)公開日：中華民國 112 (2023) 年 10 月 16 日

(21)申請案號：111143328

(22)申請日：中華民國 105 (2016) 年 11 月 03 日

(51)Int. Cl.：

*A61K39/395 (2006.01)**A61K31/519 (2006.01)**A61K31/573 (2006.01)**A61P27/02 (2006.01)*

(30)優先權：2015/11/03

美國

62/250,269

2016/09/14

歐洲專利局

16306166.6

2016/10/14

美國

62/408,391

(71)申請人：法商賽諾菲生物技術公司 (法國) SANOFI BIOTECHNOLOGY (FR)

法國

美商再生元醫藥公司 (美國) REGENERON PHARMACEUTICALS, INC. (US)

美國

(72)發明人：史瑞德哈那桑達瑞 佩斯阿瓦利 SRIDHARA SUNDARAM, PREETHI AAVALI

(FR)；布加 羅納德 BUGGAGE, RONALD (US)；朱 卡連 CHU, KAREN W.

(US)；寇普迪特甘地 瓦萊利 CORP DIT GENTI, VALERIE (FR)；艾利克森 克

里斯汀 ERICKSON, KRISTINE A. (US)；瑪利米格納德 多明尼克 MERY-

MIGNARD, DOMINIQUE (FR)；瓦羅納 拉斐爾 VARONA, RAFAEL (ES)；維堤

羅伯特 VITTI, ROBERT L. (US)

(74)代理人：何愛文；王仁君

申請實體審查：有 申請專利範圍項數：20 項 圖式數：0 共 86 頁

(54)名稱

用於治療葡萄膜炎及黃斑水腫之包含 I L 6 R 抗體的組合物與其使用方法

(57)摘要

本發明提供使用特異性結合人白介素-6 受體(hIL-6R)的抗體治療和改善葡萄膜炎和/或黃斑水腫的症狀的組合物和方法。

The present invention provides compositions and methods of treating and improving the symptoms of uveitis and/or macular edema using an antibody that specifically binds human interleukin-6 receptor (hIL-6R).

發明摘要

【發明名稱】

用於治療葡萄膜炎及黃斑水腫之包含IL6R抗體的組合物與其使用方法

COMPOSITIONS COMPRISING IL6R ANTIBODIES FOR THE
TREATMENT OF UVEITIS AND MACULAR EDEMA AND
METHODS OF USING SAME

【中文】

本發明提供使用特異性結合人白介素-6受體(hIL-6R)的抗體治療和改善葡萄膜炎和/或黃斑水腫的症狀的組合物和方法。

【英文】

The present invention provides compositions and methods of treating and improving the symptoms of uveitis and/or macular edema using an antibody that specifically binds human interleukin-6 receptor (hIL-6R).

【代表圖】

【本案指定代表圖】：無。

【本代表圖之符號簡單說明】：

無

【本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式】：

無

發明專利說明書

(本說明書格式、順序，請勿任意更動)

【發明名稱】

用於治療葡萄膜炎及黃斑水腫之包含IL6R抗體的組合物與其使用方法

COMPOSITIONS COMPRISING IL6R ANTIBODIES FOR THE
TREATMENT OF UVEITIS AND MACULAR EDEMA AND
METHODS OF USING SAME

【相關申請】

本申請案主張2016年10月14日提交的美國臨時申請系列號62/408,391；2016年9月14日提交的歐洲專利申請號EP16306166.6；和2015年11月3日提交的美國臨時申請系列號62/250,269的優先權，其每一篇通過在本文提述以其整體併入。

【技術領域】

本發明涉及葡萄膜炎(uveitis)和/或黃斑水腫(macular edema)的治療處理領域。更具體地，本發明涉及白細胞介素-6受體(IL-6R)拮抗劑如抗IL-6R抗體治療葡萄膜炎的用途。

【先前技術】

白細胞介素-6是具有廣泛生物活性的關鍵細胞因子，包括免疫反應性調節、急性期反應、炎症、腫瘤形成和造血(Kishimoto T., The Cytokine Handbook, A. W. Thomson, Lotze, M.T.編(London: Academic Press). 2003 pp. 281-304)。已發現IL-6的過度產生在慢性炎症性疾病包括類風濕關節炎(RA)中發揮病理學作用。還一致地顯示IL-6在具有非感染性葡萄膜炎患者的玻璃體中升高(Ongkosuwito等, Invest Ophthalmol Vis Sci. 1998;39(13):2659-65；Perez等, Ocul Immunol

Inflamm. 2004; 12(3):193-201 ; Yoshimura 等 , PloS One. 2009; 4(12):e8158 ; 和Valentincic等, Mol Vis. 2011;17:2003-10. Epub 2011年7月20日)。

IL-6直接與IL-6R α 亞基相互作用且IL-6/IL-6R α 對與糖蛋白130(gp130)亞基形成高親和性複合物。IL-6R α 還以可溶形式存在，其涉及反式信號傳導並允許IL-6影響不表現IL-6R α 的細胞，包括在關節中的滑膜細胞(Rose-John等, J Leukoc Biol. 2006; 80(2), 227-36)。

沙利姆單抗(Sarilumab)(SAR153191)也稱為REGN88，其由賽諾菲(Sanofi)和再生元(Regeneron)共同開發。Sarilumab是針對IL-6受體複合物的 α 亞基(IL-6R α)之全長人序列的重組的IgG1 κ 單株抗體。Sarilumab是IL-6信號傳導的強效和特異性抑制劑。通過以高親和力與IL-6R α 結合，sarilumab阻斷IL-6的結合並中斷細胞因子介導的信號傳導級聯。在治療RA的三期臨床試驗中正對Sarilumab進行評估。此外，目前正在進行概念性研究的證明用於治療具有非感染性的中間、後或泛葡萄膜炎的患者。白細胞介素-6是風濕病況的病因的關鍵因素且其信號傳導的抑制是sarilumab作用機制的關鍵部分。

與RA相關的促炎細胞因子包括腫瘤壞死因子 α (TNF- α)、白細胞介素-1 (IL-1)和IL-6。白細胞介素-6在類風濕關節炎中的大部分細胞內表現且在具有RA的患者的血清和滑液中發現IL-6含量升高。升高的可溶性IL-6R α 含量已在多種炎性疾病中觀察到，包括RA (Lipsky PE. Interleukin-6 and rheumatic diseases. Arthritis Res Ther. 2006; 8 (Suppl 2): S4)。IL-6與可溶性IL-6R α 的相互作用導致能夠反式激活存在於多個細胞表面上的gp130的可溶性複合物的形成，其為RA中潛在的主要病理生成機制(Rose-John等, J Leukoc Biol. 2006; 80(2), 227-36)。IL-6在炎症細胞因子級聯中為TNF- α 和IL-1的下游且可因此代表廣泛炎症過程中最終共同的信號傳導通路。類風濕性關節炎是慢性炎性疾病，其特徵在於持續性滑膜炎和多個關節中的軟骨和骨的進行性破壞。相關的全身性炎症症狀包括發熱、疲勞、貧血、急性期反應物增加如紅細胞沉降速率(ESR)和C-反應性蛋白(CRP)，和自身抗體如類風濕因子

(RF)的產生/發展(development) (Kishimoto T., The Cytokine Handbook, A. W. Thomson, Lotze, M.T.編 (London: Academic Press). 2003 pp. 281-304)。

葡萄膜炎是用於描述一組眼內炎性疾病的術語，所述疾病可在任何年齡發生，但主要影響工作年齡組的患者(Nussenblatt等, *Ophthalmology* 1985; 92(4):467-471)。非感染性葡萄膜炎(NIU)可由潛在的炎性疾病、自身免疫病症、腫瘤產生或作為眼睛的創傷的結果。在大多情況中，原因仍然未知(即特發性葡萄膜炎) (Durrani等, *Br J Ophthalmol*. 2004; 88(9):1159-62)。

治療NIU的目標是控制炎症、預防視力喪失和使疾病的長期併發症及其治療最小化。

全身性皮質類固醇廣泛用於需要治療的後段炎症的管理，特別是當其與全身性疾病相關時或當存在雙側眼部疾病時。由於已一致地顯示IL-6在具有NIU的患者的玻璃體中升高(Ongkosuwito等 *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 1998; 39(13):2659-65；Perez等 *Ocul Immunol Inflamm*. 2004; 12(3):193-201；Yoshimura等, *PloS One*. 2009; 4(12):e8158；Valentincic等 *Mol Vis*. 2011; 17:2003-10. Epub 2011年7月20日)，以sarilumab通過IL-6Ra阻斷IL-6信號傳導可具有在該疾病中治療的潛力。

為支持皮下注射sarilumab至患者後非感染性葡萄膜炎的治療，在試驗性自身免疫葡萄膜視網膜炎(EAU)的鼠類器官特異性T淋巴細胞介導的模型中研究了針對IL-6R α (REGN844)的鼠類替代抗體的效力。在研究中，從EAU誘導後第5天每三天以10-100 mg/kg的劑量水平腹膜內(IP)給予小鼠REGN844，導致非感染性葡萄膜炎的劑量相關抑制，如通過視網膜厚度、形態異常和炎症細胞浸潤的減少所證實，通過組織學和光學相干斷層掃描(OCT)測量而確認。小鼠抗鼠類IL6R抗體(REGN844)的全身性(腹膜內)投予一致地緩解實驗性自身免疫葡萄膜炎(EAU)的小鼠模型中玻璃體視網膜炎的發展(Cao, J, 等: *Investigative Ophthalmology & Visual Science* June 2013, Vol.54,

5193)。

黃斑水腫涉及黃斑中來自附近視網膜中損傷血管的異常洩露和流體積累。黃斑水腫的共同誘因是糖尿病性視網膜病。參見Bresnick 1986 *Ophthalmology*, 93(7): 989-97頁。黃斑水腫還可在眼部手術後發生，與和年齡相關的黃斑變性有關或作為影響眼部的炎性疾病的結果。事實上，任何損傷視網膜中血管的疾病都可引起黃斑水腫。

Sarilumab (SAR153191)也稱作REGN88，正在評估其用於治療類風濕性(RA)和用於治療非感染性中間、後和泛葡萄膜炎。Sarilumab是免疫球蛋白G1 (IgG1) κ 同種型的重組人單株抗體，其針對白細胞介素-6受體 α -亞基(IL-6R α)。Sarilumab結合人IL-6R α 且已證實其阻斷白細胞介素-6 (IL-6)信號傳導且IL-6不存在時不誘導信號傳導。在離體測定中，sarilumab對相關細胞類型不證明抗體依賴的細胞毒性(ADCC) 或補體依賴的細胞毒性(CDC)，其中sarilumab結合通過螢光活化的細胞分選(FACS)分析而驗證。

【發明內容】

本發明一態樣在有需要的患者中提供用於治療黃斑水腫的方法，包括投予有效量的特異性結合IL-6受體的抗體。

在多個實施方案中，特異性結合IL-6受體的抗體包括序列SEQ ID NO: 2的重鏈可變區和序列SEQ ID NO: 3的輕鏈可變區。在方法的多個實施方案中，抗體是sarilumab。

在方法的多個實施方案中，受試者罹患黃斑水腫的至少一種症狀。在多個實施方案中，至少一種症狀選自由下列組成之群組：眼部炎症、視力受損、顏色識別受損、組織增厚和眼血管滲漏。例如，受試者具有模糊的視覺。在方法的多個實施方案中，罹患黃斑水腫的至少一種症狀的受試者在投予抗體後得到改善。

在方法的多個實施方案中，受試者罹患囊樣(cystoid)黃斑水腫。在方法的多個實施方案中，受試者罹患糖尿病性視網膜病。

在多個實施方案中，黃斑水腫是繼發於葡萄膜炎的黃斑水

腫。例如，葡萄膜炎選自由下列組成之群組：中間葡萄膜炎、後葡萄膜炎和泛葡萄膜炎。

在方法的多個實施方案中，受試者具有大於300 μm 的中心視網膜厚度(CRT)。

在方法的多個實施方案中，投予所述抗體後改善受試者中的葡萄膜炎的至少一種症狀。在多個實施方案中，葡萄膜炎的症狀選自由下列組成之群組：玻璃體混濁(VH)水平、最佳矯正視力(BCVA)、眼部炎症的徵兆、視網膜血管滲漏，中心視網膜厚度和前房中的眼部炎症。

在多個實施方案中，受試者罹患黃斑水腫的至少一種症狀和葡萄膜炎的至少一種症狀。在方法的多個實施方案中，罹患這些症狀的兩者的受試者在投予抗體後得到改善。

在方法的多個實施方案中，受試者先前已使用皮質類固醇治療至少3個月。例如，皮質類固醇是潑尼松。在多個實施方案中，以15至80 mg/日投予。

在方法的多個實施方案中，受試者還投予甲胺蝶呤。例如，甲胺蝶呤以6至25 mg/周投予。

在方法的多個實施方案中，受試者還投予皮質類固醇。例如，皮質類固醇是潑尼松。在方法的多個實施方案中，潑尼松以15至80 mg/日投予。

在方法的多個實施方案中，受試者還投予甲胺蝶呤。例如，甲胺蝶呤以6至25 mg/周投予。

在多個實施方案中，16周後所述受試者實現Miami 9分量表(Miami 9 point scale)上VH水平至少2步的減少或皮質類固醇劑量減少到每日少於10 mg。

在多個實施方案中，16周後所述受試者實現Miami 9分量表上VH水平至少2步的減少。

在多個實施方案中，16周後所述受試者實現皮質類固醇劑量減少到每日少於10 mg。

在多個實施方案中，受試者經歷CRT大於20%的減少、BCVA大於10字母(letter)的改善、顯示視網膜血管滲漏的減少，和/或葡萄膜炎臨床評估分數(uveitis assessemtn score)的改善。例如，評估分數使用來自受試者的反饋計算和/或使用評估和/或步驟通過醫生確定。例如，改善或減少是相對於健康受試者或相對於對照值或來自具有眼部病況前具有葡萄膜炎和/或黃斑水腫的受試者的樣品。

在多個實施方案中，16周後所述受試者實現BCVA的改善。

在多個實施方案中，16周後所述受試者實現CRT的改善。

在多個實施方案中，16周後所述受試者實現視網膜血管滲漏的改善。

在多個實施方案中，16周後所述受試者實現臨床評估分數的改善。

在方法的多個實施方案中，抗體皮下投予。在多個實施方案中，抗體靜脈內投予。

在方法的多個實施方案中，抗體以約150至約200 mg每兩周投予一次。例如，抗體皮下投予。

在方法的多個實施方案中，抗體以約150 mg每兩周投予一次。
在方法的多個實施方案中，抗體以約200 mg每兩周投予一次。

在方法的多個實施方案中，抗體是托珠單抗(tocilizumab)。例如，托珠單抗以約4至約8 mg/kg每四周靜脈內投予一次。在多個實施方案中，托珠單抗以約162 mg每週一次或每兩週一次皮下投予。

本發明一態樣提供用於在治療受試者中的葡萄膜炎和/或黃斑水腫的方法中使用的抗體，其中所述抗體特異性結合IL-6受體，任選地其中所述受試者在Miami 9步量表上具有大於或等於2的VH水平或其中所述受試者具有大於300 μ m的CRT。

此外，本發明提供在有需要的受試者中治療葡萄膜炎的方法，包括投予有效量的特異性結合IL-6受體的抗體，其中受試者在Miami 9步量表上具有大於或等於3、4、5、6、7或8的VH水平。受試者可在Miami 9步量表上具有大於或等於4的VH水平。

在多個實施方案中，葡萄膜炎可選自由下列組成之群組：中間葡萄膜炎、後葡萄膜炎和泛葡萄膜炎。在多個實施方案中，葡萄膜炎是非感染性葡萄膜炎。在多個實施方案中，葡萄膜炎是全身性或特發性的。受試者可罹患黃斑水腫。在多個實施方案中，受試者可具有大於300 μm 的CRT。在多個實施方案中，受試者具有眼內炎症的其他徵兆。在一些特定的實施方案中，眼內炎症的其他徵兆選自由下列組成之群組：視網膜血管的外周血管護套(perivascular sheathing)和視網膜血管的滲漏。

在一些實施方案中，受試者已罹患葡萄膜炎至少3個月。

在一些實施方案中，受試者中葡萄膜炎的至少一種症狀得到改善。葡萄膜炎的症狀選自由下列組成之群組：VH水平、最佳矯正視力(BCVA)、黃斑水腫、眼部炎症的徵兆、視網膜血管滲漏、CRT和前房中的眼部炎症。例如，葡萄膜炎的症狀(例如VH水平)通過將與無葡萄膜炎和/或黃斑水腫的健康個體或對照值或來自具有葡萄膜炎和/或黃斑水腫之前的受試者的樣品比較而確定。

在一些特定的實施方案中，受試者已使用皮質類固醇治療至少3個月。在具體的實施方案中，皮質類固醇是潑尼松。在一些實施方案中，潑尼松以15至80 mg/日投予。

在一些特定的實施方案中，受試者還投予甲胺蝶呤。在一些實施方案中，甲胺蝶呤以6至25 mg/周投予。

在一些實施方案中，受試者投予皮質類固醇。在多個實施方案中，皮質類固醇可為潑尼松。在一些特定的實施方案中，潑尼松以15至80 mg/日投予。

在一些特定的實施方案中，受試者還投予甲胺蝶呤。在多個實施方案中，甲胺蝶呤以6至25 mg/周投予。

在一些實施方案中，16周後受試者實現Miami 9分量表上VH水平的至少2步的減少或皮質類固醇劑量減少到少於10 mg每日。在一些特定的實施方案中，16周後受試者實現Miami 9分量表上VH水平至少2步的減少。在一些實施方案中，16周後所述受試者實現皮質類固醇劑

量減少到少於10 mg每日。

在一些特定的實施方案中，受試者經歷CRT大於20%的減少、BCVA大於10字母的改善、顯示視網膜血管滲漏的減少和/或葡萄膜炎臨床評估分數的改善。在一些實施方案中，16周後所述受試者實現BCVA的改善。在一些實施方案中，16周後所述受試者實現CRT的改善。在一些特定的實施方案中，16周後所述受試者實現視網膜血管滲漏的改善。在一些特定的實施方案中，16周後所述受試者實現葡萄膜炎臨床評估分數的改善。

在任何實施方案中，特異性結合IL-6受體的抗體包括序列SEQ ID NO: 2的重鏈可變區和序列SEQ ID NO: 3的輕鏈可變區。在一些實施方案中，抗體以約150至約200 mg每兩周投予一次。在多個實施方案中，抗體以約150 mg每兩周投予一次。在多個實施方案中，抗體以約200 mg每兩周投予一次。在一些特定的實施方案中，抗體是sarilumab。

在一些實施方案中，抗體是托珠單抗(tocilizumab)。在一些特定的實施方案中，托珠單抗以約4至約8 mg/kg每四周靜脈內投予一次。在多個實施方案中，托珠單抗以約162 mg每週一次或每兩週一次皮下投予。

本發明一態樣提供用於在受試者中治療葡萄膜炎和/或黃斑水腫的方法中使用的抗體，其中所述抗體包含序列SEQ ID NO: 2的重鏈可變區和序列SEQ ID NO: 3的輕鏈可變區。

此外，本發明還提供在有需要的受試者中治療葡萄膜炎的方法，包括對所述受試者投予治療有效量的抗體，其中所述抗體包含序列SEQ ID NO: 2的重鏈可變區和序列SEQ ID NO: 3的輕鏈可變區。在一些實施方案中，抗體是sarilumab。

在多個實施方案中，葡萄膜炎可選自由下列組成之群組：中間葡萄膜炎、後葡萄膜炎和泛葡萄膜炎。在多個實施方案中，葡萄膜炎可為非感染性葡萄膜炎。葡萄膜炎可為全身性或特發性的。

在一些特定的實施方案中，受試者在Miami 9步量表上具有大於

或等於2的VH水平。在一些特定的實施方案中，受試者在Miami 9步量表上具有大於或等於3、4、5、6、7或8的VH水平。在一些實施方案中，受試者在Miami 9步量表上具有大於或等於4的VH水平。

在一些實施方案中，受試者罹患黃斑水腫。在一些特定的實施方案中，受試者具有大於300 μm 的CRT。在一些實施方案中，受試者具有眼內炎症的其他徵兆。在一些實施方案中，眼內炎症的其他徵兆選自由下列組成之群組：視網膜血管的外周血管護套和視網膜血管的滲漏。在一些特定的實施方案中，受試者已罹患葡萄膜炎至少3個月。

在一些實施方案中，受試者中葡萄膜炎的至少一種症狀得到改善。在多個實施方案中，葡萄膜炎的症狀可選自由下列組成之群組：VH水平、BCVA、黃斑水腫、眼部炎症的徵兆、CRT和前房中的眼部炎症。

在一些實施方案中，受試者已使用皮質類固醇治療至少3個月。例如，皮質類固醇可為潑尼松。在一些實施方案中，潑尼松以15至80 mg/日投予。在一些特定的實施方案中，受試者還投予甲胺蝶呤。在具體的實施方案中，甲胺蝶呤以6至25 mg/周投予。

在一些實施方案中，受試者投予皮質類固醇。皮質類固醇可為潑尼松。在一些特定的實施方案中，潑尼松以15至80 mg/日投予。

在一些特定的實施方案中，受試者還投予甲胺蝶呤。在一些實施方案中，甲胺蝶呤以6至25 mg/周投予。

在一些實施方案中，16周後所述受試者實現Miami 9分量表上VH水平至少2步的減少或皮質類固醇劑量減少到少於10 mg每日。在一些特定的實施方案中，16周後所述受試者實現Miami 9分量表上VH水平至少2步的減少。在一些實施方案中，16周後所述受試者實現皮質類固醇劑量減少到少於10 mg每日。在一些特定的實施方案中，受試者經歷CRT大於20%的減少、BCVA大於10字母的改善、顯示視網膜血管滲漏的減少，和/或葡萄膜炎臨床評估分數的改善。在一些實施方案中，16周後所述受試者實現BCVA的改善。在一些特定的實施方案

中，16周後所述受試者實現CRT的改善。在一些實施方案中，16周後所述受試者實現視網膜血管滲漏的改善。在一些特定的實施方案中，16周後所述受試者實現葡萄膜炎臨床評估分數的改善。

本發明一態樣提供用於在有需要的受試者中治療黃斑水腫的組合物，組合物包含有效量的特異性結合IL-6受體的抗體。

在多個實施方案中，特異性結合IL-6受體的抗體包括序列SEQ ID NO: 2的重鏈可變區和序列SEQ ID NO: 3的輕鏈可變區。例如，抗體是sarilumab。

在多個實施方案中，受試者罹患選自由下列組成之群組的黃斑水腫的至少一種症狀：眼部炎症、視力受損、顏色識別受損、組織增厚和眼血管滲漏。例如黃斑水腫是囊樣黃斑水腫。在多個實施方案中，受試者罹患糖尿病性視網膜病。在多個實施方案中，黃斑水腫繼發於葡萄膜炎。例如，葡萄膜炎選自由下列組成之群組：中間葡萄膜炎、後葡萄膜炎和泛葡萄膜炎(或全葡萄膜炎)。

在多個實施方案中，受試者具有大於300 μm 的CRT。

在多個實施方案中，投予所述抗體後受試者中的葡萄膜炎的至少一種症狀得到改善。在多個實施方案中，葡萄膜炎的症狀選自由下列組成之群組：VH水平、BCVA、眼部炎症徵兆、視網膜血管滲漏，中心視網膜厚度和前房中的眼部炎症。

在多個實施方案中，受試者先前已使用皮質類固醇治療一段時間。例如，所述時間是使用皮質類固醇至少1個月、2個月或3個月。在多個實施方案中，皮質類固醇是潑尼松。例如，潑尼松以15至80 mg/日投予。

在多個實施方案中，受試者還投予甲胺蝶呤。例如，甲胺蝶呤以6至25 mg/周投予。

在多個實施方案中，受試者還投予皮質類固醇。例如，皮質類固醇是潑尼松。在多個實施方案中，潑尼松以15至80 mg/日投予。

在多個實施方案中，受試者還投予甲胺蝶呤。例如，甲胺蝶呤以6至25 mg/周投予。

在多個實施方案中，16周後所述受試者實現Miami 9分量表上VH水平至少2步的減少或皮質類固醇劑量減少到少於10 mg每日。在多個實施方案中，16周後所述受試者實現Miami 9分量表上VH水平至少2步的減少。在多個實施方案中，16周後所述受試者實現皮質類固醇劑量減少到少於10 mg每日。在多個實施方案中，受試者經歷CRT大於20%的減少、BCVA大於10字母的改善、顯示視網膜血管滲漏的減少，和/或葡萄膜炎臨床評估分數的改善。

在多個實施方案中，16周後所述受試者實現BCVA的改善。在多個實施方案中，16周後所述受試者實現CRT的改善。在多個實施方案中，16周後所述受試者實現視網膜血管滲漏的改善。在多個實施方案中，16周後所述受試者實現臨床評估分數的改善。

在多個實施方案中，所述抗體皮下投予。在多個實施方案中，所述抗體以約150至約200 mg每兩周投予一次。在多個實施方案中，所述抗體以約150 mg每兩周投予一次。

在多個實施方案中，所述抗體是托珠單抗。例如，所述托珠單抗以約4至約8 mg/kg每四周靜脈內投予一次。在多個實施方案中，托珠單抗以約162 mg每週一次或每兩週一次皮下投予。

本發明一態樣提供用於治療葡萄膜炎的組合物，其中所述組合物包含治療有效量的特異性結合IL-6受體的抗體。在多個實施方案中，受試者在Miami 9步量表上具有大於或等於2的VH水平或其中所述受試者具有大於300 μm 的CRT。例如，受試者在Miami 9步量表上具有大於或等於3、4、5、6、7或8的VH水平。在多個實施方案中，受試者在Miami 9步量表上具有大於或等於4的VH水平。

在使用的多個實施方案中，葡萄膜炎選自由下列組成之群組：中間葡萄膜炎、後葡萄膜炎和泛葡萄膜炎。在多個實施方案中，葡萄膜炎是非感染性葡萄膜炎。在多個實施方案中，葡萄膜炎是全身性或特發性的。

在多個實施方案中，受試者罹患黃斑水腫。

在多個實施方案中，受試者具有大於300 μm 的CRT。例如，CRT

為約350 μm 、400 μm 、450 μm 、500 μm 、550 μm 、600 μm 、650 μm 、700 μm 、750 μm 、800 μm 或大於800 μm 。

在使用的多個實施方案中，受試者具有眼內炎症的其他徵兆或其他症狀。例如，眼內炎症的其他症狀選自由下列組成之群組：視網膜血管的外周血管護套和視網膜血管的滲漏。

在多個實施方案中，受試者已罹患葡萄膜炎至少3個月。例如，使用組合物後受試者中葡萄膜炎的至少一種症狀得到改善。在多個實施方案中，葡萄膜炎的症狀選自由下列組成之群組：VH水平、BCVA、黃斑水腫、眼部炎症的徵兆、視網膜血管滲漏、CRT和前房中的眼部炎症。

在使用的多個實施方案中，受試者已使用皮質類固醇治療至少3個月。例如，皮質類固醇是潑尼松。在多個實施方案中，潑尼松以15至80 mg/日投予。

在多個實施方案中，受試者還投予甲胺蝶呤。例如，甲胺蝶呤以6至25 mg/周投予。

在多個實施方案中，受試者投予皮質類固醇。例如，皮質類固醇是潑尼松。在多個實施方案中，潑尼松以15至80 mg/日投予。

在多個實施方案中，受試者還投予甲胺蝶呤。例如，甲胺蝶呤以6至25 mg/周投予。

在多個實施方案中，16周後所述受試者實現Miami 9分量表上VH水平至少2步的減少或皮質類固醇劑量減少到每日少於10 mg。

在多個實施方案中，16周後所述受試者實現Miami 9分量表上VH水平至少2步的減少。

在多個實施方案中，16周後所述受試者實現皮質類固醇劑量減少到每日少於10 mg。

在多個實施方案中，受試者經歷CRT的減少(例如大於20%的減少)、BCVA的字母(例如BCVA的大於10字母)，顯示視網膜血管滲漏的減少和/或葡萄膜炎臨床評估分數的改善。在多個實施方案中，16周後所述受試者實現BCVA的改善。在多個實施方案中，16周後所述

受試者實現CRT的改善。在多個實施方案中，16周後所述受試者實現視網膜血管滲漏的改善。

在多個實施方案中，16周後所述受試者實現葡萄膜炎臨床評估分數的改善。

在多個實施方案中，特異性結合IL-6受體的抗體包括序列SEQ ID NO: 2的重鏈可變區和序列SEQ ID NO: 3的輕鏈可變區。

在多個實施方案中，抗體以約150至約200 mg每兩周投予一次。在多個實施方案中，抗體以約150 mg每兩周投予一次。在多個實施方案中，抗體以約200 mg每兩周投予一次。

在多個實施方案中，抗體是sarilumab。在多個實施方案中，抗體是托珠單抗。例如，托珠單抗以約4至約8 mg/kg每四周靜脈內投予一次。

本發明的一態樣提供用於在有需要的受試者中治療葡萄膜炎的組合物，所述組合物包含治療有效量的抗體，其中抗體包括序列SEQ ID NO: 2的重鏈可變區和序列SEQ ID NO: 3的輕鏈可變區。

在多個實施方案中，抗體是sarilumab。

在多個實施方案中，葡萄膜炎選自由下列組成之群組：中間葡萄膜炎、後葡萄膜炎和泛葡萄膜炎。

在多個實施方案中，葡萄膜炎是非感染性葡萄膜炎。在多個實施方案中，葡萄膜炎是全身性或特發性的。

在多個實施方案中，受試者在Miami 9步量表上具有大於或等於2的VH水平。在多個實施方案中，受試者在Miami 9步量表上具有大於或等於3、4、5、6、7或8的VH水平。在多個實施方案中，受試者在Miami 9步量表上具有大於或等於4的VH水平。在多個實施方案中，受試者罹患黃斑水腫。在多個實施方案中，受試者具有大於300 μm 的CRT。

在多個實施方案中，受試者具有眼內炎症的其他徵兆。例如，眼內炎症的其他徵兆選自由下列組成之群組：視網膜血管的外周血管護套和視網膜血管的滲漏。

在多個實施方案中，受試者已罹患葡萄膜炎至少3個月。

在多個實施方案中，受試者中葡萄膜炎的至少一種症狀在使用組合物後得到改善。在多個實施方案中，葡萄膜炎的症狀選自由下列組成之群組：VH水平、BCVA、黃斑水腫、眼部炎症的徵兆、CRT和前房中的眼部炎症。

在多個實施方案中，所述受試者已使用皮質類固醇治療至少3個月。例如，皮質類固醇是潑尼松。在多個實施方案中，潑尼松以15至80 mg/日投予。

在多個實施方案中，受試者還投予甲胺蝶呤。例如，甲胺蝶呤以6至25 mg/周投予。

在多個實施方案中，受試者投予皮質類固醇。例如，皮質類固醇是潑尼松。在多個實施方案中，潑尼松以15至80 mg/日投予。

在多個實施方案中，受試者還投予甲胺蝶呤。例如，甲胺蝶呤以6至25 mg/周投予。

在多個實施方案中，16周後所述受試者實現Miami 9分量表上VH水平至少2步的減少或皮質類固醇劑量減少到少於10 mg每日。

在多個實施方案中，16周後所述受試者實現Miami 9分量表上VH水平至少2步的減少。

在多個實施方案中，16周後所述受試者實現皮質類固醇劑量減少到少於10 mg每日。

在多個實施方案中，受試者經歷CRT大於20%的減少、BCVA大於10字母的改善、顯示視網膜血管滲漏的減少，和/或葡萄膜炎臨床評估分數的改善。

在多個實施方案中，16周後所述受試者實現BCVA的改善。在多個實施方案中，16周後所述受試者實現CRT的改善。在多個實施方案中，16周後所述受試者實現視網膜血管滲漏的改善。在多個實施方案中，16周後所述受試者實現葡萄膜炎臨床評估分數的改善。

本發明一態樣提供組合物用於製造藥物的用途，所述藥物用於在有需要的受試者中治療黃斑水腫，所述組合物包含有效量的特異性

結合IL-6受體的抗體。

在多個實施方案中，特異性結合IL-6受體的抗體包含序列SEQ ID NO: 2的重鏈可變區和序列SEQ ID NO: 3的輕鏈可變區。例如，抗體是sarilumab。

在多個實施方案中，受試者罹患至少一種選自由下列組成之群組的黃斑水腫的症狀：眼部炎症、視力受損、顏色識別受損、組織增厚和眼血管滲漏。在多個實施方案中，投予所述抗體後改善受試者中黃斑水腫的至少一種症狀。

在多個實施方案中，所述受試者罹患囊樣黃斑水腫。在多個實施方案中，受試者罹患糖尿病性視網膜病。在多個實施方案中，黃斑水腫繼發於葡萄膜炎。例如，葡萄膜炎選自由下列組成之群組：中間葡萄膜炎、後葡萄膜炎和泛葡萄膜炎。

在多個實施方案中，受試者具有大於300 μm 的CRT。

在多個實施方案中，投予所述抗體後改善受試者中的葡萄膜炎的至少一種症狀。在多個實施方案中，葡萄膜炎的症狀選自由下列組成之群組：VH水平、BCVA、眼部炎症徵兆、視網膜血管滲漏，中心視網膜厚度和前房中的眼部炎症。

在多個實施方案中，投予所述抗體後受試者中黃斑水腫的至少一種症狀和葡萄膜炎的至少一種症狀得到改善。

在多個實施方案中，受試者先前已使用皮質類固醇治療至少3個月。例如，皮質類固醇是潑尼松。

在多個實施方案中，潑尼松以15至80 mg/日投予。

在多個實施方案中，受試者還投予甲胺蝶呤。例如，甲胺蝶呤以6至25 mg/周投予。

在多個實施方案中，受試者還投予皮質類固醇。例如，皮質類固醇是潑尼松。在多個實施方案中，潑尼松以15至80 mg/日投予。

在多個實施方案中，受試者還投予甲胺蝶呤。例如，甲胺蝶呤以6至25 mg/周投予。

在多個實施方案中，16周後所述受試者實現Miami 9分量表上VH

水平至少2步的減少或皮質類固醇劑量減少到每日少於10 mg。

在多個實施方案中，16周後所述受試者實現Miami 9分量表上VH水平至少2步的減少。

在多個實施方案中，16周後所述受試者實現皮質類固醇劑量減少到每日少於10 mg。

在多個實施方案中，受試者經歷CRT大於20%的減少、BCVA大於10字母的改善、顯示視網膜血管滲漏的減少，和/或葡萄膜炎臨床評估分數的改善。

在多個實施方案中，16周後所述受試者實現BCVA的改善。

在多個實施方案中，16周後所述受試者實現CRT的改善。

在多個實施方案中，16周後所述受試者實現視網膜血管滲漏的改善。

在多個實施方案中，16周後所述受試者實現臨床評估分數的改善。

在多個實施方案中，抗體皮下投予。

在多個實施方案中，抗體以約150至約200 mg每兩周投予一次。例如，抗體以約150 mg每兩周投予一次。在多個實施方案中，抗體以約200 mg每兩周投予一次。

在多個實施方案中，抗體是托珠單抗。例如，托珠單抗以約4至約8 mg/kg每四周靜脈內投予一次。在多個實施方案中，托珠單抗以約162 mg每週一次或每兩週一次皮下投予。

本發明一態樣提供抗體用於製造藥物的用途，所述藥物用於在受試者中治療葡萄膜炎和/或黃斑水腫，其中所述抗體特異性結合IL-6受體，任選地其中所述受試者在Miami 9步量表上具有大於或等於2的VH水平或其中所述受試者具有大於300 μm 的CRT。

本發明的一態樣提供組合物用於製造藥物的用途，所述藥物用於在有需要的受試者中治療葡萄膜炎，其中所述組合物包含有效量的特異性結合IL-6受體的抗體，其中受試者在Miami 9步量表上具有大於或等於2的VH水平或其中所述受試者具有大於300 μm 的CRT。

在多個實施方案中，受試者在Miami 9步量表上具有大於或等於3、4、5、6、7或8的VH水平。

在多個實施方案中，受試者在Miami 9步量表上具有大於或等於4的VH水平。

在多個實施方案中，葡萄膜炎選自由下列組成之群組：中間葡萄膜炎、後葡萄膜炎和泛葡萄膜炎。在多個實施方案中，葡萄膜炎是非感染性葡萄膜炎。在多個實施方案中，葡萄膜炎是全身性或特發性的。

在多個實施方案中，受試者罹患黃斑水腫，例如囊樣黃斑水腫。

在多個實施方案中，受試者具有大於300 μm 的CRT。

在多個實施方案中，受試者具有眼內炎症的其他徵兆。例如，眼內炎症的其他徵兆選自由下列組成之群組：視網膜血管的外周血管護套和視網膜血管的滲漏。

在多個實施方案中，受試者已罹患葡萄膜炎至少3個月。

在多個實施方案中，受試者中葡萄膜炎的至少一種症狀得到改善。例如，葡萄膜炎的症狀選自由下列組成之群組：VH水平、BCVA、黃斑水腫、眼部炎症的徵兆、視網膜血管滲漏、CRT和前房中的眼部炎症。

在多個實施方案中，所述受試者已使用皮質類固醇治療至少3個月。例如，皮質類固醇是潑尼松。在多個實施方案中，潑尼松以15至80 mg/日投予。

在多個實施方案中，受試者還投予甲胺蝶呤。例如，甲胺蝶呤以6至25 mg/周投予。

在多個實施方案中，受試者投予皮質類固醇。例如，皮質類固醇是潑尼松。在多個實施方案中，潑尼松以15至80 mg/日投予。

在多個實施方案中，受試者還投予甲胺蝶呤。例如，甲胺蝶呤以6至25 mg/周投予。

在多個實施方案中，16周後所述受試者實現Miami 9分量表上VH

水平至少2步的減少或皮質類固醇劑量減少到每日少於10 mg。

在多個實施方案中16周後所述受試者實現Miami 9分量表上VH水平至少2步的減少。在多個實施方案中，16周後所述受試者實現皮質類固醇劑量減少到每日少於10 mg。在多個實施方案中，受試者經歷CRT大於20%的減少、BCVA大於10字母的改善、顯示視網膜血管滲漏的減少，和/或葡萄膜炎臨床評估分數的改善。

在多個實施方案中，16周後所述受試者實現BCVA的改善。在多個實施方案中，16周後所述受試者實現CRT的改善。在多個實施方案中，16周後所述受試者實現視網膜血管滲漏的改善。在多個實施方案中，16周後所述受試者實現葡萄膜炎臨床評估分數的改善。

在多個實施方案中，特異性結合IL-6受體的抗體包括序列SEQ ID NO: 2的重鏈可變區和序列SEQ ID NO: 3的輕鏈可變區。

在多個實施方案中，抗體以約150至約200 mg每兩周投予一次。例如，抗體以約150 mg每兩周投予一次。在多個實施方案中，抗體以約200 mg每兩周投予一次。

在多個實施方案中，抗體是sarilumab。

在多個實施方案中，抗體是托珠單抗。例如，托珠單抗以約4至約8 mg/kg每四周靜脈內投予一次。在多個實施方案中，托珠單抗以約162 mg每週一次或每兩週一次皮下投予。

本發明的一態樣提供抗體用於製造藥物的用途，所述藥物用於在受試者中治療葡萄膜炎和/或黃斑水腫，其中抗體包括序列SEQ ID NO: 2的重鏈可變區和序列SEQ ID NO: 3的輕鏈可變區。

本發明的一態樣提供組合物用於製造藥物的用途，所述藥物用於在有需要的受試者中治療葡萄膜炎，其中所述組合物包含治療有效量的抗體，其中所述抗體包括序列SEQ ID NO: 2的重鏈可變區和序列SEQ ID NO: 3的輕鏈可變區。在多個實施方案中，抗體是sarilumab。

在多個實施方案中，葡萄膜炎選自由下列組成之群組：中間葡萄膜炎、後葡萄膜炎和泛葡萄膜炎。在多個實施方案中，葡萄膜炎是非感染性葡萄膜炎。在多個實施方案中，葡萄膜炎是全身性或特發性

的。

在多個實施方案中，受試者在Miami 9步量表上具有大於或等於2的VH水平。

在多個實施方案中，受試者在Miami 9步量表上具有大於或等於3、4、5、6、7或8的VH水平。在多個實施方案中，受試者在Miami 9步量表上具有大於或等於4的VH水平。

在多個實施方案中，受試者罹患黃斑水腫。

在多個實施方案中，受試者具有大於300 μm 的CRT。

在多個實施方案中，受試者具有眼內炎症的其他徵兆。例如，眼內炎症的其他徵兆選自由下列組成之群組：視網膜血管的外周血管護套和視網膜血管的滲漏。

在多個實施方案中，受試者已罹患葡萄膜炎至少3個月。

在多個實施方案中，受試者中葡萄膜炎的至少一種症狀得到改善。在多個實施方案中，葡萄膜炎的症狀選自由下列組成之群組：VH水平、BCVA、黃斑水腫、眼部炎症的徵兆、視網膜血管滲漏、CRT和前房中的眼部炎症。

在多個實施方案中，所述受試者已使用皮質類固醇治療至少3個月。例如，皮質類固醇是潑尼松。

在多個實施方案中，潑尼松以15至80 mg/日投予。

在多個實施方案中，受試者還投予甲胺蝶呤。例如，甲胺蝶呤以6至25 mg/周投予。

在多個實施方案中，受試者投予皮質類固醇。例如，皮質類固醇是潑尼松。在多個實施方案中，潑尼松以15至80 mg/日投予。

在多個實施方案中，受試者還投予甲胺蝶呤。甲胺蝶呤以6至25 mg/周投予。

在多個實施方案中，16周後所述受試者實現Miami 9分量表上VH水平至少2步的減少或皮質類固醇劑量減少到每日少於10 mg。

在多個實施方案中，16周後所述受試者實現Miami 9分量表上VH水平至少2步的減少。

在多個實施方案中，16周後所述受試者實現皮質類固醇劑量減少到每日少於10 mg。

在多個實施方案中，受試者經歷CRT大於20%的減少、BCVA大於10字母的改善、顯示視網膜血管滲漏的減少，和/或葡萄膜炎臨床評估分數的改善。

在多個實施方案中，16周後所述受試者實現BCVA的改善。

在多個實施方案中，16周後所述受試者實現CRT的改善。

在多個實施方案中，16周後所述受試者實現視網膜血管滲漏的改善。

在多個實施方案中，16周後所述受試者實現葡萄膜炎臨床評估分數的改善。

【圖式簡單說明】

無

【實施方式】

本發明實施方案的實例列於下文：

實施方案1. 用於在有需要的受試者中治療黃斑水腫的方法，包括投予有效量的特異性結合IL-6受體的抗體。

實施方案2. 實施方案1的方法，其中所述受試者在Miami 9步量表上具有大於或等於2的玻璃體濁度(VH)水平。

實施方案3. 實施方案1或2的方法，其中所述受試者具有大於300 μm 的中心視網膜厚度(CRT)。

實施方案4. 上述實施方案任一項的方法，其中所述受試者在Miami 9步量表上具有大於或等於3、4、5、6、7或8的VH水平。

實施方案5. 上述實施方案任一項的方法，其中所述受試者在Miami 9步量表上具有大於或等於4的VH水平。

實施方案6. 上述實施方案任一項的方法，其中所述葡萄膜炎選自由下列組成之群組：中間葡萄膜炎、後葡萄膜炎和泛葡萄膜炎。

實施方案7. 上述實施方案任一項的方法，其中所述葡萄膜炎是非感染性葡萄膜炎。

實施方案8. 上述實施方案任一項的方法，其中所述葡萄膜炎是全身性或特發性的。

實施方案9. 上述實施方案任一項的方法，其中所述受試者罹患黃斑水腫。

實施方案10. 上述實施方案任一項的方法，其中所述受試者具有大於300 μm 的CRT。

實施方案11. 上述實施方案任一項的方法，其中所述受試者具有眼內炎症的其他徵兆。

實施方案12. 實施方案11的方法，其中所述眼內炎症的其他徵兆選自由下列組成之群組：視網膜血管的外周血管護套和視網膜血管的滲漏。

實施方案13. 上述實施方案任一項的方法，其中所述受試者已罹患葡萄膜炎至少3個月。

實施方案14. 實施方案13的方法，其中所述受試者中葡萄膜炎和/或黃斑水腫的至少一種症狀得到改善。

實施方案15. 實施方案14的方法，其中所述葡萄膜炎的症狀選自由下列組成之群組：升高的VH水平、減少的最佳矯正視力(BCVA)、黃斑水腫、眼部炎症的徵兆、視網膜血管滲漏、CRT和前房中的眼部炎症。

實施方案16. 上述實施方案任一項的方法，其中所述受試者已使用皮質類固醇治療至少3個月。

實施方案17. 實施方案16的方法，其中所述皮質類固醇是潑尼松。

實施方案18. 實施方案17的方法，其中所述潑尼松以15至80 mg/日投予。

實施方案19. 上述實施方案任一項的方法，其中所述受試者還投予甲胺蝶呤。

實施方案20. 實施方案19的方法，其中所述甲胺蝶呤以6至25 mg/周投予。

實施方案21. 上述實施方案任一項的方法，其中所述受試者投予皮質類固醇。

實施方案22. 實施方案21的方法，其中所述皮質類固醇是潑尼松。

實施方案23. 實施方案22的方法，其中所述潑尼松以15至80 mg/日投予。

實施方案24. 上述實施方案任一項的方法，其中所述受試者還投予甲胺蝶呤。

實施方案25. 實施方案24的方法，其中所述甲胺蝶呤以6至25 mg/周投予。

實施方案26. 實施方案16-18或21-23任一項的方法，其中16周後所述受試者實現：

- Miami 9分量表上VH水平至少2步的減少，或
- 皮質類固醇劑量減少到每日少於10 mg。

實施方案27. 上述實施方案任一項的方法，其中16周後所述受試者實現Miami 9分量表上VH水平至少2步的減少。

實施方案28. 實施方案16-18或21-23任一項的方法，其中16周後所述受試者實現皮質類固醇劑量減少到每日少於10 mg。

實施方案29. 上述實施方案任一項的方法，其中所述受試者經歷：

- CRT大於20%的減少，
- BCVA大於10字母的改善，
- 視網膜血管滲漏的減少，和/或
- 葡萄膜炎臨床評估分數的改善。

實施方案30. 實施方案29的方法，其中16周後所述受試者實現BCVA的改善。

實施方案31. 實施方案29的方法，其中16周後所述受試者實現

CRT的改善。

實施方案32. 實施方案29或39的方法，其中16周後所述受試者實現視網膜血管滲漏的改善。

實施方案33. 實施方案29的方法，其中16周後所述受試者實現葡萄膜炎臨床評估分數的改善。

實施方案34. 上述實施方案任一項的方法，其中所述特異性結合IL-6受體的抗體包括序列SEQ ID NO: 2的重鏈可變區和序列SEQ ID NO: 3的輕鏈可變區。

實施方案35. 實施方案34的方法，其中所述抗體以約200 mg每兩周投予一次。

實施方案36. 上述實施方案任一項的方法，其中所述抗體是sarilumab。

實施方案37. 實施方案1-33的方法，其中所述抗體是托珠單抗。

實施方案38. 實施方案37的方法，其中所述托珠單抗以約4至約8 mg/kg投予。

實施方案39. 一種在有需要的受試者中治療葡萄膜炎和/或黃斑水腫的方法，包括對所述受試者投予治療有效量的抗體，其中所述抗體包含序列SEQ ID NO: 2的重鏈可變區和序列SEQ ID NO: 3的輕鏈可變區。

實施方案40. 實施方案39的方法，其中所述抗體是sarilumab。

實施方案41. 實施方案39或40的方法，其中所述葡萄膜炎選自由下列組成之群組：中間葡萄膜炎、後葡萄膜炎和泛葡萄膜炎。

實施方案42. 實施方案39-41任一項的方法，其中所述葡萄膜炎是非感染性葡萄膜炎。

實施方案43. 實施方案39-42任一項的方法，其中所述葡萄膜炎是全身性或特發性的。

實施方案44. 實施方案39-43任一項的方法，其中所述受試者在Miami 9步量表上具有大於或等於2的VH水平。

實施方案45. 實施方案44的方法，其中所述受試者在Miami 9步量表上具有大於或等於3、4、5、6、7或8的VH水平。

實施方案46. 實施方案44的方法，其中所述受試者在Miami 9步量表上具有大於或等於4的VH水平。

實施方案47. 實施方案39-46任一項的方法，其中所述受試者罹患黃斑水腫。

實施方案48. 實施方案39-47任一項的方法，其中所述受試者具有大於300 μm 的CRT。

實施方案49. 實施方案39-48任一項的方法，其中所述受試者具有眼內炎症的其他徵兆。

實施方案50. 實施方案49的方法，其中所述眼內炎症的其他徵兆選自由下列組成之群組：視網膜血管的外周血管護套和視網膜血管的滲漏。

實施方案51. 實施方案39-50任一項的方法，其中所述受試者已罹患葡萄膜炎至少3個月。

實施方案52. 實施方案39-51任一項的方法，其中所述受試者中葡萄膜炎的至少一種症狀得到改善。

實施方案53. 實施方案52的方法，其中所述葡萄膜炎的症狀選自由下列組成之群組：升高的VH水平、減少的BCVA、黃斑水腫、眼部炎症的徵兆、CRT和前房中的眼部炎症。

實施方案54. 實施方案39-53任一項的方法，其中所述受試者已使用皮質類固醇治療至少3個月。

實施方案55. 實施方案54的方法，其中所述皮質類固醇是潑尼松。

實施方案56. 實施方案55的方法，其中所述潑尼松以15至80 mg/日投予。

實施方案57. 實施方案39-56任一項的方法，其中所述受試者還投予甲胺蝶呤。

實施方案58. 實施方案58的方法，其中所述甲胺蝶呤以6至25

mg/周投予。

實施方案59. 實施方案39-58任一項的方法，其中所述受試者投予皮質類固醇。

實施方案60. 實施方案59的方法，其中所述皮質類固醇是潑尼松。

實施方案61. 實施方案60的方法，其中所述潑尼松以15至80 mg/日投予。

實施方案62. 實施方案39-60任一項的方法，其中所述受試者還投予甲胺蝶呤。

實施方案63. 實施方案62的方法，其中所述甲胺蝶呤以6至25 mg/周投予。

實施方案64. 實施方案54-56或59-60任一項的方法，其中16周後所述受試者實現：

- Miami 9分量表上VH水平至少2步的減少；或
- 皮質類固醇劑量減少到每日少於10 mg。

實施方案65. 實施方案39-64任一項的方法，其中16周後所述受試者實現Miami 9分量表上VH水平至少2的減少。

實施方案66. 實施方案54-56或59-60任一項的方法，其中16周後所述受試者實現皮質類固醇劑量減少到每日少於10 mg。

實施方案67. 實施方案39-66任一項的方法，其中所述受試者經歷：

- CRT大於20%的減少，
- BCVA大於10字母的改善，
- 視網膜血管滲漏的減少，和/或
- 葡萄膜炎臨床評估分數的改善。

實施方案68. 實施方案67的方法，其中16周後所述受試者實現BCVA的改善。

實施方案69. 實施方案67的方法，其中16周後所述受試者實現CRT的改善。

實施方案70. 實施方案67的方法，其中16周後所述受試者實現視網膜血管滲漏的改善。

實施方案71. 實施方案66的方法，其中16周後所述受試者實現葡萄膜炎臨床評估分數的改善。

發明詳述

本文提供醫藥組合物和使用這些醫藥組合物用於治療葡萄膜炎和/或黃斑水腫的方法，和改善這些病症的一者或兩者的至少一種症狀的方法。這些組合物包括至少一種特異性結合人白介素-6受體(hIL-6R)的抗體，和任選的至少一種其他治療劑如甲胺蝶呤或皮質類固醇。

抗hIL-6R抗體

本文包括方法，其包括對患者投予特異性結合hIL-6R的人抗體或其抗原結合片段。如本文使用，術語"hIL-6R"意為特異性結合人白介素-6(IL-6)的人細胞因子受體。在一些實施方案中，投予至患者的抗體特異性結合hIL-6R的細胞外結構域。

hIL-6R的細胞外結構域示於SEQ ID NO: 1的胺基酸序列。SEQ ID NO: 1 的 胺 基 酸 序 列 是 :
 MVAVGCALLAALLAAPGAALAPRRCPAQEVARGVLTSLPGDSVTLT
 CPGVEPEDNATVHWVLRKPAAGSHPSRWAGMGRLLLLRSVQLHDS
 GNYSCYRAGRPAAGTVHLLVDVPPEEPQLSCFRKSPLSNVVCEWGPRS
 TPSLTTKAVLLVRKFQNSPAEDFQEPCQYSQESQKFSCQLAVPEGDSS
 FYIVSMCVASSVGSKFSKTQTFQGCILQPDPPANITVTAVARNPRWL
 SVTWQDPHSWNSSFYRLRFELRYRAERSKTFTTWMVKDLQHHCVI
 HDAWSGLRHVVQLRAQEEFGQGEWSEWSPEAMGTPWTESRSPAE
 NEVSTPMQALTTNKDDDNILFRDSANATSLPVQD。

除非另外表明，如本文使用的術語"抗體"將理解為涵蓋包含兩條免疫球蛋白重鏈和兩條免疫球蛋白輕鏈的抗體分子(即"全長抗體分子")及其抗原結合片段。如本文使用的術語抗體的"抗原結合部分"、

抗體的“抗原結合片段”等包括任何天然存在的、酶學可獲得的、合成的或基因工程改造的多肽或糖蛋白，其特異性結合抗原以形成複合物。抗體的抗原結合片段可使用任何合適的標準技術(如蛋白水解消化或涉及操縱和表現編碼抗體可變和(任選的)恒定域的DNA的重組基因工程技術)源自例如全長的抗體分子。這樣的DNA是已知的和/或可從例如商業來源、DNA文庫(包括例如噬菌體-抗體文庫)容易地獲得，或可為合成的。可對DNA進行測序和以化學方法或通過使用分子生物學技術進行操縱以將一個或多個可變和/或恒定域排列成合適的構象，或引入密碼子、生成半胱氨酸殘基、修飾、添加或缺失胺基酸等。

抗原結合片段的非限制性實例包括：(i) Fab片段；(ii) F(ab')₂片段；(iii) Fd片段；(iv) Fv片段；(v)單鏈Fv (scFv)分子；(vi) dAb片段；和(vii)由模擬抗體的高變區的胺基酸殘基組成的最小識別單元(例如，分離的互補決定區(CDR))。其他工程化的分子如雙抗體、三抗體、四抗體和微抗體也涵蓋在如本文使用的表述“抗原結合片段”中。

抗體的抗原結合片段通常將包含至少一個可變域。可變域可為任何大小或胺基酸組成且將一般包含至少一個CDR，所述CDR與一個或多個框架序列相鄰或與一個或多個框架序列符合讀框(in frame)。在具有與V_L結構域相關的V_H結構域的抗原結合片段中，V_H和V_L結構域可相對於彼此以任何合適的排列安置。例如，可變區可為二聚化的且包含V_H-V_H、V_H-V_L或V_L-V_L二聚體。可替換地，抗體的抗原結合片段可包含單體V_H或V_L結構域。

在一些實施方案中，抗體的抗原結合片段可包含與至少一個恒定域共價連接的至少一個可變域。可在本發明抗體的抗原結合片段內發現的可變和恒定域的非限制性、例示性構造包括：(i) V_H-C_{H1}；(ii) V_H-C_{H2}；(iii) V_H-C_{H3}；(iv) V_H-C_{H1}-C_{H2}；(v) V_H-C_{H1}-C_{H2}-C_{H3}；(vi) V_H-C_{H2}-C_{H3}；(vii) V_H-C_L；(viii) V_L-C_{H1}；(ix) V_L-C_{H2}；(x) V_L-C_{H3}；(xi) V_L-C_{H1}-C_{H2}；(xii) V_L-C_{H1}-C_{H2}-C_{H3}；(xiii) V_L-C_{H2}-C_{H3}；和(xiv) V_L-C_L。在可變和恒定域的任何構造中，包括任何上文列舉的例示性的構造，

可變和恒定域可直接彼此連接或可通過全長或部分鉸鏈或接頭區連接。鉸鏈區可包含或組成為至少2 (例如5、10、15、20、40、60或更多)個胺基酸，其導致單多肽分子中鄰近的可變和/或恒定域之間的柔性或半柔性連接基。此外，本發明抗體的抗原結合片段可包含上文列舉的任何可變和恒定域構造的同二聚體或異二聚體(或其他多聚體)，其彼此和/或與一個或多個單體 V_H 或 V_L 結構域非共價結合(例如通過二硫鍵)。

術語"特異性結合"意為抗體或其抗原結合片段與在生理條件下相對穩定的抗原形成複合物。特異性結合可通過至少約 1×10^{-6} M或更小的解離常數表徵。在其他實施方案中，解離常數至少為約 1×10^{-7} M、 1×10^{-8} M或 1×10^{-9} M。用於確定兩分子是否特異性結合的方法為本領域已知且包括例如平衡透析、表面等離子體共振等。

與全長抗體分子一樣，抗原結合片段可為單特異性或多特異性的(例如雙特異性的)。抗體的多特異性抗原結合片段會通常包含至少兩個不同的可變域，其中每個可變域能夠特異性地與不同的抗原或相同抗原上的不同表位結合。任何多特異性抗體形式包括本文公開的例示性雙特異性抗體形式可使用本領域可獲得的例行性技術適用於在本發明的抗體的抗原結合片段的上下文中使用。

在特定的實施方案中，在本發明的方法中使用的抗體或抗體片段可為多特異性抗體，其可對於一個靶標多肽的不同表位為特異性的或可包含對於多於一個靶標多肽的表位為特異性的抗原結合域。可在本發明的語境中使用的例示性雙特異性抗體形式涉及第一免疫球蛋白(Ig) C_{H3} 結構域和第二Ig C_{H3} 結構域的使用，其中第一和第二Ig C_{H3} 結構域彼此相差至少一個胺基酸，且與缺乏胺基酸差異的雙特異性抗體相比，其中至少一個胺基酸的差異減少雙特異性抗體與蛋白A的結合。在一個實施方案中，第一Ig C_{H3} 結構域結合蛋白A且第二Ig C_{H3} 結構域包含減少或阻斷蛋白A結合的突變，如H95R修飾(通過IMGT外顯子編號；通過EU編號為H435R)。第二 C_{H3} 可進一步包含Y96F修飾(通過IMGT；通過EU的Y436F)。可在第二 C_{H3} 內發現的其他修飾包括：

IgG1抗體情況中的D16E、L18M、N44S、K52N、V57M和V82I (通過IMGT；通過EU的D356E、L358M、N384S、K392N、V397M和V422I)；IgG2抗體情況中的N44S、K52N和V82I (IMGT；通過EU的N384S、K392N和V422I)；和IgG4抗體情況中的Q15R、N44S、K52N、V57M、R69K、E79Q和V82I (通過IMGT；通過EU的Q355R、N384S、K392N、V397M、R409K、E419Q和V422I)。上述雙特異性抗體形式上的變化涵蓋在本發明的範圍內。

在其他特定的實施方案中，抗體是sarilumab (SAR153191)。sarilumab的重鏈可變區包含SEQ ID NO: 2的序列。

sarilumab的輕鏈可變區包含SEQ ID NO: 3的序列。

如本文使用的“中和”或“阻斷”抗體意指其與hIL-6R的結合導致hIL-6R生物活性的抑制。hIL-6R生物活性的抑制可通過測量本領域已知的hIL-6R生物活性的一種或多種指示劑來評估，如hIL-6誘導的細胞活化和hIL-6與hIL-6R的結合 (參見下文實施例)。

本文公開的全長人抗IL-6R抗體與相應的生殖系列序列相比可在重鏈和輕鏈可變域的框架和/或CDR區包含一個或多個胺基酸取代、插入和/或缺失。這樣的突變可通過將本文公開的胺基酸序列與可從例如公開的抗體序列數據庫獲得的生殖系列序列比較而容易地確認。本發明包括抗體及其抗原結合片段，其源自任何本文公開的胺基酸序列，其中在一個或多個框架和/或CDR區內的一個或多個胺基酸回復突變為相應的生殖系列殘基或相應生殖系列殘基的保守的胺基酸取代 (天然或非天然) (這樣的序列變化在本文稱作“生殖系列回復突變”)。以本文公開的重鏈和輕鏈可變區序列開始，本領域的技術人員可容易地生成多種包含一個或多個個體生殖系列回復突變或其組合的抗體和抗原結合片段。在一些實施方案中，VH和/或VL結構域內的全部框架和/或CDR殘基回復突變為生殖系列序列。在其他實施方案中，僅一些殘基回復突變為生殖系列序列，例如僅在FR1的最初8個胺基酸內或在FR4的最後8個胺基酸內發現的突變的殘基，或僅在CDR1、CDR2或CDR3內發現的突變的殘基。此外，本發明的抗體可包含框架

和/或CDR區內兩個或多個生殖系列回復突變的任何組合，即其中一些個體殘基回復突變為生殖系列序列同時保留不同於生殖系列序列的一些其他殘基。一旦獲得，可容易地測試包含一個或多個生殖系列回復突變的抗體和抗原結合片段的一種或多種合意的特徵，如改進的結合特異性、增加的結合親和力、改進或增強的拮抗或激動生物特徵(視情況而定)、減少的免疫原性等。以該一般方式獲得的抗體和抗原結合片段涵蓋于本發明中。

術語“表位”指與稱為互補位的抗體分子可變區中的特異性的抗原結合位點相互作用的抗原決定區。單抗原可具有多於一個的表位。表位可為構象性或線性的。構象性表位通過來自線性多肽鏈不同區段的空間並置的胺基酸生成。線性表位通過多肽鏈中相鄰的胺基酸殘基生成。在一些情況中，表位可包含抗原的糖、磷醯基或磺醯基的部分。

抗hIL-6R抗體可為sarilumab (SAR153191)。在一個實施方案中，sarilumab定義為包含SEQ ID NO: 2的重鏈可變區和SEQ ID NO: 3的輕鏈可變區的抗體。

SEQ ID NO: 2的胺基酸序列是
EVQLVESGGGLVQPGRSLRLSCAASRFTFDDYAMHWVRQAPGKGLE
WVSGISWNSGRIGYADSVKGRFTISRDN AENSLFLQMNGLR AEDTAL
YYCAKGRDSFDIWGQGTMVTVSS。

SEQ ID NO: 3的胺基酸序列是
DIQMTQSPSSVSASVGDRVITTCRASQGISSWLAWYQQKPGKAPKLL
IYGASSLESQVPSRFSGSGSGTDFTLTISLQPEDFASYQCQANSFPY
TFGQGTKLEIK。

在其他實施方案中，sarilumab定義為包含SEQ ID NO: 4的重鏈和SEQ ID NO: 5的輕鏈的抗體。

SEQ ID NO: 4的胺基酸序列是
EVQLVESGGGLVQPGRSLRLSCAAS**RFTFDDY**AMHWVRQAPGKGL
EWVSGISWNSGRIGYADSVKGRFTISRDN AENSLFLQMNGLR AEDT
ALYYCAKGRDSFDIWGQGTMVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGG

TAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSV
VTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAP
ELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYV
DGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVS
NKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGF
YPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQ
GNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK。

SEQ ID NO: 5的胺基酸序列是

DIQMTQSPSSVSASVGDRVITTCRASQGISSWLAWYQQKPGKAPKL
LIYGASSLESGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFASYCQQANSFP
YTFGQGGTKLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPRE
AKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKSTYSLSSSTLTLSKADYEKH
KVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC。

抗hIL6R抗體還可為托珠單抗。托珠單抗還稱為“人源化的PM-1
抗體”或“hMP1”，且通過小鼠抗體 PM-1 (Hirata等 J. Immunology
(1989) 143, 2900-2906)的互補決定區(CDR)移植至人抗體獲得(國際專
利申請WO 92/19759)。WO96/11020顯示人源化的PM1抗體在類風濕
性關節炎的動物模型中有效。托珠單抗以商品名Actemra®上市。

劑量範圍

如本文使用，“以約X至約Y mg投予”意為所指物質以所示範圍內
的任何值投予，包括範圍的終點。例如“投予至患者的抗hIL-6R抗體
的劑量為10 mg-500 mg”包括10 mg的抗hIL-6R抗體、500 mg的抗hIL-
6R抗體和之間所有劑量的投予。

皮質類固醇

皮質類固醇包括潑尼松、氫化可的松、醋酸氫化可的松、醋酸
可的松、特戊酸替勃康酯、潑尼松龍和甲潑尼龍。根據本文的組合物
和方法，皮質類固醇可如下投予。皮質類固醇可以15至80 mg每日口
服投予。在一些實施方案中，皮質類固醇可以15-20、20-50和35-80
mg每日投予。在其他實施方案中，皮質類固醇以15、20、25、30、

35、40、45、50、55、60、65、70、75或80 mg每日投予。根據一些實施方案，皮質類固醇是潑尼松。

根據其他實施方案，皮質類固醇還可選自由下列組成之群組：曲安奈德 (triamcinolone acetonide)、曲安奈德醇 (triamcinolone alcohol)、莫米松 (mometasone)、安西奈德 (amcinonide)、布地奈德 (budesonide)、地奈德 (desonide)、氟輕鬆 (fluocinonide)、醋酸氟輕鬆 (fluocinolone acetonide)、哈西奈德 (halcinonide)、倍他米松 (betamethasone)、倍他米松磷酸鈉 (betamethasone sodium phosphate)、地塞米松 (dexamethasone)、地塞米松磷酸鈉 (dexamethasone sodium phosphate)、氟考龍 (fluocortolone)、氫化可的松-17-戊酸酯 (hydrocortisone-17-valerate)、鹵米松 (halometasone)、二丙酸阿氯米松 (alclometasone dipropionate)、倍他米松戊酸酯 (betamethasone valerate)、倍他米松二丙酸酯 (betamethasone dipropionate)、潑尼卡酯 (prednicarbate)、氯倍他松-17-丁酸酯 (clobetasone-17-butyrate)、氯倍他索-17-丙酸酯 (clobetasol-17-propionate)、己酸氟考龍 (fluocortolone caproate)、特戊酸氟考龍 (fluocortolone pivalate)、醋酸氟潑尼定 (fluprednidene acetate)、氫化可的松-17-丁酸鹽 (hydrocortisone-17-butyrate)、氫化可的松-17-乙酸酯 (hydrocortisone-17-aceponate)、氫化可的松-17-庚酸鹽 (hydrocortisone-17-buteprate)、環索奈德 (ciclesonide) 和潑尼卡酯 (prednicarbate)。

甲胺蝶呤

甲胺蝶呤可以6至25 mg每週口服或肌內投予。在另一個實施方案中，甲胺蝶呤以6至25 mg/周口服或肌內投予於來自亞太地區的患者或來自亞太地區的人的後裔。亞太地區包括中國臺灣、韓國、馬來西亞、菲律賓、泰國和印度。在一些實施方案中，甲胺蝶呤以6-12、10-15、15-20和20-25 mg每週投予。在其他實施方案中，甲胺蝶呤以6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24或25 mg每週投予。

葡萄膜炎

如本文使用的葡萄膜炎指任何眼內炎性疾病或病症。參見“Taber’s Cyclopedic Medical Dictionary”, 1997 (第18版), 由Clayton L. Thomas, M.D., M.PH.編, 由F.A. Davis Company, Philadelphia, PA出版。不同類型的葡萄膜炎描述於下文。葡萄膜炎可涉及葡萄膜結構(例如虹膜、睫狀體和脈絡膜)和眼鏡的非葡萄膜部分(例如視網膜和角膜)兩者。葡萄膜炎可包括虹膜炎(即虹膜的炎症)、睫狀體炎(即睫狀體的炎症)、泛葡萄膜炎(即眼部整個葡萄膜血管層的炎症)、後葡萄膜炎和前葡萄膜炎。中間葡萄膜炎也稱為外周葡萄膜炎, 其集中在睫狀體和睫狀體平面區域中的虹膜和晶狀體直接後面的區域, 且還稱為“睫狀體炎”和“睫狀體平滑肌炎”。還參見美國專利號9,139,646; 美國專利號8,895,521; 和美國專利公開號20090082288 A1, 其每一篇以其整體併入。葡萄膜炎可為急性的(即症狀和症狀馬上發生且持續短時間, 例如數日或數周)或可為慢性的(即初始是漸進的且比急性葡萄膜炎持續更久, 例如數周、數月或數年)。

“後葡萄膜炎”經常稱為脈絡膜視網膜炎, 其是涉及脈絡膜和視網膜炎症的葡萄膜炎形式。還參見Suttorp-Schulten等, 1996 *Ocul Immunol Inflamm.* 4(4): 207-217頁。如本文使用的“前葡萄膜炎”指虹膜睫狀體炎, 其為特徵在於虹膜和睫狀體的炎症和/或虹膜炎的病症。前葡萄膜炎通常導致症狀如疼痛、發紅、畏光和視力下降。前葡萄膜炎的徵兆包括瞳孔減數和鄰近角膜的結膜注射, 也稱為角膜緣周沖洗。還參見Gordon等, 1998 *J Clin Immunol.* 18(4): 264-271頁。“擴散”葡萄膜炎指特徵在於涉及眼鏡全部部分(包括前、中間和後部結構)的炎症的葡萄膜炎類型。參見Huang等, “*Ocular Inflammatory Disease and Uveitis Manual: Diagnosis and Treatment*”。

在多個實施方案中眼部炎症的炎症產物(例如細胞、纖維蛋白、過量的蛋白)可在眼部的流體空間中發現。例如, 炎症產物可以在前房、後室和玻璃體空間中發現。

葡萄膜炎可在眼部手術或創傷性損傷後發生; 作為自身免疫性病症(例如類風濕性關節炎、白塞病、結節病等)的組分, 作為分離的

免疫介導的眼部病症(如睫狀體平滑肌炎或虹膜睫狀體炎)、作為與已知的病因不相關的疾病，和一些引起抗體-抗原複合物貯存在葡萄膜組織中的全身性疾病後發生。葡萄膜炎包括與貝切特病(Bechet's disease)、結節病、Vogt-Koyanagi-Harada綜合征等相關的眼部炎症。在多個實施方案中，非感染性葡萄膜炎在不存在感染劑的情況下發生。

黃斑水腫

如本文使用的“黃斑水腫”指視網膜黃斑部分內的流體的積累。流體影響血液供給至黃斑和/或視網膜，對視覺造成不良影響。黃斑水腫的症狀包括視力惡化、Micropsy、視物變形症(metamorphopsy)、色覺減弱以及中央或旁中央的暗點。參見美國專利號6,046,223。存在不同類型的黃斑水腫包括囊樣黃斑水腫，其為影響中心視網膜或黃斑的病症。囊樣黃斑水腫經常通過引起視網膜腫脹或水腫的黃斑中出現的流體的多重囊腫樣(囊腫)區域的存在來診斷。在多個實施方案中，受試者罹患可引起黃斑水腫的糖尿病性視網膜病。

治療投予和製劑

本文所述的方法包括投予治療有效量的抗hIL-6R抗體至受試者。如本文使用，表述“治療有效量”意為使得葡萄膜炎和/或黃斑水腫得以治療的治療劑量。如本文使用的“治療”指在一種或多種與葡萄膜炎和/或黃斑水腫相關的症狀中引起可檢測的改善(例如特定生物標記物水平的減少)或引起與發生病況或症狀的潛在的病理機制相關的生物效應。例如，下述症狀或病況與葡萄膜炎和黃斑水腫相關：升高的玻璃體混濁(VH)水平、減少的最佳矯正視力(BCVA)、黃斑中流體量的增加、眼部炎症的徵兆、視網膜血管滲漏、中心視網膜厚度(CRT)升高和前房中的眼部炎症。更具體地，與黃斑水腫相關的症狀包括視野中心附近的模糊或波浪的視覺、眼部炎症、視力受損、顏色識別受損、組織增厚和眼部血管滲漏。在一些實施方案中，黃斑水腫的症狀通過減少黃斑中過量的流體而改善。

玻璃體混濁(VH)

玻璃體混濁將通過Miami 9-步量表(級別0-8)評估(參見Davis JL, 等 Am J Ophthalmol. 2010; 150(5): 637-41)。玻璃體混濁通過由玻璃體細胞和蛋白質滲出眼底而遮蔽細節。其比前房感染更深入地影響視力且影響通常因此通常用作涉及中間、後或泛葡萄膜炎的臨床試驗的結果測量。

BCVA (ETDRS字母分數)

視力(VA)可使用BCVA分數評估，使用早期治療糖尿病視網膜病變研究(ETDRS)標準方案評估。最佳矯正視力可在每次訪問時測量。

中心視網膜厚度(CRT)

中心視網膜厚度(CRT)可通過光譜域光學相干斷層掃描(SD-OCT)測量。光譜域光學相干斷層掃描可使用標準化的技術實施。

臨床評估分數

基於下述處於基線(指數變量)的標準可將患者鑑別為“活躍的”：VH、CRT和BCVA，並在治療後基於所述參數評估以確定治療後患者是否實現“非活躍”狀態。輔助變量：臨床評估分數(CAS) [不管活性參數] 改善的：I，未改變的：N，惡化：W。

改善的：分數I (改善的)分配給認為是臨床相關的改善的那些。分數N (未改變的)分配給當無變化或當變化認為並非是臨床上重要的那些。分數W (惡化)分配給當變化使研究參與者處於視覺喪失的短期風險並需要從研究退出的那些。

指數變量	活躍的	非活躍的
臨床VH評估	>4	0
臨床CRT評估	>=300	<300
BCVA評估	< 70	>=70

當對於一種類型的葡萄膜炎可獲得數個變量時，可選擇具有最差基線狀態的變量(臨床判斷)作為指數。

	成功定義
臨床VH評估	根據從基線的變化研究眼2步減少
臨床CRT 評估	相比具有黃斑水腫的患者的基線研究眼CRT-減少 $\geq 20\%$
前房	2步
BCVA評估	研究眼BCVA – 從基線改善變化 ≥ 10 字母(letter)

對於給定患者，除指數變量的全部炎症症狀可考慮為該患者的次要變量。未選作指數變量的炎症的基本徵兆可考慮為次要變量。在停止規則中主要使用分級；次要變量中的改善沒有資格作為改善，即使次級變量是炎症的基本徵兆(但未選作對於該患者的指數變量的那些)。

在一些實施方案中，在Miami 9分量表上VH水平減少2分。根據其他實施方案，在Miami 9分量表上VH水平減少1、2、3、4、5、6、7、8或9分。根據其他實施方案，在Miami 9分量表上VH水平減少1-2、1-3、1-4、2-4或3-5分。

在一些實施方案中，BCVA在EDTRS圖表上改善10字母。根據其他實施方案，BCVA在EDTRS圖表上改善1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19或20字母。根據其他實施方案，BCVA在EDTRS圖表上改善5-15、7-13或8-12字母。

在其他實施方案中，治療上有限的量減少投予至受試者的皮質類固醇的劑量。在一些實施方案中，該皮質類固醇的劑量減少到每日少於100、90、80、70、60、50、40、30、20、10、5或1 mg。在一些實施方案中，皮質類固醇是潑尼松。

依據本發明的方法，投予至患者的治療有效量的hIL-6R抗體將取決於患者的年齡和體型(例如體重或體表面積)以及投予途徑和其他本領域的技術人員已知的因素變化。在一些實施方案中，投予至患者的抗hIL-6R抗體的劑量為約10 mg 至約 500 mg。例如，本發明包括方法，其中將約10 mg、約15 mg、約20 mg、約25 mg、約30 mg、約35 mg、約40 mg、約45 mg、約50 mg、約55 mg、約60 mg、約65 mg、

約70 mg、約75 mg、約80 mg、約85 mg、約90 mg、約95 mg、約100 mg、約105 mg、約110 mg、約115 mg、約120 mg、約125 mg、約130 mg、約135 mg、約140 mg、約145 mg、約150 mg、約155 mg、約160 mg、約165 mg、約170 mg、約175 mg、約180 mg、約185 mg、約190 mg、約195 mg、約200 mg、約205 mg、約210 mg、約215 mg、約220 mg、約225 mg、約230 mg、約235 mg、約240 mg、約245 mg、約250 mg、約255 mg、約260 mg、約265 mg、約270 mg、約275 mg、約280 mg、約285 mg、約290 mg、約295 mg、約300 mg、約325 mg、約350 mg、約375 mg、約400 mg、約425 mg、約450 mg、約475 mg、約500 mg或更多的抗hIL-6R抗體每週投予至患者。

在多個實施方案中，hIL-6R抗體以100至200 mg每週一次投予。在實施方案中，hIL-6R抗體以100 mg每週一次投予。在實施方案中，hIL-6R抗體以150 mg每週一次投予。在實施方案中，hIL-6R抗體以200 mg每週一次投予。在一個實施方案中，hIL-6R抗體以100至150 mg每週一次投予。在另一個實施方案中，hIL-6R抗體以100-200 mg每兩周投予一次。在另一個實施方案中，hIL-6R抗體以150至200 mg每兩周投予一次。在其他實施方案中，hIL-6R抗體以約100或約150 mg每週一次投予。在其他實施方案中，hIL-6R抗體以約100、150或200 mg每兩周投予一次。在實施方案中，hIL-6R抗體以100 mg每兩周投予一次。在實施方案中，hIL-6R抗體以150 mg每兩周投予一次。在實施方案中，hIL-6R抗體以200 mg每兩周投予一次。根據這些實施方案中的一些，hIL-6R抗體皮下投予。根據這些實施方案中的一些，hIL-6R抗體是sarilumab。

在一個實施方案中，hIL-6R抗體以約100 至約150 mg每週一次投予。在另一個實施方案中，hIL-6R抗體以約100至約200 mg每兩周投予一次。在另一個實施方案中，hIL-6R抗體以約150至約200 mg每兩周投予一次。根據這些實施方案中的一些，hIL-6R抗體皮下投予。根據這些實施方案中的一些，hIL-6R抗體是sarilumab。

在一個實施方案中，hIL-6R抗體以約162 mg每週一次投予。在

另一個實施方案中，hIL-6R抗體以約162 mg每兩周投予一次。在另一個實施方案中，hIL-6R抗體以162 mg每週一次投予。在另一個實施方案中，hIL-6R抗體以162 mg每兩周投予一次。根據這些實施方案中的一些，hIL-6R抗體皮下投予。根據這些實施方案中的一些，hIL-6R抗體是托珠單抗。

投予至患者的抗hIL-6R抗體的量可就毫克抗體每千克患者體重(即mg/kg)而言表示。例如，本發明的方法包括將抗hIL-6R抗體以約0.01至約100 mg/kg、約0.1至約50 mg/kg或約1至約10 mg/kg患者體重的每日劑量投予至患者。在一些實施方案中，抗hIL-6R抗體是托珠單抗且以約4 mg/kg至約8 mg/kg投予。在其他實施方案中，抗hIL-6R抗體是托珠單抗且以4 mg/kg至8 mg/kg投予。在這些實施方案的一些中，托珠單抗靜脈內投予。

本發明的方法包括經特定的時間過程將多重劑量的抗hIL-6R抗體投予至患者。例如，抗hIL-6R抗體可每日約1-5次、每週約1-5次、每月約1-5次或每年約1-5次投予。在一些實施方案中，本發明的方法包括將第一劑量的抗hIL-6R抗體在第一時間點投予至患者，隨後在第二時間點投予至少第二劑量的抗hIL-6R抗體至患者。在一些實施方案中，第一和第二劑量可包含相同的量的抗hIL-6R抗體。例如，第一和第二劑量可各包含約10 mg至約500 mg、約20 mg至約300 mg、約100 mg至約200 mg或約100 mg至約150 mg的抗體。第一和第二劑量間的時間可以為約數小時至數周。例如，第二時間點(即當投予第二劑量時的時間)可在第一時間點後約1小時至約7周(即當投予第一劑量時的時間)。根據本發明的一些例示性的實施方案，第二時間點可以為第一時間點後約1小時、約4小時、約6小時、約8小時、約10小時、約12小時、約24小時、約2天、約3天、約4天、約5天、約6天、約7天、約2周、約4周、約6周、約8周、約10周、約12周、約14周或更久。在一些實施方案中，第二時間點為約1周或約2周。第三和後續劑量可貫穿患者治療過程相似地投予。

如本文使用的“約”指值的至少5%更多或更少。例如約100 mg將

指95-105 mg的範圍。

本發明提供使用包含抗IL-6R抗體或其抗原結合片段和任選的一種或多種其他治療劑的治療組合物的方法。

本發明的治療組合物將與適當的載劑、賦形劑和併入製劑以提供改善的轉移、遞送、耐性等的其他作用劑共同投予。在全部藥物化學家已知的配方中可發現多種適當的製劑：Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Company, Easton, PA。這些製劑包括例如粉末、糊劑、軟膏、膠凍、蠟、油、脂質、包含囊泡(vesicle)的脂質(陽離子或陰離子)(如LIPOFECTIN™)、DNA綴合物、無水吸收糊劑、水包油和油包水乳液、乳液碳蠟(多種分子量的聚乙二醇)、半固體凝膠和包含碳蠟的半固體混合物。還參見Powell等"Compendium of excipients for parenteral formulations" PDA (1998) J Pharm Sci Technol 52:238-311。

劑量可取決於待投予的受試者的年齡和體重、靶向的疾病、病況、投予途徑等而變化。已知多種遞送系統且可用於投予本發明的醫藥組合物，例如包封在脂質體中、微粒、微膠囊、受體介導的內吞作用(參見例如Wu等 (1987) J. Biol. Chem. 262:4429-4432)。引入的方法包括但不限於皮內、肌內、腹膜內、靜脈內、皮下、鼻內、硬膜外和口服途徑。組合物可通過任何便利的途徑投予，例如通過輸注或推注、通過經上皮或粘膜皮層(例如口腔粘膜，直腸和腸粘膜等)的吸收且可與其他生物活性劑共同投予。投予可為全身或局部的。hIL-6R抗體可皮下投予。

醫藥組合物還可在囊泡中遞送，特別是脂質體(參見Langer (1990) Science 249:1527-1533)。在一些情況中，醫藥組合物可在受控釋放的系統中遞送，例如使用泵或聚合物材料。在另一個實施方案中，受控的釋放系統可置於組合物標靶的附近，因此僅需要全身劑量的一部分。

可注射的製劑可包括用於靜脈內、皮下、皮內和肌內注射、局部注射、滴注等的劑型。這些可注射的製劑可通過公共已知的方法製

備。例如，可通過在便於注射的無菌水性介質或油性介質中溶解、懸浮或乳化上文所述的抗體或其鹽製備可注射的製劑。作為用於注射的水性介質，存在例如生理鹽水、含有葡萄糖和其它輔助劑的等滲溶液等，其可與適當的增溶劑如醇(例如乙醇)、多元醇(例如丙二醇、聚乙二醇)、非離子表面活性劑[例如聚山梨醇酯80、HCO-50 (氫化蓖麻油的聚氧乙烯(50 mol)加合物)]等組合使用。作為油性介質，存在使用的例如芝麻油、大豆油等，其可與增溶劑如苯甲酸苄酯、苄醇等組合使用。因此製備的注射可填充在適當的安瓿中。

有利的是，用於上文所述的口服或腸胃外用途的醫藥組合物可製備成為適於匹配活性成分劑量的單位劑量的劑型。單位劑量中的這種劑型包括例如片劑、丸劑、膠囊、注射劑(安瓿)、栓劑等。包含的hIL-6R抗體的量一般為每皮下劑型約100至約200 mg。

依照本文公開的方法，抗hIL-6R抗體(或包含該抗體的藥物製劑)可使用任何可接受的設備或機構投予至患者。例如投予可使用注射器和針或使用可重複投予的筆或自動注射遞送裝置實現。本發明的方法包括使用多種可反復使用的筆和/或自動注射遞送裝置投予抗hIL-6R抗體(或包含該抗體的藥物製劑)。這種裝置的實例包括但不限於AUTOPEN™ (Owen Mumford, Inc., Woodstock, UK)、DISETRONIC™ 筆(Disetronic Medical Systems, Bergdorf, Switzerland)、HUMALOG MIX 75/25™ 筆、HUMALOG™ 筆、HUMALIN 70/30™ 筆(Eli Lilly and Co., Indianapolis, IN)、NOVOPEN™ I、II 和 III (Novo Nordisk, Copenhagen, Denmark)、NOVOPEN JUNIOR™ (Novo Nordisk, Copenhagen, Denmark)、BD™ 筆(Becton Dickinson, Franklin Lakes, NJ)、OPTIPEN™、OPTIPEN PRO™、OPTIPEN STARLET™ 和 OPTICLIK™ (Sanofi-Aventis, Frankfurt, Germany)，僅舉數例。在本發明醫藥組合物的皮下注射中具有應用的一次性筆和/或自動注射器遞送裝置的實例包括但不限於SOLOSTAR™ 筆(Sanofi-Aventis)、FLEXPEN™ (Novo Nordisk) 和 KWIKPEN™ (Eli Lilly)、SURECLICK™ Autoinjector (Amgen, Thousand Oaks, CA)、PENLET™

(Haselmeier, Stuttgart, Germany)、EPIPEN (Dey, L.P.)和HUMIRA™ 筆 (AbbVie Inc., North Chicago, IL), 僅舉數例。

遞送抗hIL-6R抗體(或包含該抗體的藥物製劑)至患者的微型輸液器的使用也預期在本文中。如本文使用的術語"微型輸液器"意為經設計以在延長的時間段(例如約10、15、20、25、30或更多分鐘)緩慢投予大體積(例如多至約2.5 mL或更多)的治療製劑的皮下遞送裝置。參見例如美國6,629,949；美國6,659,982；和Meehan等, J. Controlled Release 46:107-116 (1996)。微型輸液器對於遞送包含在高濃度內(例如約100、125、150、175、200或更多mg/mL)和/或粘性溶液中的大劑量的治療蛋白特別有用。

患者族群

在一些實施方案中，將本文所述的方法和組合物投予至特定的患者族群。這些族群包括在Miami 9步量表上具有玻璃體混濁(VH)水平大於或等於2的受試者。在其他實施方案中，該族群中的受試者在Miami 9步量表上具有大於或等於3、4、5、6、7或8的VH水平。根據其他實施方案，該族群中的受試者在Miami 9步量表上具有大於或等於4的VH水平。

在其他實施方案中，該族族群中的受試者具有黃斑水腫。在一些實施方案中，具有黃斑水腫的受試者具有大於300 μ m的CRT。

在其他實施方案中，該族群中的受試者具有眼內炎症的其他徵兆如視網膜血管的外周血管護套和視網膜血管的滲漏。

根據一些實施方案，本發明的方法包括選擇呈現任何上述特徵的患者，並對該患者投予如本文他處所述的抗IL-6R抗體。

組合療法

本發明包括治療葡萄膜炎和/或黃斑水腫的方法，所述方法包括對需要該治療的患者投予抗hIL-6R抗體。在一些實施方案中，抗hIL-6抗體作為"單一療法"或單一治療劑投予。在可替換的實施方案中，抗hIL-6抗體與至少一種其他治療劑組合投予。在本發明方法的實踐中可與抗hIL-6R抗體組合投予的其他治療劑的實例包括但不限於皮質

類固醇，和已知治療、預防或改善人受試者中的葡萄膜炎和/或黃斑水腫的任何其他化合物。具體地，在本發明方法的背景中可與抗hIL-6R抗體組合投予的其他治療劑的非限制性實例包括但不限於甲胺蝶呤和潑尼松。在本發明的方法中，其他治療劑可同時或與抗hIL-6R抗體順序投予。例如，對於同時投予，可製備包含抗hIL-6R抗體和至少一種其他治療劑的藥物製劑。在本發明方法的實踐中與抗hIL-6R抗體組合投予的其他治療劑的量可使用已知的和本領域容易獲得的例行性方法容易地確定。

本發明提供含有任何下述的醫藥組合物：

包含會以每兩周投予的100-200 mg的sarilumab (SAR153191)和會以每日投予的15至80 mg的潑尼松的組合物。

包含會以每兩周投予的約200 mg的sarilumab (SAR153191)和會以每日投予的15至80 mg的潑尼松的組合物。

包含會以每兩周投予的100-150 mg的sarilumab (SAR153191)、會以每日投予的15至80 mg的潑尼松和會以每週投予的6至25 mg的甲胺蝶呤的組合物。

包含會以每兩周投予的100-200 mg的sarilumab (SAR153191)、會以每日投予的15至80 mg的潑尼松和會以每週投予的6至25 mg的甲胺蝶呤的組合物。

本發明提供改善與葡萄膜炎相關的症狀的方法，所述方法包括任何下述：

包括將每兩周100-200 mg的sarilumab (SAR153191)和每日15至80 mg (潑尼松)投予至對其有需要的受試者的方法。

包括將每兩周約200 mg的sarilumab (SAR153191)和每日15至80 mg的潑尼松投予至對其有需要的受試者的方法。

實施例

實施例1. 抗-IL6R抗體在治療人中的葡萄膜炎和/或黃斑水腫中有效。

實施了研究以評估在具有非感染性、中間、後和泛葡萄膜炎的患者中每2周(q2w)皮下投予sarilumab的效力和安全性。

其為隨機、雙盲、安慰劑對照、平行組研究。隨機化為2:1 (sarilumab:安慰劑)且患者根據篩選玻璃體混濁(VH)水平(VH = 4對VH<4)、黃斑水腫(是、否)和葡萄膜炎病因學(全身性和特發性)分層。

首要目的是評估：在第16周具有非感染性葡萄膜炎(NIU)的患者中200 mg sarilumab q2w的效力；最佳矯正視力(BCVA)的變化；具有NIU的患者中皮下sarilumab的安全性；黃斑水腫的變化；眼部炎症的其他症狀的變化；對視網膜血管滲漏的影響；在第16周sarilumab對減少伴隨免疫抑制療法的影響；前房中眼部炎症的變化；NIU患者中sarilumab的藥代動力學(PK)；和免疫原性抗藥物抗體(ADA)。還評估的是對炎症血清生物標記物如高敏感性C反應蛋白(hs-CRP)和血清澱粉樣蛋白A(SAA)的作用；適當時對潛在的全身性疾病的作用；在第52周sarilumab對眼部疾病的作用；在第52周sarilumab對減少伴隨的免疫抑制劑療法的作用；和當症狀惡化時葡萄膜炎的特徵。

研究包括2個時期：

- 主要治療期(部分A)：入選時，患者必須已在使用潑尼松或等同類固醇(單一療法或與甲胺蝶呤組合)治療下；將sarilumab或安慰劑添加至正在進行的療法。2次研究治療注射後(訪問4)，如果在至少2次連續的評估上確認了改善，則遵循預先指定的規則開始背景治療的漸變。每兩周實施臨床(效力和安全性)評估，持續16周。

- 延長治療期(部分B)：如果患者完成部分A且定義為反應者，他或她繼續使用相同的雙盲治療直至完成1年(在第50周進行最後的注射)。每4周實施臨床(效力和安全性)評估。

此外，存在2種進一步的選擇：

- 開放標記的治療期(部分C)：在部分A的任何時間，經歷惡化症狀的患者或是在第16周定義為非反應者的那些以研究者的自由裁量(且在其中該方法已被接受的參與國家中)是具有在部分C中使用開放標記的sarilumab繼續治療的資格的。患者治療至多34個額外的周(至多18

次額外的注射)。實施效力和安全性評估。

- 提出了對患者儲存的DNA和RNA的任選的基因組子研究的探索性研究。

計劃將約57位患者(假設對於sarilumab中預期的59%反應和安慰劑中預期的20 %反應的比較具有80%檢驗效力)進行隨機化。

具有非感染性中間-、後-或泛-葡萄膜炎並具有活躍的疾病或近期活躍(之前3個月的活性)的疾病的患者。患者接受作為單一免疫抑制療法或與甲胺蝶呤組合的皮質類固醇。未允許其他免疫抑制療法。患者必須已接受口服潑尼松(≥ 15 mg和 < 80 mg/日 [或等同的口服皮質類固醇])作為單一免疫抑制療法或與甲胺蝶呤(MTX) (≤ 25 mg/周)口服、或等同的靜脈內、肌內或皮下組合。

主要終點是在第16周具有下述的患者部分：(1)研究的眼的判定VH (Miami 9-分制)中至少2步減少，或(2)在第16周潑尼松或等同口服皮質類固醇的劑量 < 10 mg/日。在第16周其他的效力終點包括中心視網膜厚度(CRT)的基線變化、最佳矯正視力、皮質類固醇劑量、視網膜血管滲漏(FA) (探索性)和臨床評估分數(探索性)。

研究患者

共隨機化58位患者：sarilumab組中38位患者且安慰劑組中20位患者。將全部58位患者暴露至IMP (研究藥用產品)並包括在mITT (修改的治療意向)族群中。為了清楚起見，mITT族群包括接受至少一次IMP注射的全部隨機化的患者。sarilumab組中共28 (73.7 %)位患者和安慰劑組中的13 (65.0 %)位完成了主要治療期；在第16周由於不可評估的主要效力終點(VH評估)，安慰劑組中的1位患者未包括在完成者族群中。

基線處的人口統計學和患者特徵在治療組間良好平衡(表1)。需要注意的是，具有黃斑水腫(定義為CRT ≥ 300 μm)的患者數目在sarilumab組中比安慰劑組更低(分別21 [55.3%]對13 [65.0%])。

表1-分層因素的描述(如IVRS數據庫中記錄) – 隨機化族群VH水平分層基於掃描時的判定值

	安慰劑 (N=20)	SAR153191 200mg q2w (N=38)	全部 (N=58)
玻璃體混濁水平(J Davis/Miami 9-步量表) [n(%)]			
數目	20	38	58
VH<4	17 (85.0%)	32 (84.2%)	49 (84.5%)
VH>=4	3 (15.0%)	6 (15.8%)	9 (15.5%)
葡萄膜炎病因學[n(%)]			
數目	20	38	58
特發性	13 (65.0%)	25 (65.8%)	38 (65.5%)
全身性	7 (35.0%)	13 (34.2%)	20 (34.5%)
黃斑水腫[n(%)]			
數目	20	38	58
是	13 (65.0%)	21 (55.3%)	34 (58.6%)
否	7 (35.0%)	17 (44.7%)	24 (41.4%)

黃斑水腫分層基於通過篩選時裝置軟件自動測量的裁定CRT值的中值。

在基線的中值皮質類固醇劑量為20 mg/日。對於58位患者，1位(1.7%)在基線具有小於15 mg/日的皮質類固醇劑量，45位(77.6%)在基線具有15或20 mg/日的皮質類固醇劑量，12位(20.7%)在基線具有20或40 mg/日的皮質類固醇劑量，且0位在基線具有大於40 mg/日的皮質類固醇劑量。此外，主要的55位(94.8%)患者在基線具有活躍的疾病且其中的29位(50%)為泛-葡萄膜炎。

從首次診斷的中值時間為17.92個月 (1.49年)且當與sarilumab組(17.58個月)比較時其在安慰劑組中更高(24.02個月)。

在基線處，當與安慰劑組(17位患者[85.0%])比較時，具有裁定的

VH < 4的患者數目在sarilumab組中更高(49位患者[86.0%])。sarilumab組中在基線的中值裁定CRT (298.0 μm)低於安慰劑組(308.0 μm)。sarilumab組中具有黃斑水腫(定義為CRT ≥300 μm)的患者的百分比低於安慰劑組(即分別sarilumab組的18位患者[48.6%]對安慰劑組中的14位患者[70.0%])。參見表2。

表2 – 研究眼在基線的裁定眼部評估-隨機化的族群

	SAR153191		
	安慰劑	200mg q2w	全部
	(N=20)	(N=38)	(N=58)
玻璃體混濁			
(J Davis/Miami 9-步			
量表)			
數目	20	37	57
0	6 (30.0%)	13 (35.1%)	19 (33.3%)
1	9 (45.0%)	14 (37.8%)	23 (40.4%)
2	2 (10.0%)	2 (5.4%)	4 (7.0%)
3	0	3 (8.1%)	3 (5.3%)
4	1 (5.0%)	2 (5.4%)	3 (5.3%)
5	1 (5.0%)	2 (5.4%)	3 (5.3%)
6	0	1 (2.7%)	1 (1.8%)
7	0	0	0
8	1 (5.0%)	0	1 (1.8%)
VH<4	17 (85.0%)	32 (86.5%)	49 (86.0%)
VH≥4	3 (15.0%)	5 (13.5%)	8 (14.0%)
玻璃體混濁			
(J Davis/Miami 7-步			
量表)			

	SAR153191					
	安慰劑		200mg q2w		全部	
	(N=20)		(N=38)		(N=58)	
數目	20		37		57	
0	6	(30.0%)	13	(35.1%)	19	(33.3%)
1	9	(45.0%)	14	(37.8%)	23	(40.4%)
2	2	(10.0%)	5	(13.5%)	7	(12.3%)
3	1	(5.0%)	2	(5.4%)	3	(5.3%)
4	1	(5.0%)	2	(5.4%)	3	(5.3%)
5	0		1	(2.7%)	1	(1.8%)
6	1	(5.0%)	0		1	(1.8%)
VH<3	17	(85.0%)	32	(86.5%)	49	(86.0%)
VH≥3	3	(15.0%)	5	(13.5%)	8	(14.0%)

中心視網膜厚度
(來自 SD-OCT的自動測量) (m)

數目	20	37	57
平均值(SD)	308.9 (53.1)	341.6 (149.6)	330.2 (124.9)
中值	308.0	298.0	303.0
Q1 : Q3	271.0 : 338.0	273.0 : 340.0	273.0 : 339.0
最小:最大	223 : 432	148 : 992	148 : 992
CRT<300	6 (30.0%)	19 (51.4%)	25 (43.9%)
CRT≥300	14 (70.0%)	18 (48.6%)	32 (56.1%)

中心視網膜厚度
(CRT) (人工測量)
(m)

數目	20		37		57	
----	----	--	----	--	----	--

	SAR153191		
	安慰劑 (N=20)	200mg q2w (N=38)	全部 (N=58)
平均值 (SD)	217.2 (64.8)	248.4 (165.1)	237.4 (138.5)
中值	195.3	194.0	194.0
Q1 : Q3	170.5 : 255.8	173.5 : 226.0	171.5 : 248.5
最小:最大	125 : 380	94 : 927	94 : 927
CRT<300	18 (90.0%)	30 (81.1%)	48 (84.2%)
CRT≥300	2 (10.0%)	7 (18.9%)	9 (15.8%)

(SD：標準差)

在基線VH<4和VH <3的研究者的眼部評估描述於下表3。共14位 (24.1%)患者具有VH = 4；9位患者([23.7%])在sarilumab組中鑒定，且5位患者([25.0%])在安慰劑組中鑒定。sarilumab組中在基線具有BCVA = 70字母的患者數目低於安慰劑組(即分別 sarilumab組中23位患者 [60.5%]對安慰劑組中16位患者[80.0%])。大量患者(55位患者；94.8%) 在基線顯示異常螢光素血管造影(FA)。參見表3。

表3 – 研究眼在基線的研究者眼部評估-隨機化的族群

	SAR153191		
	安慰劑 (N=20)	200mg q2w (N=38)	全部 (N=58)
玻璃體混濁			
(J Davis/Miami 9- 步量表)			
數目	20	38	58
0	4 (20.0%)	7 (18.4%)	11 (19.0%)
1	3 (15.0%)	10 (26.3%)	13 (22.4%)
2	5 (25.0%)	6 (15.8%)	11 (19.0%)
3	3 (15.0%)	6 (15.8%)	9 (15.5%)

SAR153191						
	安慰劑		200mg q2w		全部	
	(N=20)		(N=38)		(N=58)	
4	3	(15.0%)	5	(13.2%)	8	(13.8%)
5	2	(10.0%)	1	(2.6%)	3	(5.2%)
6	0		2	(5.3%)	2	(3.4%)
7	0		1	(2.6%)	1	(1.7%)
8	0		0		0	
VH<4	15	(75.0%)	29	(76.3%)	44	(75.9%)
VH≥4	5	(25.0%)	9	(23.7%)	14	(24.1%)

玻璃體混濁

(J Davis/Miami 7-
步量表)

數目	20		38		58	
0	4	(20.0%)	7	(18.4%)	11	(19.0%)
1	3	(15.0%)	10	(26.3%)	13	(22.4%)
2	8	(40.0%)	12	(31.6%)	20	(34.5%)
3	3	(15.0%)	5	(13.2%)	8	(13.8%)
4	2	(10.0%)	1	(2.6%)	3	(5.2%)
5	0		3	(7.9%)	3	(5.2%)
6	0		0		0	
VH<3	15	(75.0%)	29	(76.3%)	44	(75.9%)
VH≥3	5	(25.0%)	9	(23.7%)	14	(24.1%)

通過SD-OCT測量
的中心視網膜厚度
(CRT) (m)

數目	20	38	58
----	----	----	----

	SAR153191		
	安慰劑	200mg q2w	全部
	(N=20)	(N=38)	(N=58)
平均值(SD)	302.3 (60.1)	329.8 (154.1)	320.3 (129.6)
中值	299.5	288.0	296.5
Q1 : Q3	262.5 : 333.5	254.0 : 337.0	255.0 : 335.0
最小:最大	205 : 432	153 : 1048	153 : 1048
CRT<300	10 (50.0%)	21 (55.3%)	31 (53.4%)
CRT≥300	10 (50.0%)	17 (44.7%)	27 (46.6%)
最佳矯正視力			
(ETDRS字母分數)			
數目	20	38	58
平均值(SD)	74.5 (13.4)	70.4 (14.6)	71.8 (14.2)
中值	79.0	73.5	75.0
Q1 : Q3	74.0 : 83.0	63.0 : 80.0	64.0 : 81.0
最小:最大	35 : 88	24 : 93	24 : 93
BCVA <70字母	4 (20.0%)	15 (39.5%)	19 (32.8%)
BCVA ≥70字母	16 (80.0%)	23 (60.5%)	39 (67.2%)
螢光素血管造影			
(FA)			
數目	20	38	58
正常	1 (5.0%)	2 (5.3%)	3 (5.2%)
異常	19 (95.0%)	36 (94.7%)	55 (94.8%)
前房(細胞)			
數目	20	38	58
0	15 (75.0%)	28 (73.7%)	43 (74.1%)

SAR153191						
	安慰劑		200mg q2w		全部	
	(N=20)		(N=38)		(N=58)	
+0.5	3	(15.0%)	4	(10.5%)	7	(12.1%)
+1	2	(10.0%)	5	(13.2%)	7	(12.1%)
+2	0		1	(2.6%)	1	(1.7%)
+3	0		0		0	
虹膜/瞳孔病理(耀斑)						
數目	20		38		58	
正常	16	(80.0%)	33	(86.8%)	49	(84.5%)
異常	4	(20.0%)	5	(13.2%)	9	(15.5%)
玻璃體(細胞)						
數目	20		38		58	
0	2	(10.0%)	7	(18.4%)	9	(15.5%)
+0.5	3	(15.0%)	7	(18.4%)	10	(17.2%)
+1	7	(35.0%)	14	(36.8%)	21	(36.2%)
+2	8	(40.0%)	8	(21.1%)	16	(27.6%)
+3	0		2	(5.3%)	2	(3.4%)
眼內壓(IOP) mmHg						
數目	20		38		58	
平均值(SD)	16.3 (4.3)		15.0 (3.4)		15.4 (3.7)	
中值	16.5		15.0		16.0	
Q1 : Q3	13.0 : 18.5		13.0 : 17.0		13.0 : 18.0	
最小:最大	9 : 26		8 : 24		8 : 26	
眼瞼紅斑						
數目	20		38		58	

	SAR153191		
	安慰劑	200mg q2w	全部
	(N=20)	(N=38)	(N=58)
0	20 (100%)	38 (100%)	58 (100%)
+0.5	0	0	0
+1	0	0	0
+2	0	0	0
+3	0	0	0
眼瞼水腫			
數目	20	38	58
0	20 (100%)	38 (100%)	58 (100%)
+0.5	0	0	0
+1	0	0	0
+2	0	0	0
+3	0	0	0
結膜充血			
數目	20	38	58
0	20 (100%)	37 (97.4%)	57 (98.3%)
+0.5	0	0	0
+1	0	1 (2.6%)	1 (1.7%)
+2	0	0	0
+3	0	0	0
結膜水腫			
數目	20	38	58
0	20 (100%)	38 (100%)	58 (100%)
+0.5	0	0	0
+1	0	0	0
+2	0	0	0

	SAR153191		
	安慰劑	200mg q2w	全部
	(N=20)	(N=38)	(N=58)
+3	0	0	0
結膜下出血			
數目	20	38	58
0	20 (100%)	37 (97.4%)	57 (98.3%)
+0.5	0	0	0
+1	0	1 (2.6%)	1 (1.7%)
+2	0	0	0
+3	0	0	0
角膜水腫			
數目	20	38	58
0	20 (100%)	38 (100%)	58 (100%)
+0.5	0	0	0
+1	0	0	0
+2	0	0	0
+3	0	0	0
角膜染色/侵蝕			
數目	20	38	58
0	20 (100%)	38 (100%)	58 (100%)
+0.5	0	0	0
+1	0	0	0
+2	0	0	0
+3	0	0	0
前房耀斑			
數目	20	36	56

	SAR153191		
	安慰劑	200mg q2w	全部
	(N=20)	(N=38)	(N=58)
0	15 (75.0%)	30 (83.3%)	45 (80.4%)
+0.5	0	0	0
+1	2 (10.0%)	6 (16.7%)	8 (14.3%)
+2	3 (15.0%)	0	3 (5.4%)
+3	0	0	0
+4	0	0	0
晶狀體狀態			
數目	20	38	58
晶狀體	17 (85.0%)	29 (76.3%)	46 (79.3%)
人工晶狀體	3 (15.0%)	9 (23.7%)	12 (20.7%)
無晶狀體	0	0	0
有晶狀體眼的晶體			
不透明			
數目	17	29	46
1	12 (70.6%)	25 (86.2%)	37 (80.4%)
2	5 (29.4%)	4 (13.8%)	9 (19.6%)
3	0	0	0
視神經，(杯/盤的比率)			
數目	20	38	58
平均值(SD)	0.190 (0.121)	0.208 (0.142)	0.202 (0.134)
中值	0.200	0.200	0.200
Q1：Q3	0.100：0.300	0.100：0.300	0.100：0.300
最小:最大	0.00：0.30	0.00：0.80	0.00：0.80

9步量表通過將片2和3組合為單步驟並將片6和7組合為單步驟每

FDA推薦變為7步量表。

需要注意的是，對於VH，觀察到研究者評估和裁定評估間的分歧。在超過52.6%的患者族群中，VH的裁定評估沒有研究者的評估嚴重。此外，兩評估間存在具有兩步或更多差異的患者比例。因此，使用VH值每研究者的主要終點包括了額外敏感性分析。在55.2%的患者中，對於CRT，觀察到研究者評估和裁定評估間的差異，且12位患者(20.7%)中CRT的裁定評估沒有研究者的評估嚴重。

劑量和持續時間

兩組中暴露至注射是等同的，其中在部分A的16周過程中具有14.1周的IMP注射暴露。兩組中整體合規性也是等同的；全部的58位患者接受了至少89%的理論劑量。

效力

主要效力終點

主要終點(在第16周VH中具有2步減少或皮質類固醇劑量 < 10 mg/日的患者部分)分析基於裁定VH值。主要終點分析結果示於表4中。

當與安慰劑(30.0%)比較時，VH中具有2步減少或皮質類固醇劑量 < 10 mg/日的患者部分在sarilumab組(46.1%)中更高，然而該差異並非是統計學顯著的($p=0.2354$)。

選擇主要效力終點以評估sarilumab減少與葡萄膜炎相關的眼部炎症的效力。預期其包括具有重要VH分數的患者，對於他們來說，VH值的減少是至關重要的。最後，招募的族群顯示不那麼嚴重的VH值，由於具有嚴重VH的患者使用了在本研究中不允許的伴隨免疫抑制藥物治療。

其他終點(如BCVA)目標在於評估sarilumab對功能性參數的效力。

對於每個完整的數據集合，以0.10的2邊 α 水平，使用Cochran-Mantel-Haenszel (CMH)測試實施了2個治療組間反應者比率的比較。

表4 – 主要效力測試 – mITT族群

	安慰劑 (N=20)	SAR153191 200mg q2w (N=38)
在第16周具有VH≥2的減少或皮質類固醇劑量<10mg/日的患者		
反應者比率的組合預估 (%)	30.0	46.1
比照對安慰劑		
比值比的組合估計		2.1
90% CI		(0.8-5.6)
p-值		0.2354

注意：使用了多重填補法解決了mITT族群中失去的值(種子 = 13480，26960；填補數目 = 100)。

反應者比率的組合估計通過平均出不同填補數據集合的全部反應者比率獲得。比值比的組合估計通過組合來自不同填補數據集合的CMH分析的比值比的對數變換、使用Rubin's公式且隨後通過反變換組合的評估獲得。

調整CMH分析用於隨機化分層因素VH水平(VH >= 4對VH<4)。

在時間窗口第16周使用裁定的VH和皮質類固醇值定義反應者狀態。

表5 – 根據反應者狀態的主要效力終點部分– mITT族群

	安慰劑 (N=20)	SAR153191 200mg q2w (N=38)
反應者	6 (30.0%)	17 (44.7%)
在第16周VH ≥2的減少	2 (10.0%)	6 (15.8%)
在第16周皮質類固醇劑量<10mg/日	5 (25.0%)	16 (42.1%)
非反應者	13 (65.0%)	20 (52.6%)
由於缺乏效力未完成主要治療期(部分A)	6 (30.0%)	6 (15.8%)
在第16周末減少VH ≥2且皮質類固醇劑量 ≥10mg/日	6 (30.0%)	11 (28.9%)
在第16周末減少VH ≥2且皮質類固醇劑量丟 0		3 (7.9%)

失

根據醫療審查的未反應者	1 (5.0%)	0
-------------	----------	---

VH值是在時間窗口第16周的裁定VH值。皮質類固醇值以時間窗口第16周為基礎。

將失去的反應者狀態考慮為非反應者的VH中，2步減少的敏感性分析或皮質類固醇劑量<10 mg/日的結果與主要分析相似(參見表6)。

還計算了將失去的反應者狀態考慮為非反應者的在VH中具有2步或更多減少的患者或潑尼松或等同的口服皮質類固醇<10 mg/日的劑量的比例成分。

表6 – 敏感性分析：將失去的反應者狀態考慮為非反應者，在第16周裁定VH具有至少2步減少或潑尼松或等同的口服皮質類固醇的劑量<10 mg/日的患者比例- mITT

	安慰劑 (N=20)	SAR153191 200mg q2w (N=38)
在第16周具有VH≥2的減少或皮質類固醇劑量 <10mg/日的患者		
反應者[n(%)]	6 (30.0%)	17 (44.7%)
比照對安慰劑		
通用的比值比		2
90%精確CI		(0.6至6.2)
精確的p-值		0.3893

注意：通用的比值比來自調整用於隨機化分層因素VH水平的CMH分析 (VH >= 4比VH<4)。雙邊置信區間(CI)和p值來自精確分層測試(Gart 1971)。

使用在時間窗口第16周的裁定的VH和皮質類固醇值定義反應者狀態。

在第16周將具有失去的反應者狀態的患者考慮為非反應者。

其他關鍵效力終點

根據研究者評估，在VH中具有2步減少或皮質類固醇劑量< 10 mg/日的患者比例在sarilumab組(64.0%)中比安慰劑(35.0%)表面上顯著更高(p=0.0372)。參見表7。還計算了在第16周基於研究者讀取值的VH中具有2步或更多減少或潑尼松或等同的口服皮質類固醇的劑量<10 mg/日的患者的比例成分。參見表8。

表7 – 敏感性分析：在第16周基於研究者具有VH的2步或更多減少或潑尼松或等同的口服皮質類固醇劑量< 10mg/日的患者比例– mITT族群

	安慰劑 (N=20)	SAR153191 200mg q2w (N=38)
在第16周具有VH≥2的減少或皮質類 固醇劑量<10mg/日的患者		
反應者比率的組合預估 (%)	35.0	64.0
比照對安慰劑		
比值比的組合估計		3.7
90% CI		(1.3至10.4)
95% CI		(1.1至12.6)
p-值		0.0372

注意：使用了多重填補法解決了mITT族群中失去的值(種子 = 13480，26960；填補數目 = 100)。

反應者比率的組合評估通過平均出不同填補數據集合的全部反應者比率獲得。比值比的組合評估通過組合來自不同填補數據集合的CMH分析的比值比的對數變換、使用Rubin's公式且隨後通過反變換組合的評估獲得。

調整CMH分析用於隨機化分層因素VH水平(VH ≥ 4對VH<4)。

在時間窗口第16周使用基於研究者評估的VH和皮質類固醇值定義反應者狀態。

表8 – 在第16周基於研究者的VH中具有2步或更多減少或潑尼松或等同的口服皮質類固醇 <10mg/日的患者比例的敏感性分析部分– mITT族群

	安慰劑 (N=20)	SAR153191 200mg q2w (N=38)
反應者	7 (35.0%)	23(60.5%)
在第16周 VH減少 ≥ 2	4 (20.0%)	16(42.1%)
在第16周皮質類固醇劑量<10mg/日	5 (25.0%)	16(42.1%)
非反應者	13(65.0%)	13(34.2%)
由於缺乏效力未完成主要治療期(部分A)	6 (30.0%)	6 (15.8%)
在第16周末減少 VH ≥ 2且皮質類固醇劑量 ≥ 10mg/日	6 (30.0%)	5 (13.2%)
在第16周末減少 VH ≥ 2且皮質類固醇劑量丟失	0	2 (5.3%)
根據醫療審查的未反應者	1 (5.0%)	0

VH值在時間窗口第16周以研究者評估為基礎。皮質類固醇值以時間窗口第16周為基礎。

關鍵次級效力終點
裁定的VH中從基線的變化

在sarilumab和安慰劑治療組間觀察到裁定VH中從基線的變化的統計學顯著性差異。至第16周裁定VH從基線的LS平均變化在sarilumab組(-0.87)中比安慰劑組(-0.13)中更高，具有-0.74的LS平均差異對安慰劑(90% CI: -1.223至-0.262)；p= 0.0127。參見表9。

表9 – 次級效力終點 – 裁定VH從基線的變化– mITT族群

玻璃體混濁(J Davis/Miami 9步 量表)	安慰劑 (N=20)	SAR153191 200mg q2w (N=38)
基線		
數目	20	38

平均值(SD)	1.7 (2.0)	1.4 (1.6)
中值	1.0	1.0
最小:最大	0 : 7	0 : 7
第16周		
數目	13	28
平均值(SD)	1.4 (1.6)	0.7 (0.9)
中值	1.0	0.0
最小:最大	0 : 6	0 : 4
從基線的變化		
數目	13	28
平均值(SD)	-0.1 (1.5)	-0.9 (1.4)
中值	0.0	-1.0
最小:最大	-4 : 1	-5 : 1
LS平均值(SE) ^a	-0.1 (0.23)	-0.9 (0.16)
90% CI	(-0.519至0.267)	(-1.146至-0.592)
LS平均差異(SE)對安慰劑 ^a		-0.7 (0.29)
90% CI		(-1.223至-0.262)
95% CI		(-1.319至-0.166)
p-值		0.0127

CI: 置信區間; MMRM: 重複測量的混合模型; LS平均值: 使用混合模型計算的最小二乘均值

注意: 僅在基線和基線後評估具有裁定VH的患者包括在從基線的變化的分析中。

^aMMRM模型包括治療組、訪問和訪問治療組相互作用作為固定分類效應, 以及, 基線裁定VH的連續固定協變量

使用非結構化相關矩陣模擬患者內錯誤。

玻璃體混濁初步結論

在該族群中僅7位患者在基線給出VH>=4。一般而言, 在該研究

中更難招募嚴重的患者，這是由於具有嚴重疾病的患者的標準看護包括數種伴隨免疫抑制療法，其在該研究中是禁止的。此外，注意到了研究者和裁定者間VH評估與處理前評估間的分歧。在第16周，當與安慰劑(35.0%)比較時VH中具有2步減少每研究者評估或皮質類固醇劑量 < 10 mg/日的患者比例在sarilumab組(64.0%)中顯著更高(OR: 3.7 (90% CI: 1.3-10.4, $p=0.0372$)。此外當與安慰劑組比較時VH每裁定評估中的變化顯著更高(-0.74的LS平均差異對安慰劑(90% CI: -1.223至-0.262, $p=0.0127$)。

潑尼松或口服皮質類固醇劑量

在第12周，sarilumab的5次注射後，當與安慰劑組比較時觀察到口服皮質類固醇劑量引人注意的差異。

潑尼松或口服皮質類固醇劑量中的從基線至第16周的LS平均變化在sarilumab組(-11.20 mg/日)中比安慰劑組(-7.85 mg/日)更高，但無統計學上的顯著差異。

裁定中心視網膜厚度

當與安慰劑組(-8.9 μm)比較時，裁定CRT從基線至第16周的LS平均變化在sarilumab組(-35.4 μm)中減少至更大程度，具有-26.5的LS平均差異對安慰劑(90% CI: -50.41至-2.68) ($p=0.0683$)。由於研究中8位患者給出了非常高的基線CRT值(其具有顯示改善的更大的能力) (表10)，mITT族群上的SAP中計劃的MMRM模型並不適於擬合裁定CRT的變化(如通過學生化殘差圖(studentized residuals plots)確認)。還實施了分析評估排除了具有高基線CRT的患者的mITT族群裁定CRT中從基線的變化且在表10中詳述。排除具有高基線CRT的患者，從基線至第16周裁定CRT中的LS平均變化在sarilumab組(-5.27 μm)中減少且在安慰劑組(1.79 μm)中增加，具有-7.06的LS平均變化對安慰劑(90% CI: -22.022至7.904) ($p=0.4328$)。當與無變化的安慰劑組比較時，從基線至第16周裁定CRT中的LS平均變化在sarilumab組(-6.4%)中減少，具有-6.4%的LS平均差異對安慰劑(90% CI: -12.374至-0.350) ($p=0.0825$) (表10)。

表10 – 裁定CRT從基線的變化- 排除具有高基線CRT的mITT族群

中心視網膜厚度(CRT) (從SD-OCT自動測量) (μm)	安慰劑(N=20)	SAR153191 200mg q38)
基線		
數目	20	38
平均值(SD)	306.1 (58.9)	338.4 (155.5)
中值	306.5	293.0
最小:最大	214 : 432	153 : 1048
第16周		
數目	14	24
平均值(SD)	299.2 (60.4)	292.7 (74.1)
中值	294.5	291.00
最小:最大	211 : 429	153 : 576
從基線的變化		
數目	14	24
平均值(SD)	1.54 (14.36)	-7.27 (17.97)
中值	-1.72	-4.15
最小:最大	-12.0 : 41.6	-48.3 : 21.9
LS平均值(SE) ^a	0.0 (2.90)	-6.4 (2.15)
90% CI	(-4.923至4.934) (-10.008至-2.705)	
LS平均差異 (SE)對安慰劑 ^a		-6.4 (3.55)
90% CI		(-12.374至-0.350)
p-值		0.0825

CI：置信區間；MMRM: 重複測量的混合模型；LS平均值：使用混合模型計算的最小二乘均值 注意：僅包括具有在基線和基線後評估的裁定CDT(從SD-OCT自動測量)的患者。

^aMMRM模型包括治療組、VH水平(<4, >=4)的隨機化層、訪問和訪問治療組相互作用作為固定分類效應，以及，基線裁定VH的連續固定協變量(從SD-OCT自動測量)

使用非結構化相關矩陣模擬患者內錯誤。

組內LS平均值和標準誤(SE)使用等於在層變量水平中觀察到的患者比例的
權重計算：在研究族群中VH水平(<4, >=4)

基於基線CRT分佈的審查高基線CRT定義為基線CRT >= 432

最佳矯正視力

BCVA仍為葡萄膜炎治療中臨床最相關的功能參數。其他重要的變量(VH、CRT、FA發現)依然為用於證明新治療效力的重要的炎症標記物。在第10周，4次sarilumab注射後，觀察到BCVA中統計學上顯著的改善(表11)。

從基線到第16周觀察到BCVA變化中的統計學顯著差異。從基線到第16周BCVA中LS平均值的變化在sarilumab組(8.51)中顯著高於安慰劑組(3.87)，具有4.65的LS平均差異對安慰劑(90% CI: 1.091至8.201)；p= 0.0333。相比安慰劑組中的3.60字母，sarilumab組中的平均改善為8.93字母(在ETDRS圖表上幾乎為2行)。

表11 – 次級效力終點 – BCVA從基線的變化 – mITT族群

最佳矯正視力 (ETDRS字母分數)	SAR153191 200mg	
	安慰劑 (N=20)	q2w (N=38)
基線		
數目	20	38
平均值(SD)	74.50 (13.4)	70.37 (14.6)
中值	79.0	73.5
最小:最大	35 : 88	24 : 93
第16周		
數目	15	29
平均值(SD)	75.8 (12.0)	79.5 (10.6)
中值	79.0	80.0
最小:最大	55 : 95	52 : 100
從基線的變化		

數目	15	29
平均值(SD)	3.60 (6.5)	8.93 (9.9)
中值	4.0	7.0
最小:最大	-9.0 : 20.0	-5.0 : 45.0
LS平均值(SE)a	3.5 (1.84)	9.3 (1.36)
90% CI	(0.32至6.59)	(6.97至11.61)
LS平均差異(SE)對安慰劑 ^a		5.8 (2.26)
90% CI		(1.99至9.67)
95% CI		(1.21至10.46)
p-值		0.0153

CI：置信區間；MMRM：重複測量的混合模型；LS平均值：使用混合模型計算的最小二乘均值 注意：僅包括具有在基線和基線後評估的BCVA的患者。

^aMMRM模型包括治療組、VH水平(<4, >=4)的隨機化層、訪問和訪問治療組相互作用作為固定分類效應，以及，基線BCVA的連續固定協變量

使用非結構化相關矩陣模擬患者內錯誤。

組內LS平均值和標準誤(SE)使用等於在層變量水平中觀察到的患者比例的權重計算：在研究族群中VH水平(<4, >=4)

BCVA和CRT初步結論

在第16周，相比安慰劑，sarilumab組的患者顯示BCVA中統計學顯著的改善(5.8的LS平均差異對安慰劑(90% CI:1.99-9.67, p=0.0153)。裁定CRT中(即黃斑水腫中)的平均減少在sarilumab組中數值上高於安慰劑組(5.8的LS平均差異對安慰劑(90% CI: 1.99至9.67); p = 0.0153)。

前房細胞分數

前房中的炎症活性通過房水中細胞和蛋白的定量進行量化(丁達爾現象或SUN分類)。具有前房細胞分數=0或具有至少2步減少的患者百分比對於sarilumab組和安慰劑組是相似的，分別為86.2%和86.7%。在第16周將具有丟失數據的患者考慮為非反應者的敏感性分析結果與最初的分析相似。

在第16周具有≤5 mg/日的潑尼松(或等同的皮質類固醇)劑量的患

者百分比

在第16周具有≤5 mg/日的潑尼松(或等同的皮質類固醇)劑量的患者比例對於sarilumab和安慰劑組是相似的，分別為41.4%和40.0%。在第16周將具有丟失數據的患者考慮為非反應者的敏感性分析結果與最初的分析相似。還分析了通過主要治療期的時間窗口訪問從基線潑尼松或口服皮質類固醇劑量的平均變化。

在第16周基於Miami 7分量表的具有玻璃體混濁2步減少患者百分比

基於Miami-7分量表在VH中具有2步減少的患者比例在sarilumab組(21.4%)中高於安慰劑(7.7%)，然而差異並非是統計學顯著的(p=0.3164)。在第16周將具有丟失數據的患者考慮為非反應者的敏感性分析結果與最初的分析相似。

探索性效力終點

在延長治療期的結尾(第52周)，反應者 (裁定玻璃體混濁2步或更多減少或潑尼松<10 mg/日的劑量[或等同的口服皮質類固醇])、非反應者和反應對其不能確定的患者的百分比對於兩個治療組是相似的(表12)。相比安慰劑組中未觀察到，在sarilumab組中觀察到7.9%的患者中具有2步減少或更多。

經歷了惡化或在第16周定義為非反應者的那些患者在開放的標記期、部分C具有使用sarilumab繼續治療的資格。對於21位進入開放標記階段的患者，8位(38.1%)在第+36周具有<10 mg/日的皮質類固醇劑量且將其考慮為反應者。

表12 – 在第52周裁定VH具有2步或更多減少或潑尼松或等同口服皮質類固醇的劑量<10 mg/日的患者族群部分 (延長治療期的結尾) - mITT族群

	SAR153191
安慰劑	200mg q2w
(N=20)	(N=38)

反應者	6	(30.0%)	11	(28.9%)
在第52周VH減少 ≥2且				
在第52周皮質類固醇劑量<10mg/日	0		3	(7.9%)
在第52周皮質類固醇劑量<10mg/日	6	(30.0%)	8	(21.1%)
非反應者	8	(40.0%)	16	(42.1%)
由於缺乏效力未完成主要治療期(部分A)	6	(30.0%)	6	(15.8%)
由於缺乏效力未完成整個治療期	0		5	(13.2%)
在第52周VH未減少 ≥2且皮質類固醇劑量 ≥10mg/日	1	(5.0%)	1	(2.6%)
在第52周VH未減少 ≥2且皮質類固醇劑量丟失	0		2	(5.3%)
根據醫療檢查的非反應者	1	(5.0%)	2	(5.3%)
反應者狀態不能確定	6	(30.0%)	11	(28.9%)
完成主要治療期(部分A)但進入部分C	5	(25.0%)	6	(15.8%)
由於其他原因而非缺乏效力而未完成主要治療期(部分A)	1	(5.0%)	4	(10.5%)
由於其他原因而非缺乏效力而未完成整個治療期	0		1	(2.6%)

整體治療階段此處由主要+延長治療階段組成(部分A + 部分B)

部分C是開放標記的治療階段。

使用在時間窗口第52周的值實施分析。

在第52周晶狀體濁度從基線的變化(對於部分C+36周)

在第16周觀察到的裁定VH從基線的變化的差異對於進入延長治療期的患者保持直至第52周。在第52周裁定VH中的變化(根據Miami 9-步量表)在sarilumab組中為-1.1且對於安慰劑組為-0.4。

相比在延長期中接受sarilumab的那些開放標記其的患者顯示VH中較小的減少。在第+36周觀察到裁定VH(根據Miami 9-步量表)從基線無變化且在第28周或後續周觀察到最大變化(-0.4)。

在第52周(對於部分C為第+36周)具有 ≤ 5 mg/日或 <10 mg/日潑尼松(或等同的口服皮質類固醇)的劑量的患者百分比

治療延長期中大量患者具有 ≤ 5 mg/日的潑尼松劑量，且對於sarilumab和安慰劑組是相似的，分別為85.7%和87.5%。在開放標記期，具有 <10 mg/日潑尼松劑量的患者的百分比為61.5%，且 ≤ 5 mg/日為53.8%。

在第52周具有前房分數= 0或2步或更多減少的患者百分比(對於部分C為第 +36周)

在第52周，sarilumab組為反應者(前房分數= 0或分數中至少2步減少)的患者百分比小於安慰劑組。對於在開放標記期，21位接受sarilumab的患者中12位(57.1%)為相應者。分析了主要延長期和開放標記期通過時間窗口訪問的前房細胞分數描述性統計學。

第52周(對於部分C為第+36周)最佳視力矯正中從基線的變化

對於進入延長治療期的患者，從基線至第16周在BCVA中變化的差異保持直至第52周。數據顯示在第52周BCVA中的變化在sarilumab組中高於安慰劑組。

開放標記期中的患者顯示BCVA的改善，在第+36周從基線BCVA的變化為4.5 ETDRS字母且在第+28周觀察到最大變化(5.9 ETDRS字母)。

在第52周(對於部分C為第+36周)中心視網膜厚度從基線的變化(通過集中光譜域光學相干斷層掃描的設備、軟件自動生成)

在第16周觀察到的sarilumab組患者的裁定CRT中的改善保持直至第52周。相比 $-3.4\ \mu\text{m}$ ，sarilumab組中第52周從基線裁定CRT的平均變化為 $-71.1\ \mu\text{m}$ 。然而，應該注意的是在延長期繼續研究的患者在主要治療期結束時考慮為反應者。

開放標記階段的患者中也觀察到裁定CRT中的改善。數據顯示在第+36周裁定CRT從基線的平均變化為 $-37.5\ \mu\text{m}$ 。

功效數據分析

在第16周，在VH每裁定評估中具有2步減少或皮質類固醇劑量

<10 mg/日的患者比例在sarilumab組(46.1%)中高於安慰劑組(30.0%)，然而，差異並非是統計學顯著的($p = 0.2354$)。

在第16周，在VH每研究者評估中具有2步減少或皮質類固醇劑量<10 mg/日的患者比例在sarilumab組(64.0%)中高於安慰劑組(35.0%；標稱 $p = 0.0372$)。使用觀察到的情況並將失去的反應者狀態考慮為非反應者的其他敏感性分析產生了與主要分析相似的結果。

次級效力終點的結果顯示在第16周裁定VH、BCVA、裁定CRT和從基線CRT的變化的統計學顯著的差異。

- 從基線到第16周裁定VH中的LS平均變化在sarilumab組(-0.9)中高於安慰劑組(-0.1)，具有-0.7的LS平均差異對安慰劑(90% CI: -1.223至-0.262); $p = 0.0127$ 。
- 從基線到第16周BCVA中的LS平均變化在sarilumab組(9.3)中顯著高於安慰劑組(3.5)，具有5.8的LS平均差異對安慰劑(90% CI: 1.99至9.67); $p = 0.0153$ 。
- 從基線到第16周裁定CRT中的LS平均變化在sarilumab組(-35.4 μm)中比對照組(-8.9 μm)減少至更大程度，具有-26.5的LS平均差異對安慰劑(90% CI: -50.41至-2.68); $p = 0.0683$ 。
- 從基線到第16周裁定CRT中的LS平均變化與未改變的安慰劑組(0.0%)在sarilumab組(-6.4%)中減少，具有-6.4%的LS平均差異對安慰劑(90% CI: -12.374至-0.350); $p = 0.0825$ 。

排除具有高基線CRT的患者，在第16周sarilumab組中具有減少的裁定CRT而在安慰劑組中具有增加的裁定CRT。這些數據導致sarilumab對安慰劑-7.06的LS平均差異(90% CI: -2.022至7.904; $p = 0.4328$)。在第16周前房細胞分數和具有 ≤ 5 mg/日的潑尼松(或等同皮質類固醇)劑量的患者的次級終點分析在sarilumab和安慰劑治療組間未觀察到具有統計學顯著差異。

探索性終點分析顯示在第16周觀察到的裁定VH從基線的變化，BCVA從基線變化和CRT從基線變化的差異在第52周得以保持。次級藥效學分析顯示hs-CRP和SAA水平從第4周在sarilumab組中相比安慰

劑組都減少且該抑制維持直至第52周。

在第52周患者的主要和次要分析

下文表13-16顯示患者處置、在該研究中分析的患者潛在的病因學和基線疾病特徵。

表13. 患者處置

	安慰劑	Sarilumab	全部隨機化
隨機化並治療的	20 (100%)	38 (100%)	58 (100%)
完成第16周	13 (65.0%)	28 (73.7%)	41 (70.7%)
完成第52周	7 (35.0%)	12 (31.6%)	19 (32.8%)
進入開放標記拯救	11 (55.0%)	10 (26.3%)	21 (36.2%)
終止	2 (10.0%)	16 (68.4%)	18 (31.0%)
副作用	1 (5.0%)	5 (13.2%)	6 (9.67%)
缺乏效力	1 (5.0%)	7 (18.4%)	8 (13.8%)
其他原因	0	4 (2.6%)	4

表14. 基線疾病特徵

	安慰劑 q2 wks (n=20)	Sarilumab q2 wks (n=20)	全部隨機化的 (n = 58)
近期活躍的疾病, n (%)	1 (5.0%)	2 (5.3%)	3 (5.2%)
活躍的疾病, n (%)	19 (95.0%)	36 (94.7%)	55 (94.8%)
解剖位置			
中間	5 (25.0%)	7 (18.4%)	12 (20.7%)
後	2 (10.0%)	12 (31.6%)	14 (24.1%)
泛-葡萄膜炎	12 (60.0%)	17 (44.7%)	29 (50.0%)
自首次診斷的時間			
月 (SD)	55.5 (71.9)	39.1 (58.1)	44.7 (62.9)
最小:最大	0.6 : 300.3	0.0 : 286.7	0.0 : 300.3

表15. 疾病特徵 - 潛在的病因學

	安慰劑 q2 wks (n=20)	Sarilumab q2 wks (n=20)	全部隨機化 (n = 58)
特發性, n (%)	13 (65%)	25 (65.8%)	38 (65.5%)
Behcet's (貝切特病)	4 (20%)	6 (15.8%)	10 (17.2%)
結節病	2 (10%)	2 (5.3%)	4 (6.9%)
銀屑病	0	1 (2.5%)	1 (1.7%)
類風濕關節炎	0	1 (2.6%)	1 (1.7%)
Vogt-Koyangi-Harada	1 (5.0%)	1 (2.6%)	1 (1.7%)
未知血管炎	0	2 (5.0%)	2 (3.4%)

表16. 基線疾病特徵

	安慰劑 q2 wks (n=20)	Sarilumab q2 wks (n=20)	全部隨機化 (n = 58)
玻璃體混濁研究者			
平均值(SD)	2.2 (1.6)	2.2 (1.9)	2.2(1.8)
最小:最大	0:5	0:7	0:7
VH $\geq$ 2, n (%)	13 (65%)	21 (55.3%)	34 (58.6%)
平均值 (SD)	3.2 (1.1)	3.5 (1.5)	3.2 (1.1)
CRT (μ m) (閱讀中心)			
平均值(SD)	306 (58.9)	338 (155.5)	327 (130.8)
最小:最大	214 : 432	153 : 1048	153.0 : 1048
CRT $\geq$ 300 μ m, n (%)	11 (55.0%)	18 (47.4%)	29 (50.0%)
平均值(SD)	346 (42.3)	432 (181.5)	400 (149.7)
BCVA (ETDRS字母)			
平均值(SD)	74.5 (13.5)	70.4 (14.6)	71.8 (14.2)
最小:最大	35.0 : 88.0	24.0 : 93.0	24.0 : 93.0

數據顯示對於第16周在使用sarilumab治療的患者中相比安慰劑治療的患者VH、BCVA和CRT全部改善。在第52周，sarilumab組持續顯示超過安慰劑組的優勢；特別是對於在基線具有可證明的黃斑水腫的患者中CRT的改善。本文所述數據表明sarilumab可有效增加BCVA並在具有嚴重的葡萄膜炎患者中解決黃斑水腫的問題。

【符號說明】

無

序列表

<110> 法商賽諾菲生物技術公司(SANOFI BIOTECHNOLOGY)
美商再生元醫藥公司(REGENERON PHARMACEUTICALS, INC.)

<120> 用於治療葡萄膜炎及黃斑水腫之包含 IL6R 抗體的組合物與其使用方法

<130> 585354: SA9-185TW

<140> 111143328

<141> 2022-11-14

<150> 62/408,391

<151> 2016-10-14

<150> EP 16306166.6

<151> 2016-09-14

<150> 62/250,269

<151> 2015-11-03

<160> 5

<170> PatentIn version 3.5

 $\langle 210 \rangle$ 1

<211> 358

<212> PRT

<213> 智人

<400> 1

Met Val Ala Val Gly Cys Ala Leu Leu Ala Ala Leu Leu Ala Ala Pro
1 5 10 15

Gly Ala Ala Leu Ala Pro Arg Arg Cys Pro Ala Gln Glu Val Ala Arg
20 25 30

Gly Val Leu Thr Ser Leu Pro Gly Asp Ser Val Thr Leu Thr Cys Pro
35 40 45

Gly Val Glu Pro Glu Asp Asn Ala Thr Val His Trp Val Leu Arg Lys
50 55 60

Pro Ala Ala Gly Ser His Pro Ser Arg Trp Ala Gly Met Gly Arg Arg
65 70 75 80

Leu Leu Leu Arg Ser Val Gln Leu His Asp Ser Gly Asn Tyr Ser Cys
85 90 95

Tyr Arg Ala Gly Arg Pro Ala Gly Thr Val His Leu Leu Val Asp Val
100 105 110

Pro Pro Glu Glu Pro Gln Leu Ser Cys Phe Arg Lys Ser Pro Leu Ser
115 120 125

Asn Val Val Cys Glu Trp Gly Pro Arg Ser Thr Pro Ser Leu Thr Thr
130 135 140

Lys Ala Val Leu Leu Val Arg Lys Phe Gln Asn Ser Pro Ala Glu Asp
145 150 155 160

Phe Gln Glu Pro Cys Gln Tyr Ser Gln Glu Ser Gln Lys Phe Ser Cys
165 170 175

Gln Leu Ala Val Pro Glu Gly Asp Ser Ser Phe Tyr Ile Val Ser Met

1

Asn Lys Asp Asp Asp Asn Ile Leu Phe Arg Asp Ser Ala Asn Ala Thr
340 345 350

Ser Leu Pro Val Gln Asp
355

<210> 2
<211> 116
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成多肽

<400> 2
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Arg
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Arg Phe Thr Phe Asp Asp Tyr
20 25 30

Ala Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ser Gly Ile Ser Trp Asn Ser Gly Arg Ile Gly Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Glu Asn Ser Leu Phe
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Gly Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Lys Gly Arg Asp Ser Phe Asp Ile Trp Gly Gln Gly Thr Met Val
100 105 110

Thr Val Ser Ser
115

<210> 3
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成多肽

<400> 3
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Val Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly Ile Ser Ser Trp
20 25 30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Gly Ala Ser Ser Leu Glu Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro

•

Leu Gln Met Asn Gly Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Lys Gly Arg Asp Ser Phe Asp Ile Trp Gly Gln Gly Thr Met Val
100 105 110

Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala
115 120 125

Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu
130 135 140

Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly
145 150 155 160

Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser
165 170 175

Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu
180 185 190

Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr
195 200 205

Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr
210 215 220

Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe
225 230 235 240

Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro
245 250 255

Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val
260 265 270

Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr
275 280 285

Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val
290 295 300

Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys
305 310 315 320

Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser
325 330 335

Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro
340 345 350

Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val
355 360 365

Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly
370 375 380

Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp
385 390 395 400

Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp
405 410 415

Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His
420 425 430

Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
435 440 445

<210> 5
<211> 214
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成多肽

<400> 5
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Val Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly Ile Ser Ser Trp
20 25 30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Gly Ala Ser Ser Leu Glu Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Ser Tyr Tyr Cys Gln Gln Ala Asn Ser Phe Pro Tyr
85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu 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

205

210

申請專利範圍

1. 一種組合物用於製造在有需要的個體中治療葡萄膜炎之藥物的用途，所述組合物包含有效量之特異性結合IL-6受體之抗體，其中特異性結合IL-6受體之所述抗體包含序列SEQ ID NO: 2的重鏈可變區和序列SEQ ID NO: 3的輕鏈可變區。
2. 如請求項1的組合物的用途，其中所述抗體為每兩周一次約150至約200 mg之劑量。
3. 如請求項1的組合物的用途，其中所述抗體為每兩周一次約150或約200 mg之劑量。
4. 如請求項1-3中任一項的組合物的用途，其中所述葡萄膜炎選自由下列組成之群組：中間葡萄膜炎、後葡萄膜炎、泛葡萄膜炎、非感染性葡萄膜炎、全身性葡萄膜炎和特發性葡萄膜炎。
5. 如請求項1-4中任一項的組合物的用途，其中所述個體已使用皮質類固醇治療至少3個月。
6. 如請求項5的組合物的用途，其中所述皮質類固醇是潑尼松。
7. 如請求項6的組合物的用途，其中所述潑尼松為15至80 mg/日的劑量。
8. 如請求項5-7中任一項的組合物的用途，其中所述個體還接受甲胺蝶呤的治療。
9. 如請求項1-8中任一項的組合物的用途，其中16周後所述個體在Miami 9步分量表上玻璃體混濁(VH)水平達到至少2步的減少或皮質類固醇劑量減少到少於每日10 mg。
10. 如請求項1-9中任一項的組合物的用途，其中所述抗體為沙利姆單抗(Sarilumab)。
11. 一種組合物用於製造在有需要的個體中治療黃斑水腫之藥物的用途，所述組合物包含有效量之特異性結合IL-6受體之抗體，其中特異性結合IL-6受體之所述抗體包含序列SEQ ID NO: 2的重鏈可變區和序列SEQ ID NO: 3的輕鏈可變區。
12. 如請求項11的組合物的用途，其中所述抗體為每兩周一次約150至約

200 mg之劑量。

13. 如請求項11或12的組合物的用途，其中所述抗體為每兩周一次約150或約200 mg之劑量。
14. 如請求項11-13中任一項的組合物的用途，其中所述個體罹患至少一種選自由下列組成之群組的黃斑水腫之症狀：眼部炎症、視力受損、顏色識別受損、組織增厚和眼血管滲漏；或其中所述黃斑水腫是繼發於葡萄膜炎的黃斑水腫。
15. 如請求項11-14中任一項的組合物的用途，其中所述個體已使用皮質類固醇治療至少3個月。
16. 如請求項15的組合物的用途，其中所述皮質類固醇是潑尼松。
17. 如請求項16的組合物的用途，其中所述潑尼松為15至80 mg/日的劑量。
18. 如請求項11-17中任一項的組合物的用途，其中所述個體還接受甲胺蝶呤的治療。
19. 如請求項11-18中任一項的組合物的用途，其中16周後所述個體在Miami 9步分量表上玻璃體混濁(VH)水平達到至少2步的減少或皮質類固醇劑量減少到少於每日10 mg。
20. 如請求項11-19中任一項的組合物的用途，其中所述抗體為沙利姆單抗(Sarilumab)。