



(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ

(45) Дата публикации и выдачи патента
2023.12.19

(21) Номер заявки
202190634

(22) Дата подачи заявки
2019.08.28

(51) Int. Cl. **A61P 37/00** (2006.01)
C07K 16/28 (2006.01)
A61K 39/395 (2006.01)

(54) СПОСОБЫ И КОМПОЗИЦИИ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ СУБЪЕКТОВ, СТРАДАЮЩИХ РЕВМАТОИДНЫМ АРТРИТОМ

(31) 62/724,212; 62/747,301; 62/798,697;
62/824,399; 62/856,431; 62/858,443;
19192387.9

(32) 2018.08.29; 2018.10.18; 2019.01.30;
2019.03.27; 2019.06.03; 2019.06.07;
2019.08.19

(33) US; US; US; US; US; US; EP

(43) 2021.06.16

(86) PCT/US2019/048460

(87) WO 2020/047029 2020.03.05

(71)(73) Заявитель и патентовладелец:
**РИДЖЕНЕРОН
ФАРМАСЬЮТИКАЛЗ, ИНК. (US);
САНОФИ БАЙОТЕКНОЛОДЖИ (FR)**

(72) Изобретатель:
**Бойапати Анита, Грэхем Нейл,
Кимура Тосио (US), Мсихид Жером
(FR)**

(74) Представитель:
Медведев В.Н. (RU)

(56) WO-A1-2011006273
WO-A1-2017155990
WO-A1-2015077582
WO-A1-2015116852

TOM W. J. HUIZINGA ET AL.: "Sarilumab, a fully human monoclonal antibody against IL-6R[alpha] in patients with rheumatoid arthritis and an inadequate response to methotrexate: efficacy and safety results from the randomised SARIL-RA-MOBILITY Part A trial", ANNALS OF THE RHEUMATIC DISEASES, vol. 73, no. 9, 2 December 2013 (2013-12-02), pages 1626-1634, XP055348613, GB ISSN: 0003-4967, DOI: 10.1136/annrheumdis-2013-204405, the whole document in particular, pages 3-7

GERD R. BURMESTER ET AL.: "Efficacy and safety of sarilumab monotherapy versus adalimumab monotherapy for the treatment of patients with active rheumatoid arthritis (MONARCH): a randomised, double-blind, parallel-group phase III trial", ANNALS OF THE RHEUMATIC DISEASES, vol. 76, no.

5, 17 November 2016 (2016-11-17), pages 840-847, XP055387679, GB ISSN: 0003-4967, DOI: 10.1136/annrheumdis-2016-210310, the whole document in particular, page 1425

MARK C. GENOVESE ET AL.: "Sarilumab Plus Methotrexate in Patients With Active Rheumatoid Arthritis and Inadequate Response to Methotrexate: Results of a Phase III Study: SARILUMAB PLUS METHOTREXATE IN PATIENTS WITH RA", ARTHRITIS & RHEUMATOLOGY (HOBOKEN), vol. 67, no. 6, 25 May 2015 (2015-05-25), pages 1424-1437, XP055387693, US ISSN: 2326-5191, DOI: 10.1002/art.39093, the whole document in particular, page 1425

MARIA GABRIELLA RAIMONDO ET AL.: "Profile of sarilumab and its potential in the treatment of rheumatoid arthritis", DRUG DESIGN, DEVELOPMENT AND THERAPY, vol. Volume 11, 1 May 2017 (2017-05-01), pages 1593-1603, XP055387677, DOI: 10.2147/DDDT.S100302, the whole document in particular, page 1594

YUJI YOSHIDA ET AL.: "Interleukin 6 and Rheumatoid Arthritis", BIOMED RESEARCH INTERNATIONAL, vol. 2014, 1 January 2014 (2014-01-01), pages 1-12, XP055641992, ISSN: 2314-6133, DOI: 10.1155/2014/698313, the whole document in particular, points 3 and 4 on pages 2-4

SOO-JIN CHUNG ET AL.: "The Correlation between Increased Serum Concentrations of Interleukin-6 Family Cytokines and Disease Activity in Rheumatoid Arthritis Patients", YONSEI MEDICAL JOURNAL, vol. 52, no. 1, 1 January 2011 (2011-01-01), pages 113-120, XP055212552, ISSN: 0513-5796, DOI: 10.3349/ymj.2011.52.1.113, the whole document in particular, page 118

US-A1-2015/064132

ANITA BOYAPATI ET AL.: "High baseline serum IL-6 identifies a subgroup of rheumatoid arthritis patients with rapid joint damage and clinical progression and predicts increased sarilumab treatment response", RHEUMATOLOGY, vol. 58, no. Supp, 12 April 2019 (2019-04-12), XP055642507, the whole document

ANITA BOYAPATI ET AL.: "High Baseline Serum IL-6 Identifies a Subgroup of Rheumatoid Arthritis Patients with Rapid Joint Damage and Clinical Progression and Predicts Increased Sarilumab Treatment Response", 2018 ACR/ARHP ANNUAL MEETING, 4 October 2018 (2018-10-04), XP055642511, the whole document

(57) В изобретении раскрыты способы лечения субъектов, страдающих ревматоидным артритом (РА), с помощью человеческого антитела против интерлейкина 6 (ИЛ-6) или его антигенсвязывающего фрагмента.

045703 B1

045703 B1

Родственные заявки

Настоящая заявка испрашивает приоритет предварительной заявки США номер 62/724212, поданной 29 августа 2018 г., предварительной заявки США № 62/747301, поданной 18 октября 2018 г., предварительной заявки США № 62/798697, поданной 30 января 2019 г., предварительной заявки США № 62/824399, поданной 27 марта 2019 г., предварительной заявки США 62/856431, поданной 3 июня 2019 г., предварительной заявки США № 62/858433, поданной 7 июня 2019 г. Данная заявка испрашивает приоритет Европейской патентной заявки № 19192387.9, поданной 19 августа 2019 г. Полное содержание каждой из вышеупомянутых заявок включено в данный документ посредством ссылки.

Перечень последовательностей

Настоящая заявка содержит Перечень последовательностей, который был подан в электронном виде в формате ASCII и включен в данный документ посредством ссылки в полном объеме. Указанная копия ASCII, созданная 19 августа 2019 г., имеет название 118003_10320_SL.txt и размер 104804 байта.

Уровень техники

Ревматоидный артрит (РА) является аутоиммунным заболеванием, характеризующимся хроническим воспалением синовиальной ткани, приводящим к разрушению архитектуры сустава. Признаком заболевания является симметричный полиартрит, характерный для мелких суставов кистей и стоп. Воспалительный процесс может также поражать другие органы, как правило, костный мозг (анемия), глаза (склерит, эписклерит), легкие (интерстициальный пневмонит, плеврит), сердце (перикардит) и кожу (узелки, лейкоцитокластический васкулит).

Системное воспаление характеризуется отклонениями лабораторных показателей от нормы, такими как анемия, повышенная скорость седиментации эритроцитов, фибриноген и С-реактивный белок (СРБ) а также клиническими симптомами усталости, потери веса и мышечной атрофии в пораженных участках суставов. Присутствие поликлональных ревматоидных факторов с высоким титром и антител к антициклическому цитруллинированному пептиду (анти-ЦЦП) свидетельствует об иммунной дисрегуляции. Известно, что цитокины, такие как фактор некроза опухоли (ФНО), интерлейкин-1 (ИЛ-1) и интерлейкин-6 (ИЛ-6), играют роль в воспалении суставов и повреждении хряща, наблюдаемом при РА.

Американская коллегия ревматологов (ACR) и Европейская лига по борьбе с ревматизмом (EULAR) предоставили клиницистам рекомендации по лечению субъектов с РА (см., например, Singh, et al. (2016) Arthritis Care Res 68(1): 1-25; Smollen, et al. (2017) Ann Rheum Dis 0:1-18). Терапия первой линии для пациентов, у которых впервые диагностирован РА (пациенты, не получавшие лечения) представляет собой лечение обычным синтетическим (ос) болезнью-модифицирующим антиревматическим препаратом (БМАРП), например, метотрексатом (МТХ), отдельно или в комбинации с глюкокортикоидом, например, преднизолоном. Однако примерно у 50% субъектов активность заболевания не контролируется эффективно при лечении осБМАРП, и терапия ФНО-альфа-ингибитором сочетается с терапией осБМАРП. (Rohr, et al. (2017) Arthritis Care & Res 69(6):794). Однако растущее количество данных из реальной клинической практики и реестров рецептурных лекарственных средств во многих странах указывает на то, что биологические (б) БМАРП часто используются в качестве монотерапии либо по усмотрению врача, либо в силу предпочтений пациента и/или, например, непереносимости МТХ-терапии (см., например, Catau, et al. (2016) BMC Musculoskel Disord (2016) 17:110). Тем не менее, значительное число субъектов неадекватно реагируют, не реагируют или не переносят такое лечение, и данное заболевание, включая разрушение суставов, продолжает прогрессировать, несмотря на бесчисленное множество доступных в настоящее время способов лечения. Соответственно, в данной области техники существует потребность в способах и композициях, полезных для выявления терапий первой линии, которые были бы эффективными монотерапевтическими средствами для лечения конкретных субъектов, страдающих РА.

Раскрытие изобретения

Настоящее изобретение основано, по меньшей мере частично, на удивительном открытии того, что лечение лиц больных ревматоидным артритом (РА), имеющих высокие исходные уровни интерлейкина-6 (ИЛ-6), с помощью человеческого антитела против рецептора интерлейкина 6 (ИЛ-6Р) или его антигенсвязывающего фрагмента, является более эффективным в качестве терапии первой линии, чем лечение метотрексатом (МТХ) или ингибитором ФНО α (например, адалимумабом). В частности, анализ уровней ИЛ-6 у субъектов с РА, включенных в рандомизированное 24-недельное клиническое исследование MONARCH (NCT02332590), продемонстрировал, что пациенты, попадающие в тертиль высоких исходных уровней ИЛ-6 (например, около больше или равно в 3 раза превышающих верхний предел нормы (3xВПН), например, между около 15 пг/мл и около 800 пг/мл) с большей вероятностью достигали клинически значимого ответа на введение человеческого антитела против ИЛ-6Р или его антигенсвязывающего фрагмента, например, сарилумаба, по сравнению с адалимумабом, ингибитором ФНО α , отличным от адалимумаба (например, этанерцепт или инфликсумаб), или введением МТХ. Этот эффект наблюдался по всем оцениваемым показателям, которые включали реактанты острой фазы (например, индекс активности заболевания с использованием 28 суставов и С-реактивного белка (DAS 28-СРБ)) и исключали реактанты острой фазы (например, индекс инвалидизации по опроснику оценки состояния здоровья (HAQDI), клинический индекс активности заболевания (КИАЗ) и/или количество отечных суставов), но

не был связан с изменением уровней ИЛ-6 по сравнению с исходным уровнем. Субъекты, попадающие в тертиль высоких исходных уровней ИЛ-6 (например, в около больше или равно 3 раза превышающих верхний предел нормы (3xВПН), например, между около 15 пг/м и около 800 пг/мл), также с большей вероятностью достигали улучшения по результатам, сообщаемым пациентами (РСП), например, оценке боли по ВАШ, SF-36 ФК, SF-36 ПК и FACIT-F, в ответ на введение человеческого антитела против ИЛ-6Р или его антигенсвязывающего фрагмента, например, сарилумаба, по сравнению с адалимумабом, ингибитором ФНО α , отличным от адалимумаба (например, этанерцепт или инфликсумаб), или введением МТХ.

Кроме того, анализ уровней ИЛ-6 у субъектов с РА, включенных в III фазу клинического исследования MOBILITY (NCT01061736), продемонстрировал, что пациенты, попадающие в тертиль высоких исходных уровней ИЛ-6 (например, в около больше или равно 3 раза превышающих верхний предел нормы (3xВПН), например, между около 15 пг/м и около 800 пг/мл), с большей вероятностью достигали клинически значимого ответа на введение человеческого антитела против ИЛ-6Р или его антигенсвязывающего фрагмента, например, сарилумаба и МТХ по сравнению с введением МТХ и плацебо. Анализ продемонстрировал, что человеческое антитело против ИЛ-6Р или его антигенсвязывающий фрагмент, например, сарилумаб, и лечение МТХ было более эффективным для достижения ремиссии ACR70, KИ-A3 и HAQDI по сравнению с доступными в настоящее время терапиями первой линии, но не было связано с изменением уровней ИЛ-6 по сравнению с исходным уровнем. Субъекты, попадающие в тертиль высоких исходных уровней ИЛ-6 (например, в около больше или равно 3 раза превышающую верхний предел нормы (3xВПН), например, между около 15 пг/м и около 800 пг/мл), также с большей вероятностью достигали улучшения по оценке субъектов (РЛОП), например, оценке боли по ВАШ, SF-36 ФК, SF-36 ПК и FACIT-F в ответ на введение человеческого антитела против ИЛ-6Р или его антигенсвязывающего фрагмента, например, сарилумаба, по сравнению с адалимумабом, ингибитором ФНО α , отличным от адалимумаба (например, этанерцепт или инфликсумаб), или введением МТХ. Кроме того, анализ уровней ИЛ-6 у субъектов с РА и диабетом (например, субъектов с РА и исходным уровнем содержания глюкозы натощак больше или равно 7 ммоль/л или исходным уровнем гликозилированного гемоглобина (HbA1c) больше или равно 6,5%), у которых был неадекватный ответ или непереносимость ингибиторов фактора некроза опухоли, включенных в III фазу клинического исследования TARGET (NCT 01709578) или рандомизированное 24-недельное клиническое исследование MONARCH (NCT02332590), продемонстрировал, что субъекты, попадающие в тертиль высоких исходных уровней ИЛ-6 (например, около в больше или равно 3 раза превышающих верхний предел нормы (3xВПН), например, между около 15 пг/м и около 800 пг/мл) с большей вероятностью достигали клинически значимого ответа при измерении диабета, например, уровней HbA1c, после введения человеческого антитела против ИЛ-6Р или его антигенсвязывающего фрагмента, например сарилумаба, по сравнению с введением адалимумаба или плацебо.

Соответственно, в одном аспекте настоящее изобретение обеспечивает способы лечения субъекта, страдающего ревматоидным артритом (РА). Способы включают определение уровня интерлейкина 6 (ИЛ-6) в образце(ах), полученных от субъекта, и введение субъекту, например, подкожно, терапевтически эффективного количества, например, от около 75 мг до около 300 мг, в частности, около 200 мг, в частности, около 200 мг примерно раз в две недели (q2w) человеческого антитела против рецептора интерлейкина 6 (ИЛ-6Р) или его антигенсвязывающего фрагмента, например, антитела против ИЛ-6Р, или его антигенсвязывающего фрагмента, включающего три последовательности, определяющие область комплементарности тяжелой цепи (HCDR), содержащей последовательности SEQ ID: 21, 23 и 25 соответственно, и три последовательности, определяющие область комплементарности легкой цепи (LCDR), содержащей последовательности SEQ ID: 29, 31 и 33 соответственно, например, антитела против ИЛ-6Р или его антигенсвязывающего фрагмента, содержащего HCVR, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 19, и LCVR, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 27, например сарилумаба или его биоаналога, если уровень ИЛ-6 в образце(ах) пациента определен как высокий, например, уровень ИЛ-6 (например, уровень в сыворотке) около в 1,5 раза выше верхнего предела нормы (1,5xВПН), например, между около 1,5xВПН и 70xВПН, например, выше, чем около 3xВПН, например, между около 3xВПН и 70xВПН; или уровень ИЛ-6 (например, уровень в сыворотке) выше, чем около 15 пг/мл, например между около 15 пг/мл и около 800 пг/мл, например, выше, чем около 35 пг/мл, например, между около 35 пг/мл и 800 пг/мл для лечения субъекта. В одном варианте воплощения изобретения субъект, страдающий РА, также страдает диабетом. В одном варианте воплощения изобретения субъект, страдающий РА, не страдает диабетом.

В другом аспекте настоящее изобретение обеспечивает способы лечения субъекта, страдающего ревматоидным артритом с высоким содержанием интерлейкина 6 (высокий уровень ИЛ-6РА). Способы включают выбор субъекта, имеющего высокий уровень ИЛ-6РА, например субъекта, имеющего РА и уровень ИЛ-6 (например, уровень в сыворотке) более, чем около в 1,5 раза превышающий верхний предел нормы (1,5xВПН), например, между около 1,5xВПН и 70xВПН, например, выше чем около 3xВПН, например, между около 3xВПН и 70xВПН; или уровень ИЛ-6 (например, уровень в сыворотке) выше чем

около 15 пг/мл, например, между около 15 и около 800 пг/мл, например, выше чем около 35 пг/мл, например, между около 35 пг/мл и 800 пг/мл и введение субъекту, например, подкожно терапевтически эффективного количества, например, от около 75 мг до около 300 мг, в частности, около 200 мг, в частности, около 200 мг примерно один раз в две недели (q2w) человеческого антитела против рецептора интерлейкина 6 (ИЛ-6Р) или его антигенсвязывающего фрагмента, например, антитела против ИЛ-6Р, или его антигенсвязывающего фрагмента, включающего три последовательности, определяющие область комплементарности тяжелой цепи (HCDR), содержащей последовательности SEQ ID NO: 21, 23 и 25, соответственно, и три последовательности, определяющие область комплементарности легкой цепи (LCDR), содержащей последовательности SEQ ID NO: 29, 31 и 33, соответственно, например, антитела против ИЛ-6Р или его антигенсвязывающего фрагмента, содержащего HCVR, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 19, и LCVR, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 27, например, сарилумаба или его биоаналога для лечения субъекта. В одном варианте воплощения изобретения субъект с высоким содержанием ИЛ-6РА также страдает диабетом. В одном варианте воплощения изобретения субъект с высоким содержанием ИЛ-6РА не страдает диабетом.

В другом аспекте настоящее изобретение обеспечивает способы лечения субъекта, ранее идентифицированного как имеющего ревматоидный артрит с высоким содержанием интерлейкина 6 (высокий уровень ИЛ-6РА), например, субъекта с РА и уровнем ИЛ-6 (например, уровнем в сыворотке) более, чем около в 1,5 раза превышающим верхний предел нормы (1,5xВПН), например, между около 1,5xВПН и 70xВПН, например, выше, чем около 3xВПН, например, между около 3xВПН и 70xВПН; или уровнем ИЛ-6 (например, уровнем в сыворотке) выше чем около 15 пг/мл, например, между около 15 пг/мл и около 800 пг/мл, например, выше чем около 35 пг/мл, например, между около 35 пг/мл и 800 пг/мл. Способы включают введение субъекту, например, подкожно терапевтически эффективного количества, например от около 75 мг до около 300 мг, в частности около 200 мг, в частности, около 200 мг примерно один раз в две недели (q2w), человеческого антитела против рецептора интерлейкина 6 (ИЛ-6Р), или его антигенсвязывающего фрагмента, например антитела против ИЛ-6Р, или его антигенсвязывающего фрагмента, включающего три последовательности, определяющие область комплементарности тяжелой цепи (HCDR), содержащей последовательности SEQ ID NO: 21, 23 и 25 соответственно, и три последовательности, определяющие область комплементарности легкой цепи (LCDR), содержащей последовательности SEQ ID NO: 29, 31 и 33 соответственно, например антитела против ИЛ-6Р или его антигенсвязывающего фрагмента, содержащего HCVR, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 19, и LCVR, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 27, например, сарилумаба или его биоаналога для лечения субъекта. В одном варианте воплощения изобретения субъект с высоким содержанием ИЛ-6РА также страдает диабетом. В одном варианте воплощения изобретения субъект с высоким содержанием ИЛ-6РА не страдает диабетом.

В одном аспекте настоящее изобретение обеспечивает способы достижения показателя активности заболевания с использованием ремиссии 28 суставов (DAS28) у субъекта, страдающего ревматоидным артритом с высоким уровнем интерлейкина 6 (высокий уровень ИЛ-6РА), например, у пациента с РА и уровнем ИЛ-6 (например, уровнем в сыворотке), более чем в 1,5 раза превышающим верхний предел нормы (1,5xВПН), например, между около 1,5xВПН и 70xВПН, например, выше, чем около 3xВПН, например, между около 3xВПН и 70xВПН; или уровень ИЛ-6 (например, уровень в сыворотке) выше, чем около 15 пг/мл, например, между около 15 пг/мл и около 800 пг/мл, например, выше, чем около 35 пг/мл, например, между около 35 пг/мл и 800 пг/мл. Способы включают введение субъекту, например, подкожно терапевтически эффективного количества, например, от около 75 до около 300 мг, в частности около 200 мг, в частности около 200 мг примерно один раз в две недели (q2w), человеческого антитела против рецептора интерлейкина 6 (ИЛ-6Р) или его антигенсвязывающего фрагмента, например, антитела против ИЛ-6Р, или его антигенсвязывающего фрагмента, включающего три последовательности, определяющие область комплементарности тяжелой цепи (HCDR), содержащей последовательности SEQ ID NO: 21, 23 и 25, соответственно, и три последовательности, определяющие область комплементарности легкой цепи (LCDR), содержащей последовательности SEQ ID NO: 29, 31 и 33, соответственно, например, антитела против ИЛ-6Р или его антигенсвязывающего фрагмента, содержащего HCVR, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 19, и LCVR, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 27, например, сарилумаба или его биоаналога для лечения субъекта. В одном варианте воплощения изобретения субъект с высоким содержанием ИЛ-6РА также страдает диабетом. В одном варианте воплощения изобретения субъект с высоким содержанием ИЛ-6РА не страдает диабетом. В одном варианте воплощения изобретения субъект достигает ремиссии DAS28-СРБ, например, оценка DAS-СРБ составляет менее, чем около 2,6, например, после около 12 недель лечения или после 24 недель лечения.

В другом аспекте настоящее изобретение обеспечивает способы достижения ремиссии по клиническому индексу активности заболевания (КИАЗ) у субъекта, страдающего ревматоидным артритом с высоким уровнем интерлейкина 6 (высокий уровень ИЛ-6РА), например, субъекта, имеющего РА и уровень ИЛ-6 (например, уровень в сыворотке), превышающий в около 1,5 раза верхний предел нормы (1,5xВПН), например, между около 1,5xВПН и 70xВПН, например, выше, чем около 3xВПН, например, между около 3xВПН и 70xВПН; или уровень ИЛ-6 (например, уровень в сыворотке) выше, чем около 15

пг/мл, например, между около 15 пг/мл и около 800 пг/мл, например, выше, чем около 35 пг/мл, например, между около 35 пг/мл и 800 пг/мл. Способы включают введение субъекту, например, подкожно терапевтически эффективного количества, например от около 75 мг до около 300 мг, в частности, около 200 мг, в частности около 200 мг примерно один раз в две недели (q2w), человеческого антитела против рецептора интерлейкина 6 (ИЛ-6Р) или его антигенсвязывающего фрагмента, например, антитела против ИЛ-6Р, или его антигенсвязывающего фрагмента, включающего три последовательности, определяющие область комплементарности тяжелой цепи (HCDR), содержащей последовательности SEQ ID NO: 21, 23 и 25 соответственно, и три последовательности, определяющие область комплементарности легкой цепи (LCDR), содержащей последовательности SEQ ID NO: 29, 31 и 33, соответственно, например, антитела против ИЛ-6Р или его антигенсвязывающего фрагмента, содержащего HCVR, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 19, и LCVR, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 27, например, сарилумаба или его биоаналога для лечения субъекта. В одном варианте воплощения изобретения субъект с высоким содержанием ИЛ-6РА страдает также диабетом. В одном варианте воплощения изобретения субъект с высоким содержанием ИЛ-6РА не страдает диабетом. В одном варианте воплощения изобретения субъект достигает ремиссии CDI, например оценка КИАЗ больше или равна около 2,8, например, после около 12 недель лечения или после 24 недель лечения. В еще одном аспекте настоящее изобретение обеспечивает способы достижения ответа ACR70 у субъекта, страдающего ревматоидным артритом с высоким содержанием интерлейкина 6 (высокий уровень ИЛ-6РА), например, у субъекта с РА и уровнем ИЛ-6 (например, уровень в сыворотке) более, чем в около 1,5 раза превышающим верхний предел нормы (1,5xВПН), например, между около 1,5xВПН и 70xВПН, например, выше, чем около 3xВПН, например, между около 3xВПН и 70xВПН; или уровень ИЛ-6 (например, уровень в сыворотке) выше, чем около 15 пг/мл, например, между около 15 пг/мл и около 800 пг/мл, например выше чем около 35 пг/мл, например, между около 35 пг/мл и 800 пг/мл. Способы включают введение субъекту, например, подкожно, терапевтически эффективного количества, например от около 75 мг до около 300 мг, в частности, около 200 мг, в частности около 200 мг примерно один раз в две недели (q2w), человеческого антитела против рецептора интерлейкина 6 (ИЛ-6Р) или его антигенсвязывающего фрагмента, например, антитела против ИЛ-6Р, или его антигенсвязывающего фрагмента, включающего три последовательности, определяющие область комплементарности тяжелой цепи (HCDR), содержащей последовательности SEQ ID NO: 21, 23 и 25, соответственно, и три последовательности, определяющие область комплементарности легкой цепи (LCDR), содержащей последовательности SEQ ID NO: 29, 31 и 33, соответственно, например, антитела против ИЛ-6Р или его антигенсвязывающего фрагмента, содержащего HCVR, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 19, и LCVR, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 27, например, сарилумаба или его биоаналога для лечения субъекта. В одном варианте воплощения изобретения субъект с высоким содержанием ИЛ-6РА страдает также диабетом. В одном варианте воплощения изобретения субъект с высоким содержанием ИЛ-6РА не страдает диабетом. Субъект может достичь ответа ACR70 примерно через 12 недель лечения или через 24 недели лечения.

В одном аспекте настоящее изобретение обеспечивает способы лечения субъекта, страдающего ревматоидным артритом (РА), человеческим антителом против рецептора интерлейкина 6 (ИЛ-6Р) или его антигенсвязывающим фрагментом. Эти способы включают выбор субъекта с высоким уровнем интерлейкина 6 (ИЛ-6), например, у субъекта с РА и уровнем ИЛ-6 (например, уровень в сыворотке) более, чем в около 1,5 раза превышающим верхний предел нормы (1,5xВПН), например, между около 1,5xВПН и 70xВПН, например, выше, чем около 3xВПН, например, между около 3xВПН и 70xВПН; или уровень ИЛ-6 (например, уровень в сыворотке) выше, чем около 15 пг/мл, например, между около 15 пг/мл и около 800 пг/мл, например, выше, чем около 35 пг/мл, например, между около 35 пг/мл и 800 пг/мл. Способы включают введение субъекту, например, подкожно терапевтически эффективного количества, например от около 75 мг до около 300 мг, в частности, около 200 мг, в частности около 200 мг примерно один раз в две недели (q2w), человеческого антитела против рецептора интерлейкина 6 (ИЛ-6Р) или его антигенсвязывающего фрагмента, например, антитела против ИЛ-6Р, или его антигенсвязывающего фрагмента, включающего три последовательности, определяющие область комплементарности тяжелой цепи (HCDR), содержащей последовательности SEQ ID NO: 21, 23 и 25 соответственно, и три последовательности, определяющие область комплементарности легкой цепи (LCDR), содержащей последовательности SEQ ID NO: 29, 31 и 33 соответственно, например, антитела против ИЛ-6Р или его антигенсвязывающего фрагмента, содержащего HCVR, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 19, и LCVR, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 27, например, сарилумаба или его биоаналога для лечения субъекта. В одном варианте воплощения изобретения субъект с РА страдает также диабетом. В одном варианте воплощения изобретения субъект с РА не страдает диабетом.

В одном аспекте настоящее изобретение обеспечивает способы ингибирования повреждения суставов у субъекта. Способы включают выбор не получающего лечения субъекта, имеющего ревматоидный артрит с высоким содержанием интерлейкина 6 (высокий уровень ИЛ-6РА), например, субъекта, имеющего РА и уровень ИЛ-6 (например, уровень в сыворотке) более чем около в 1,5 раза превышающий верхний предел нормы (1,5xВПН), например между около 1,5xВПН и 70xВПН, например, выше, чем

около 3хВПН, например, между около 3хВПН и 70хВПН; или уровень ИЛ-6 (например, уровень в сыворотке) выше чем около 15 пг/мл, например между около 15 пг/мл и около 800 пг/мл, например, выше чем около 35 пг/мл, например между около 35 пг/мл и 800 пг/мл. Способы включают введение субъекту, например, подкожно терапевтически эффективного количества, например от около 75 мг до около 300 мг, в частности, около 200 мг, в частности около 200 мг примерно один раз в две недели (q2w), человеческого антитела против рецептора интерлейкина 6 (ИЛ-6Р) или его антигенсвязывающего фрагмента, например, антитела против ИЛ-6Р, или его антигенсвязывающего фрагмента, включающего три последовательности, определяющие область комплементарности тяжелой цепи (HCDR), содержащей последовательности SEQ ID NO: 21, 23 и 25 соответственно, и три последовательности, определяющие область комплементарности легкой цепи (LCDR), содержащей последовательности SEQ ID NO: 29, 31 и 33 соответственно, например антитела против ИЛ-6Р или его антигенсвязывающего фрагмента, содержащего HCVR, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 19, и LCVR, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 27, например сарилумаба или его биоаналога в качестве монотерапии, тем самым ингибируя повреждение суставов у субъекта. В одном варианте воплощения изобретения субъект с высоким содержанием ИЛ-6РА страдает также диабетом. В одном варианте воплощения изобретения субъект с высоким содержанием ИЛ-6РА не страдает диабетом. В некоторых вариантах воплощения изобретения в результате лечения, например лечения сарилумабом в дозе 200 мг один раз в две недели, субъект достигает ингибирования прогрессирования структурного нарушения, например, на 52 неделе, что измеряется изменением по модифицированной Ван дер Хейде общей шкале оценки Шарпа (mTSS), например, оценка mTSS составляет 0,25. В некоторых вариантах воплощения изобретения в результате лечения, например, сарилумабом в дозе 200 мг один раз в две недели, субъект достигает снижения рентгенографического прогрессирования примерно на 90% по оценке mTSS, например, на 52 неделе. В некоторых вариантах воплощения изобретения после по меньшей мере 24 недель лечения, например, лечения сарилумабом в дозе 200 мг один раз в две недели, субъект достигает отклонения от исходного уровня (ИУ) по модифицированной Ван-дер-Хейде общей шкале оценки Шарпа (mTSS) не более 0,6. В некоторых вариантах воплощения изобретения через по меньшей мере 52 недели лечения, например, сарилумабом в дозе 200 мг один раз в две недели, субъект достигает отклонения от исходного уровня (ИУ) по модифицированной Ван-дер-Хейде общей шкале оценки Шарпа (mTSS) не более 1. В некоторых вариантах воплощения изобретения после по меньшей мере 24 недель лечения, например сарилумабом в дозе 200 мг один раз в две недели, субъект достигает отклонения от исходного уровня (ИУ) по модифицированной Ван-дер-Хейде общей шкале оценки Шарпа (mTSS) не более 0,2. В некоторых вариантах воплощения изобретения после по меньшей мере 52 недель лечения, например, сарилумабом в дозе 200 мг один раз в две недели, субъект достигает отклонения от исходного уровня (ИУ) по модифицированной Ван-дер-Хейде общей шкале оценки Шарпа (mTSS) не более 0,3.

В другом аспекте настоящее изобретение обеспечивает способы предотвращения дальнейшего повреждения суставов у субъекта, вызванного непереносимостью или неадекватным ответом на лечение. Способы включают выбор субъекта с ревматоидным артритом с высоким содержанием интерлейкина 6 (высокий уровень ИЛ-6РА), например, субъекта с РА и уровнем ИЛ-6 (например, уровень в сыворотке) более чем около в 1,5 раза превышающим верхний предел нормы (1,5хВПН), например, между около 1,5хВПН и 70хВПН, например, выше, чем около 3хВПН, например, между около 3хВПН и 70хВПН; или уровнем ИЛ-6 (например, уровень в сыворотке) выше, чем около 15 пг/мл, например, между около 15 пг/мл и около 800 пг/мл, например, выше чем около 35 пг/мл, например между около 35 пг/мл и 800 пг/мл и введение субъекту, например, подкожно терапевтически эффективного количества, например, от около 75 мг до около 300 мг, в частности около 200 мг, в частности около 200 мг примерно один раз в две недели (q2w), человеческого антитела против рецептора интерлейкина 6 (ИЛ-6Р) или его антигенсвязывающего фрагмента, например, антитела против ИЛ-6Р, или его антигенсвязывающего фрагмента, включающего три последовательности, определяющие область комплементарности тяжелой цепи (HCDR), содержащей последовательности SEQ ID NO: 21, 23 и 25 соответственно, и три последовательности, определяющие область комплементарности легкой цепи (LCDR), содержащей последовательности SEQ ID NO: 29, 31 и 33 соответственно, например антитела против ИЛ-6Р или его антигенсвязывающего фрагмента, содержащего HCVR, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 19, и LCVR, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 27, например, сарилумаба или его биоаналога, тем самым предотвращая дальнейшее повреждение суставов у субъекта. В одном варианте воплощения изобретения субъект с высоким содержанием ИЛ-6РА страдает также диабетом. В одном варианте воплощения изобретения субъект с высоким содержанием ИЛ-6РА не страдает диабетом.

В некоторых вариантах воплощения изобретения в результате лечения, например, сарилумабом в дозе 200 мг один раз в две недели субъект достигает ингибирования прогрессирования структурного повреждения, например, на 52 неделе, что измеряется изменением по модифицированной Ван-дер-Хейде общей шкале оценки Шарпа (mTSS), например, оценка mTSS составляет 0,25. В некоторых вариантах воплощения изобретения в результате лечения, например сарилумабом в дозе 200 мг один раз в две недели, субъект достигает снижения примерно на 90% рентгенографического прогрессирования по оценке mTSS, например, на 52 неделе. В некоторых вариантах воплощения изобретения после по мень-

шей мере 24 недель лечения, например, лечения сарилумабом в дозе 200 мг один раз в две недели, субъект достигает отклонения от исходного уровня (ИУ) по модифицированной Ван-дер-Хейде общей шкале оценки Шарпа (mTSS) не более 0,6. В некоторых вариантах воплощения изобретения после по меньшей мере 52 недель лечения, например, сарилумабом в дозе 200 мг один раз в две недели, субъект достигает отклонения от исходного уровня (ИУ) по модифицированной Ван-дер-Хейде общей шкале оценки Шарпа (mTSS) не более 1. В некоторых вариантах воплощения изобретения после по меньшей мере 24 недель лечения, например, сарилумабом в дозе 200 мг один раз в две недели, субъект достигает отклонения от исходного уровня (ИУ) по модифицированной Ван-дер-Хейде общей шкале оценки Шарпа (mTSS) не более 0,2. В некоторых вариантах воплощения изобретения после по меньшей мере 52 недель лечения, например, сарилумабом в дозе 200 мг один раз в две недели, субъект достигает отклонения от исходного уровня (ИУ) по модифицированной Ван-дер-Хейде общей шкале оценки Шарпа (mTSS) не более 0,3.

В одном аспекте настоящее изобретение обеспечивает способы лечения субъекта. Способы включают определение того, имеет ли субъект с подозрением на ревматоидный артрит (РА) ревматоидный артрит с высоким уровнем содержания интерлейкина 6 (высокий уровень ИЛ-6РА), например субъект с РА и уровнем ИЛ-6 (например, уровень в сыворотке) больше, чем в около 1,5 раза превышающий верхнюю границу нормы (1,5xВПН), например, между около 1,5xВПН и 70xВПН, например, выше, чем около 3xВПН, например, между около 3xВПН и 70xВПН; или уровень ИЛ-6 (например, уровень в сыворотке) выше, чем около 15 пг/мл, например, между около 15 пг/мл и около 800 пг/мл, например, выше, чем около 35 пг/мл, например, между около 35 пг/мл и 800 пг/мл, и введение, например, подкожно субъекту терапевтически эффективного количества, например, от около 75 мг до около 300 мг, в частности около 200 мг, в частности около 200 мг, примерно один раз в две недели человеческого антитела против рецептора интерлейкина 6 (ИЛ-6Р) или его антигенсвязывающего фрагмента, например антитела против ИЛ-6Р, или его антигенсвязывающего фрагмента, включающего три последовательности, определяющие область комплементарности тяжелой цепи (HCDR), содержащей последовательности SEQ ID NO: 21, 23 и 25, соответственно, и три последовательности, определяющие область комплементарности легкой цепи (LCDR), содержащей последовательности SEQ ID NO: 29, 31 и 33 соответственно, например антитела против ИЛ-6Р или его антигенсвязывающего фрагмента, содержащего HCVR, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 19, и LCVR, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 27, например, сарилумаба или его биоаналога для лечения субъекта. В одном варианте воплощения изобретения субъект с высоким содержанием ИЛ-6РА страдает также диабетом. В одном варианте воплощения изобретения субъект с высоким содержанием ИЛ-6РА не страдает диабетом.

В одном аспекте настоящее изобретение обеспечивает способы лечения субъекта с непереносимостью метотрексата, страдающего ревматоидным артритом (РА). Способы включают определение наличия у субъекта ревматоидного артрита с высоким уровнем содержания интерлейкина 6 (высокий уровень ИЛ-6РА), например, субъекта с РА и уровнем ИЛ-6 (например, уровень в сыворотке) более чем около в 1,5 превышающим верхний предел нормы (1,5xВПН), например, между около 1,5xВПН и 70xВПН, например, выше, чем около 3xВПН, например, между около 3xВПН и 70xВПН; или уровнем ИЛ-6 (например, уровень в сыворотке) выше, чем около 15 пг/мл, например между около 15 пг/мл и около 800 пг/мл, например выше, чем около 35 пг/мл, например между около 35 пг/мл и 800 пг/мл, и введение, например, подкожно субъекту терапевтически эффективного количества, например, от около 75 мг до около 300 мг, в частности около 200 мг, в частности около 200 мг, примерно один раз в две недели человеческого антитела против рецептора интерлейкина 6 (ИЛ-6Р) или его антигенсвязывающего фрагмента, например, антитела против ИЛ-6Р, или его антигенсвязывающего фрагмента, включающего три последовательности, определяющие область комплементарности тяжелой цепи (HCDR), содержащей последовательности SEQ ID NO: 21, 23 и 25 соответственно, и три последовательности, определяющие область комплементарности легкой цепи (LCDR), содержащей последовательности SEQ ID NO: 29, 31 и 33 соответственно, например антитела против ИЛ-6Р или его антигенсвязывающего фрагмента, содержащего HCVR, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 19, и LCVR, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 27, например, сарилумаба или его биоаналога для лечения субъекта. В одном варианте воплощения изобретения субъект с высоким содержанием ИЛ-6РА страдает также диабетом. В одном варианте воплощения изобретения субъект с высоким содержанием ИЛ-6РА не страдает диабетом.

В другом аспекте настоящее изобретение обеспечивает способы лечения субъекта, страдающего ревматоидным артритом (РА) с недостаточным ответом на метотрексат. Способы включают определение наличия у субъекта ревматоидного артрита с высоким содержанием интерлейкина 6 (высокий уровень ИЛ-6РА), например, субъекта с РА и уровнем ИЛ-6 (например, уровень в сыворотке) более чем около в 1,5 раза превышающим верхний предел нормы (1,5xВПН), например, между около 1,5xВПН и 70xВПН, например, выше чем около 3xВПН, например, между около 3xВПН и 70xВПН; или уровнем ИЛ-6 (например, уровень в сыворотке) выше чем около 15 пг/мл, например между около 15 пг/мл и около 800 пг/мл, например, выше чем около 35 пг/мл, например, между около 35 пг/мл и 800 пг/мл, и введение, например, подкожно субъекту терапевтически эффективного количества, например, от около 75 мг до около 300 мг, в частности около 200 мг, в частности около 200 мг, примерно один раз в две недели челове-

ского антитела против рецептора интерлейкина 6 (ИЛ-6Р) или его антигенсвязывающего фрагмента, например, антитела против ИЛ-6Р, или его антигенсвязывающего фрагмента, включающего три последовательности, определяющие область комплементарности тяжелой цепи (HCDR), содержащей последовательности SEQ ID NO: 21, 23 и 25 соответственно, и три последовательности, определяющие область комплементарности легкой цепи (LCDR), содержащей последовательности SEQ ID NO: 29, 31 и 33 соответственно, например антитела против ИЛ-6Р или его антигенсвязывающего фрагмента, содержащего HCVR, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 19, и LCVR, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 27, например, сарилумаба или его биоаналога для лечения субъекта. В одном варианте воплощения изобретения субъект с высоким содержанием ИЛ-6РА страдает также диабетом. В одном варианте воплощения изобретения субъект с высоким содержанием ИЛ-6РА не страдает диабетом.

В одном из аспектов настоящее изобретение обеспечивает способы лечения субъекта, страдающего ревматоидным артритом. Способы включают в себя этапы определения уровня ИЛ-6 в пробе(ах), взятой(ых) у субъекта, на основании чего субъекта определяют как принадлежащего либо к первой категории тяжести ревматоидного артрита, либо ко второй категории тяжести ревматоидного артрита; введение субъекту терапии, если субъект относится к первой категории тяжести ревматоидного артрита, при этом терапия представляет собой введение терапевтически эффективного количества, например, от около 75 мг до около 300 мг, в частности, около 200 мг, в частности, около 200 мг примерно один раз в две недели (q2w) человеческого антитела против рецептора интерлейкина 6 (ИЛ-6Р) или его антигенсвязывающего фрагмента, например, антитела против ИЛ-6Р, или его антигенсвязывающего фрагмента, включающего три последовательности, определяющие область комплементарности тяжелой цепи (HCDR), содержащей последовательности SEQ ID NO: 21, 23 и 25 соответственно, и три последовательности, определяющие область комплементарности легкой цепи (LCDR), содержащей последовательности SEQ ID NO: 29, 31 и 33 соответственно, например, антитела против ИЛ-6Р или его антигенсвязывающего фрагмента, содержащего HCVR, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 19, и LCVR, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 27, например, сарилумаба или его биоаналога; и введение, например, подкожно субъекту человеческого антитела к ИЛ-6Р или его антигенсвязывающего фрагмента, тем самым проводя лечение субъекта, страдающего ревматоидным артритом. В одном варианте воплощения изобретения субъект с РА страдает также диабетом. В одном варианте воплощения изобретения субъект с РА не страдает диабетом.

В другом аспекте настоящее изобретение обеспечивает способы лечения пациентов, страдающих ревматоидным артритом. Способы включают этапы определения уровня ИЛ-6 в образцах сыворотки, взятых от пациентов, на основании чего каждого субъекта определяют как принадлежащего либо к первой категории тяжести ревматоидного артрита, либо ко второй категории тяжести ревматоидного артрита; введение терапии субъектам с первой категорией тяжести ревматоидного артрита, при этом терапия представляет собой введение терапевтически эффективного количества, например, от около 75 мг до около 300 мг, в частности около 200 мг, в частности около 200 мг примерно один раз в две недели (q2w) человеческого антитела против рецептора интерлейкина 6 (ИЛ-6Р) или его антигенсвязывающего фрагмента, например, антитела против ИЛ-6Р, или его антигенсвязывающего фрагмента, включающего три последовательности, определяющие область комплементарности тяжелой цепи (HCDR), содержащей последовательности SEQ ID NO: 21, 23 и 25 соответственно, и три последовательности, определяющие область комплементарности легкой цепи (LCDR), содержащей последовательности SEQ ID NO: 29, 31 и 33 соответственно, например антитела против ИЛ-6Р или его антигенсвязывающего фрагмента, содержащего HCVR, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 19, и LCVR, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 27, например, сарилумаба или его биоаналога; и введение, например, подкожно человеческого антитела к ИЛ-6Р или его антигенсвязывающего фрагмента субъектам с первой категорией тяжести ревматоидного артрита, проводя тем самым лечение пациентов, страдающих ревматоидным артритом. В одном варианте воплощения изобретения субъект с РА страдает также диабетом. В одном варианте воплощения изобретения субъект с РА не страдает диабетом.

В одном варианте воплощения изобретения первая категория тяжести ревматоидного артрита соответствует высокому уровню ИЛ-6, например уровню ИЛ-6 (например, уровню в сыворотке) более чем в около 1,5 раза превышающему верхний предел нормы (1,5xВПН), например, между около 1,5xВПН и 70xВПН, например, выше чем около 3xВПН, например, между около 3xВПН и 70xВПН; или уровень ИЛ-6 (например, уровень в сыворотке) выше чем около 15 пг/мл, например, между около 15 пг/мл и около 800 пг/мл, например, больше чем около 35 пг/мл, например, между около 35 пг/мл и 800 пг/мл.

В одном варианте воплощения изобретения вторая категория тяжести ревматоидного артрита соответствует среднему уровню ИЛ-6 и/или низкому уровню ИЛ-6, например уровню ИЛ-6 (например, уровню в сыворотке) меньше чем примерно в 1 раз верхнего предела нормы (1xВПН), например, меньше чем примерно 3xВПН, например между около 1xВПН и около 3xВПН; или уровень ИЛ-6 (например, уровень в сыворотке) меньше чем около 15 пг/мл, например, меньше чем около 35 пг/мл, например, между около 1 пг/мл до около 35 пг/мл.

В одном аспекте настоящее изобретение обеспечивает способы предотвращения дальнейшего по-

вреждения суставов, вызванного непереносимостью или недостаточным ответом на предшествующее лечение DMARD, у субъекта, страдающего ревматоидным артритом. Способы включают выбор субъекта с ревматоидным артритом с высоким содержанием интерлейкина 6 (высокий уровень ИЛ-6РА), например, субъекта с РА и уровнем ИЛ-6 (например, уровень в сыворотке), более, чем в около 1,5 раза превышающим верхний предел нормы (1,5xВПН), например, между около 1,5xВПН и 70xВПН, например, выше, чем около 3xВПН, например, между около 3xВПН и 70xВПН; или уровнем ИЛ-6 (например, уровень в сыворотке) выше чем около 15 пг/мл, например между около 15 пг/мл и около 800 пг/мл, например выше чем около 35 пг/мл, например между около 35 пг/мл и 800 пг/мл, и введение, например, подкожно субъекту терапевтически эффективного количества, например, от около 75 мг до около 300 мг, в частности около 200 мг, в частности около 200 мг, примерно один раз в две недели человеческого антитела против рецептора интерлейкина 6 (ИЛ-6Р) или его антигенсвязывающего фрагмента, например, антитела против ИЛ-6Р, или его антигенсвязывающего фрагмента, включающего три последовательности, определяющие область комплементарности тяжелой цепи (HCDR), содержащей последовательности SEQ ID NO: 21, 23 и 25 соответственно, и три последовательности, определяющие область комплементарности легкой цепи (LCDR), содержащей последовательности SEQ ID NO: 29, 31 и 33 соответственно, например, антитела против ИЛ-6Р или его антигенсвязывающего фрагмента, содержащего HCVR, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 19, и LCVR, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 27, например, сарилумаба или его биоаналога, тем самым предотвращая дальнейшее повреждение суставов у субъекта. В одном варианте воплощения изобретения субъект с высоким уровнем содержания ИЛ-6РА страдает также диабетом. В одном варианте воплощения изобретения субъект с высоким уровнем содержания ИЛ-6РА не страдает диабетом. В некоторых вариантах воплощения изобретения в результате лечения, например, лечения сарилумабом в дозе 200 мг один раз в две недели, субъект достигает ингибирования прогрессирования структурных нарушений, например, на 52 неделе, что измеряется изменением по модифицированной Ван-дер-Хейде общей шкале оценки Шарпа (mTSS), например, оценка mTSS составляет 0,25. В некоторых вариантах воплощения изобретения в результате лечения, например, лечения сарилумабом в дозе 200 мг один раз в две недели, у субъекта достигается снижение примерно на 90% рентгенографического прогрессирования по оценке mTSS, например, на 52 неделе. В некоторых вариантах воплощения изобретения после по меньшей мере 24 недель лечения, например, лечения сарилумабом в дозе 200 мг один раз в две недели, у субъекта достигается отклонение от исходного уровня (ИУ) по модифицированной Ван-дер-Хейде общей шкале оценки Шарпа (mTSS) не более 0,6. В некоторых вариантах воплощения изобретения после по меньшей мере 52 недель лечения, например, лечения сарилумабом в дозе 200 мг один раз в две недели, у субъекта достигается отклонение от исходного уровня (ИУ) по модифицированной Ван-дер-Хейде общей шкале оценки Шарпа (mTSS) не более 1. В некоторых вариантах воплощения изобретения после по меньшей мере 24 недель лечения, например, лечения сарилумабом в дозе 200 мг один раз в две недели, у субъекта достигается отклонение от исходного уровня (ИУ) по модифицированной Ван-дер-Хейде общей шкале оценки Шарпа (mTSS) не более 0,2. В некоторых вариантах воплощения изобретения после по меньшей мере 52 недель лечения, например, лечения сарилумабом в дозе 200 мг один раз в две недели, у субъекта достигается отклонение от исходного уровня (ИУ) по модифицированной Ван-дер-Хейде общей шкале оценки Шарпа (mTSS) не более 0,3.

В одном варианте воплощения изобретения у субъекта подозревают РА. В другом варианте воплощения изобретения у субъекта подозревают ревматоидный артрит и способ дополнительно включает определение того, имеет ли субъект высокий уровень ИЛ-6РА. В одном варианте воплощения изобретения у субъекта подозревают РА и диабет. В другом варианте воплощения изобретения у субъекта подозревают ревматоидный артрит и диабет, и способ дополнительно включает определение того, имеет ли субъект высокий уровень ИЛ-6РА. В другом варианте воплощения изобретения у субъекта подозревают ревматоидный артрит и диабет, и способ дополнительно включает определение того, имеет ли субъект высокий уровень ИЛ-6РА и диабет. В одном варианте воплощения изобретения субъект с высоким содержанием ИЛ-6РА не страдает диабетом.

Способы определения того, имеет ли субъект с подозрением на РА (или РА и диабет) высокий уровень ИЛ-6РА, могут включать определение одного или более показателей: скорость оседания эритроцитов (СОЭ); уровень С-реактивного белка (СРБ); общий анализ крови (СВС); уровень ревматоидного фактора (РФ); уровень антинуклеарных антител (АНА); уровень антициклического цитруллинированного пептида (анти-ССР); уровень антимутантного цитруллинированного виментина (анти-MCV); уровень гликозилированного гемоглобина (HbA1c); и уровень ИЛ-6.

В некоторых вариантах воплощения изобретения у субъекта ранее был диагностирован РА.

В некоторых вариантах воплощения изобретения у субъекта ранее был диагностирован РА и ранее диагностирован диабет.

В некоторых вариантах воплощения изобретения субъект является субъектом с РА, ранее не получавшим лечения.

В некоторых вариантах воплощения изобретения субъект является субъектом с РА, не получавшим лечения, и субъектом с диабетом, не получавшим лечения.

В других вариантах воплощения изобретения субъекту ранее вводили одно или более терапевтических средств для лечения РА, таких как болезнь-модифицирующие противоревматические препараты (БМАРП). В других вариантах воплощения изобретения субъекту ранее вводили одно или более терапевтических средств для лечения диабета.

В одном варианте воплощения изобретения субъект страдает ревматоидным артритом и диабетом. В одном варианте воплощения лечение приводит к клиническому улучшению показателя диабета, например, HbA1c, например к снижению уровня HbA1c на около 0,4% от исходного уровня HbA1c.

БМАРП, вводимый субъекту, может быть одним или более из обычных синтетических (ос) БМАРП, например, метотрексат (МТХ), лефлуномид или сульфасалазин; одним или более из биологических (b) БМАРП, например, один или более из ингибиторов фактора некроза опухоли (ФНО), таких как адалимумаб, цертолизумаб пегол, этанерцепт, голимумаб, инфликсимаб или их биоаналоги, абатацепт, ритуксимаб, тоцилизумаб, клазакизумаб или сирукумаб или их биоаналоги; и/или один или более из целевых синтетических (цс) БМАРП, например, ингибитор янус-киназы (Jak), такой как тофацитиниб или барицитиниб.

В другом варианте воплощения изобретения один или более терапевтических агентов для лечения РА представляют собой глюкокортикоиды.

Субъектом может быть субъект с недостаточным ответом на БМАРП (БМАРП-НО); субъект с непереносимостью БМАРП; субъект с недостаточным ответом на ингибитор ФНО или субъект с непереносимостью ингибитора ФНО.

Образец(цы) субъекта может(гут) представлять собой жидкий образец, такой как проба крови, например, проба сыворотки.

Уровень ИЛ-6 можно определить с помощью ИФА анализа (ELISA).

В одном варианте воплощения изобретения антитело против ИЛ-6Р или его антигенсвязывающий фрагмент представляет собой полностью человеческое антитело против ИЛ-6Р или его антигенсвязывающий фрагмент.

В другом варианте воплощения изобретения антитело против ИЛ-6Р или его антигенсвязывающий фрагмент содержит последовательности CDR тяжелой и легкой цепей из пары последовательностей HCVR/LCVR, выбранной из группы, состоящей из SEQ ID NO: 3/11; 227/229; 19/27; 231/233; 35/43; 51/59; 67/75; 83/91; 99/107; 115/123; 131/139; 147/155; 239/155; 241/155; 163/171; 179/187; 235/237; 195/203; и 211/219.

В еще одном варианте воплощения изобретения антитело против ИЛ-6Р или его антигенсвязывающий фрагмент содержит последовательности CDR тяжелой и легкой цепей из пары последовательностей HCVR/LCVR, состоящей из SEQ ID NO: 19/27.

В одном варианте воплощения изобретения антитело против ИЛ-6Р или его антигенсвязывающий фрагмент содержит три определяющих область комплементарности тяжелой цепи последовательности (HCDR), содержащие SEQ ID NO: 21, 23 и 25, соответственно, и три определяющих комплементарность легкой цепи (LCDR) последовательности, содержащие SEQ ID NO: 29, 31 и 33, соответственно.

В одном варианте воплощения изобретения антитело против ИЛ-6Р или его антигенсвязывающий фрагмент содержит HCVR, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 19, и LCVR, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 27.

В другом варианте воплощения изобретения антитело против ИЛ-6Р или его антигенсвязывающий фрагмент представляет собой сарилумаб или его биоаналог.

В одном варианте воплощения изобретения антитело против ИЛ-6Р или его антигенсвязывающий фрагмент вводят субъекту в фармацевтической композиции.

В одном варианте воплощения изобретения фармацевтическая композиция находится в предварительно заполненном шприце.

В одном варианте воплощения изобретения фармацевтическая композиция содержит от около 75 мг до около 300 мг антитела или его антигенсвязывающего фрагмента.

В одном варианте воплощения изобретения фармацевтическая композиция содержит около 45 мМ аргинина, около 21 мМ гистидина, около 0,2% мас./об. полисорбата-20 и около 5% мас./об. сахарозы.

В одном варианте воплощения изобретения фармацевтическую композицию вводят субъекту примерно один раз в две недели (q2w).

В одном варианте воплощения изобретения фармацевтическую композицию вводят субъекту в дозе около 200 мг примерно один раз в две недели (q2w).

Фармацевтическая композиция может вводиться субъекту подкожно или внутривенно.

В одном варианте воплощения изобретения фармацевтическую композицию вводят субъекту подкожно.

В одном варианте воплощения изобретения фармацевтическая композиция для подкожного введения является самоуправляемой.

Краткое описание чертежей

Фиг. 1 представляет собой график, изображающий среднеквадратичное отклонение от исходного уровня по модифицированной Ван-дер-Хейде общей шкале оценки Шарпа у пациентов в каждом из трех

тертилей уровней ИЛ-6 (т.е. у пациентов с низким уровнем ИЛ-6, средним или умеренным уровнем ИЛ-6 или высоким уровнем ИЛ-6) и пациентов, которым вводили плацебо и метотрексат или сарилумаб и метотрексат через 24 и 52 недели после приема. В таблице ниже представлены числовые значения точек, нанесенных на графике.

Фиг. 2 представляет собой схематическое изображение плана исследований MOBILITY и MONARCH.

Фиг. 3 представляет собой таблицу, изображающую исходную активность заболевания в соответствии с исходным тертилем ИЛ-6 для пациентов, участвующих в исследованиях MOBILITY и MONARCH.

Фиг. 4 представляет собой график, изображающий среднее изменение в mTSS в соответствии с исходным тертилем ИЛ-6 у пациентов, участвующих в исследовании MOBILITY.

Фиг. 5 представляет собой графики, изображающие эффективность на 24- и 52-неделе в соответствии с исходным тертилем ИЛ-6 у пациентов, участвующих в исследовании MOBILITY.

Фиг. 6 представляет собой таблицу, изображающую отношения шансов для параметров эффективности у пациентов, участвующих в исследовании MOBILITY.

Фиг. 7 представляет собой графики, изображающие эффективность на 24-неделе в соответствии с исходным тертилем ИЛ-6 у пациентов, участвующих в исследовании MONARCH.

Фиг. 8 схематически изображает ответы в соответствии с исходным тертилем ИЛ-6 у пациентов, участвующих в исследовании MONARCH.

Фиг. 9 представляет собой таблицу, изображающую отношения шансов для параметров эффективности у пациентов, участвующих в исследовании MONARCH.

Фиг. 10А представляет собой таблицы, изображающие сравнение ответов в соответствии с исходным уровнем ИЛ-6 или СРБ у пациентов, участвующих в исследованиях MOBILITY и MONARCH.

Фиг. 10В представляет собой таблицу, изображающую, что высокий исходный уровень ИЛ-6 лучше, чем высокий уровень СРБ при прогнозировании ответа на лечение.

Фиг. 11А представляет собой таблицу, изображающую согласованность различий в лечении по сравнению с препаратом сравнения по тертилю с высоким содержанием ИЛ-6 у пациентов в исследованиях MOBILITY и MONARCH.

Фиг. 11В представляет собой таблицу, изображающую согласованность показателей разницы в способах лечения в подгруппах с высоким уровнем ИЛ-6 в исследованиях MOBILITY и MONARCH по многим критериям оценки (между групповыми различиями по тертилю с высоким уровнем ИЛ-6).

Фиг. 12 представляет собой таблицу, отражающую частоту возникновения связанных с лечением побочных эффектов по тертилю ИЛ-6 в исследованиях MOBILITY и MONARCH.

Фиг. 13 изображает структуру клинических испытаний MOBILITY и MONARCH. N=количество пациентов, рандомизированных в каждую группу лечения. ACR20 - доля пациентов, достигших улучшения больше или равно 20% в соответствии с критериями Американской коллегии ревматологов; DAS28, оценка активности заболевания 28 суставов; СОЭ, скорость оседания эритроцитов; HAQ-DI, опросник оценки состояния здоровья - индекс инвалидности; mTSS, модифицированная общая шкала Шарпа; MTX, метотрексат; q2w, один раз в две недели.

Фиг. 14А, 14В и 14С представляют собой графики, изображающие среднее изменение mTSS в соответствии с исходным тертилем ИЛ-6 (14А) низкий, (14В) средний и (14С) высокий в исследовании MOBILITY. Все субъекты еженедельно получали метотрексат, а сарилумаб вводили один раз в две недели. ИЛ-6, интерлейкин-6; mTSS, модифицированная общая шкала Шарпа; MTX, метотрексат; q2w, один раз в две недели; CO, стандартное отклонение.

Фиг. 15А-15В представляют собой гистограммы, отображающие долю пациентов с терапевтическим эффектом на (А) через 24 недели и (В) через 52 недели в соответствии с исходным тертилем ИЛ-6 в исследовании MOBILITY. ACR20/50/70, субъекты, достигшие улучшения больше или равно 20/50/70% в соответствии с критериями Американской коллегии ревматологов; КИАЗ, Клинический индекс активности заболевания; СРБ, С-реактивный белок; DAS28, оценка активности заболевания 28 суставов; HAQ-DI, опросник оценки состояния здоровья - индекс инвалидности; ИЛ-6, интерлейкин-6; MTX, метотрексат; q2w, один раз в две недели.

Фиг. 16А, 16А, 16В, и 16С представляют собой графики, отображающие изменение боли по ВАШ и общей оценке по ВАШ субъекта на 24 неделе в соответствии с исходным тертилем ИЛ-6 (А) сарилумаб 200 мг по сравнению с плацебо, (В) сарилумаб 200 мг по сравнению с адалимумабом 40 мг и (С) изменение HAQ-DI в соответствии с исходным тертилем ИЛ-6. Средние значения, определенные способом наименьших квадратов, выводятся из линейной регрессии в каждом тертиле с исходным значением РЛОП (результаты, сообщаемые субъектом), лечения, факторами рандомизации стратификации исследования (область для обоих исследований, и для предварительного биологического использования для NCT01061736) в качестве фиксированных эффектов.

*Взаимосвязь между терапевтическим эффектом и номинальным уровнем ИЛ-6 р меньше 0,05 (высокий против низкого) с использованием линейной регрессии при лечении, исходного значения РСП, факторами рандомизации стратификации исследования (область для обоих исследований и для предварительного биологического использования для NCT01061736), тертиля ИЛ-6 при исходном уровне и вза-

имосвязи между терапевтическим эффектом и тертилем ИЛ-6 при исходном уровне, в качестве фиксированных эффектов. ДИ, доверительный интервал; HAQ-DI, опросник оценки состояния здоровья - индекс инвалидности; ИЛ-6, интерлейкин-6; НМ, наименьшие квадраты; РСР, результаты, сообщаемые субъектами; ВАШ, визуальная аналоговая шкала.

Фиг. 17А предоставляет гистограммы, отображающие соотношение высоких и низких исходных тертилей ИЛ-6 для респондентов, принимающих адалимумаб и сарилумаб, на 24 неделе исследования MONARCH. Из-за небольшого количества пациентов в популяции ИТТ, достигших ремиссии КИАЗ, этот показатель не анализировался тертилем ИЛ-6. ACR20/50/70, субъекты, достигшие улучшения больше или равно 20/50/70% в соответствии с критериями Американской коллегии ревматологов; КИАЗ, Клинический индекс активности заболевания; СРБ, С-реактивный белок; DAS28, оценка активности заболевания 28 суставов; СОЭ, Скорость оседания эритроцитов; HAQ-DI, опросник оценки состояния здоровья - индекс инвалидности; ИЛ-6, интерлейкин-6; ИТТ, совокупность "субъекты с назначенным исследуемым лечением"; НАЗ, низкая активность заболевания; МТХ, метотрексат; q2w, один раз в две недели.

Фиг. 17В изображает отношение адалимумаба к сарилумабу для тертилей с низким исходным уровнем ИЛ-6 и тертилей с высоким исходным уровнем ИЛ-6 на неделе 24 в исследовании MONARCH. Из-за небольшого числа пациентов в популяции ИТТ, достигших ремиссии КИАЗ, этот показатель не анализировался с помощью тертиля ИЛ-6. ACR20/50/70, субъекты, достигшие улучшения больше или равно 20/50/70% в соответствии с критериями Американской коллегии ревматологов; КИАЗ, Клинический индекс активности заболевания; СРБ, С-реактивный белок; DAS28, оценка активности заболевания 28 суставов; СОЭ, скорость оседания эритроцитов; HAQ-DI, опросник оценки состояния здоровья - индекс инвалидности; ИЛ-6, интерлейкин-6; ИТТ, совокупность "субъекты с назначенным исследуемым лечением"; НАЗ, низкая активность заболевания; МТХ, метотрексат; q2w, один раз в две недели.

Фиг. 18А представляет собой график, изображающий среднее значение изменения на 24 неделе, рассчитанное методом наименьших квадратов, от исходного уровня конечных точек показателя ФК опросника SF-36 по тертилю ИЛ-6. *P<0,05 значимость для взаимосвязи между терапевтическим эффектом и тертилем ИЛ-6 с использованием низкого тертиля в качестве эталона. Адалимумаб: низкий тертиль: n=45; средний тертиль: n=53; высокий тертиль: n=54; Сарилумаб: низкий тертиль: n=55; средний тертиль: n=47; высокий тертиль: n=46.

Фиг. 18В представляет собой график, изображающий среднее значение изменения на 24 неделе от исходного уровня, рассчитанное методом наименьших квадратов, конечных точек оценки продолжительности утренней скованности по ВАШ по тертилю ИЛ-6. *P<0,05 значимость для взаимосвязи между терапевтическим эффектом и тертилем ИЛ-6 с использованием низкого тертиля в качестве эталона. Адалимумаб: низкий тертиль: n=45; средний тертиль: n=53; высокий тертиль: n=54; Сарилумаб: низкий тертиль: n=55; средний тертиль: n=47; высокий тертиль: n=46.

Фиг. 18С представляет собой график, изображающий среднее значение изменения на 24 неделе от исходного уровня, рассчитанное методом наименьших квадратов, конечных критериев оценки по шкале выраженности утомляемости FACIT по тертилю ИЛ-6. *P<0,05 значимость для взаимосвязи между терапевтическим эффектом и тертилем ИЛ-6 с использованием низкого тертиля в качестве эталона. Адалимумаб: низкий тертиль: n=45; средний тертиль: n=53; высокий тертиль: n=54; Сарилумаб: низкий тертиль: n=55; средний тертиль: n=47; высокий тертиль: n=46.

Фиг. 19 иллюстрирует средние оценки показателей опросника SF-36 для адалимумаба и сарилумаба (комбинированный исходный уровень † и 24 неделя) по тертилю ИЛ-6. Значение р взаимосвязи между терапевтическим эффектом и тертилем ИЛ-6 с использованием низкого тертиля в качестве эталона не было значимым ни для одного из показателей SF-36, кроме PF. § Среднее значение значимой межгрупповой разницы, рассчитанное методом наименьших квадратов, изменяется от исходного уровня (P<0,05) в пределах каждого тертиля ИЛ-6. † Представлены базовые комбинированные баллы, изменение от исходного уровня для каждой группы не может быть выведено из одного только количественного показателя. Каждый 10 бальный интервал представляет собой удвоенные МКВР для показателей по шкале опросника SF-36.

Подробное описание изобретения

Настоящее изобретение основано, по меньшей мере частично, на удивительном открытии того, что лечение пациентов с ревматоидным артритом (РА), имеющих высокие исходные уровни интерлейкина-6 (ИЛ-6), с помощью человеческого антитела против рецептора интерлейкина 6 (ИЛ-6Р) или его антигенсвязывающего фрагмента более эффективно в качестве терапии первой линии, чем лечение метотрексатом (МТХ), адалимумабом или ингибитором ФНО α , отличным от адалимумаба (например, этанерцепт или инфликсумаб). Также неожиданно было обнаружено, что показатели качества жизни, сообщаемые субъектом, были улучшены у пациентов с ревматоидным артритом (РА), имеющих высокие исходные уровни интерлейкина-6 (ИЛ-6), получавших лечение человеческим антителом против рецептора интерлейкина 6 (ИЛ-6Р) или его антигенсвязывающим фрагментом в качестве терапии первой линии по сравнению с субъектами, получавшими лечение метотрексатом (МТХ), адалимумабом или ингибитором ФНО α , отличным от адалимумаба (например, этанерцепт или инфликсумаб).

В частности, анализ уровней ИЛ-6 у пациентов с РА, включенных в рандомизированное 24-недельное клиническое исследование MONARCH (NCT02332590), продемонстрировал, что субъекты, попадающие в тертиль высоких исходных уровней ИЛ-6 (например, в около больше или равно 3 раза превышающих верхний предел нормы (3xВПН), например, от около 15 пг/мл до около 800 пг/мл) с большей вероятностью достигали клинически значимого ответа на введение человеческого антитела против ИЛ-6Р или его антигенсвязывающего фрагмента, например, сарилумаба, по сравнению с адалимумабом, ингибитором ФНО α , отличным от адалимумаба (например, этанерцепт или инфликсумаб), или введение метотрексата. Этот эффект наблюдался по всем измеренным конечным показателям, которые включали реагенты острой фазы (например, показатель активности заболевания с использованием 28 суставов и С-реактивного белка (DAS28-СРБ)) и исключали реагенты острой фазы (например, индекс инвалидности по опроснику оценки состояния здоровья: индекс инвалидности (HAQDI), клинический индекс активности заболевания (КИАЗ) и /или количество опухших суставов), но не был связан с изменением уровней ИЛ-6 по сравнению с исходным уровнем. Субъекты, попадающие в тертиль с высокими исходными уровнями ИЛ-6 (например, в около больше или равно 3 раза превышающими верхний предел нормы (3xВПН), например, от около 15 пг/мл до около 800 пг/мл) с большей вероятностью достигали улучшений по оценке результатов, сообщенных субъектами (РЛОП), например боль по VAS, SF-36 ФК, SF-36 ПК и FACIT-F шкалам, в ответ на введение человеческого антитела против ИЛ-6Р или его антигенсвязывающего фрагмента, например, сарилумаба, по сравнению с адалимумабом, ингибитором ФНО α , отличным от адалимумаба (например, этанерцепт или инфликсумаб), или введение метотрексата.

Кроме того, анализ уровней ИЛ-6 у пациентов с РА, включенных в III фазу клинических исследований MOBILITY (NCT01061736), продемонстрировал, что субъекты, попадающие в тертиль высоких исходных уровней ИЛ-6 (например, в около больше или равно 3 раза превышающих верхний предел нормы (3xВПН), например, от около 15 пг/мл до около 800 пг/мл) с большей вероятностью достигали клинически значимого ответа на введение человеческого антитела против ИЛ-6Р или его антигенсвязывающего фрагмента, например сарилумаба и метотрексата, по сравнению с введением метотрексата и плацебо. Анализ продемонстрировал, что лечение человеческим антителом против ИЛ-6Р или его антигенсвязывающим фрагментом, например, сарилумабом, и метотрексатом было более эффективно для достижения ремиссии ACR70, КИАЗ и HAQDI по сравнению с доступными в настоящее время терапиями первой линии, но не было связано с изменением уровней ИЛ-6 от исходного уровня. Субъекты, попадающие в тертиль с высокими исходными уровнями ИЛ-6 (например, в около больше или равно 3 раза превышающими верхний предел нормы (3xВПН), например, от около 15 пг/мл до около 800 пг/мл) с большей вероятностью достигали улучшений по оценке результатов, сообщенных субъектами (РЛОП), например, боль по ВАШ, SF-36 ФК, SF-36 ПК, и FACIT-F шкалам, в ответ на введение человеческого антитела против ИЛ-6Р или его антигенсвязывающего фрагмента, например, сарилумаба, по сравнению с адалимумабом, ингибитором ФНО α , отличным от адалимумаба (например, этанерцепт или инфликсумаб), или введение метотрексата.

Более того, анализ уровней ИЛ-6 у пациентов с РА и диабетом (например, пациентов с РА и исходным уровнем глюкозы натощак больше или равно 7 ммоль/л или исходным уровнем гликозилированного гемоглобина (HbA1c) больше или равно 6,5%), у которых был недостаточный ответ или непереносимость ингибиторов фактора некроза опухоли, включенных в III фазу клинического исследования TARGET (NCT01709578) или рандомизированное 24-недельное клиническое исследование MONARCH (NCT02332590) продемонстрировал, что субъекты, попадающие в тертиль высоких исходных уровней ИЛ-6 (например, в около больше или равно 3 раза превышающих верхний предел нормы (3xВПН), например, от около 15 пг/мл до около 800 пг/мл) с большей вероятностью достигали клинически значимого ответа при измерении диабета, например, уровней HbA1c, например, снижение на около 0,4% уровня HbA1c от исходного уровня HbA1c, после введения человеческого антитела против ИЛ-6Р или его антигенсвязывающего фрагмента, например сарилумаба по сравнению с введением адалимумаба или плацебо.

Различные аспекты изобретения более подробно описаны в следующих подразделах:

I. Определения

В контексте настоящего документа каждый из следующих терминов имеет значение, связанное с ним в этом разделе.

Используемые в описании и формуле изобретения формы единственного числа включают формы множественного числа, если контекст явно не подразумевает иное. Например, "элемент" означает один элемент или более чем один элемент.

Термин "определение" означает способы, которые включают определение присутствия или отсутствия ИЛ-6 в образце и/или количественное определение ИЛ-6 в образце. Измерение может быть выполнено способами, известными в данной области техники и описанными здесь далее.

Термин "уровень интерлейкина 6" или "уровень ИЛ-6" относится к количеству белка ИЛ-6, присутствующего в тестируемом образце. В одном варианте воплощения изобретения уровень ИЛ-6 представляет собой абсолютный уровень или количество (например, пг/мл). В другом варианте воплощения изо-

бретения уровень ИЛ-6 представляет собой относительный уровень или количество (например, относительную интенсивность сигналов).

Термины "высокие уровни ИЛ-6" и "высокие уровни интерлейкина-6", используемые в данном документе взаимозаменяемо, относятся к уровням ИЛ-6 в образце(ах), взятом(ых) от субъекта, которые, в одном варианте воплощения изобретения, являются уровнем ИЛ-6 в образце(ах), взятом(ых) от субъекта с РА (или субъекта с РА и диабетом), у которого более вероятно достижение клинически значимого ответа, например, ремиссии DAS28-СРБ, ремиссии КИАЗ, ответа АСР70, ингибирования повреждения суставов, например, дальнейшего повреждения суставов, после введения человеческого антитела против ИЛ-6Р или его антигенсвязывающего фрагмента, например, сарилумаба, по сравнению с адалимумабом, ингибитором ФНО α , отличным от адалимумаба (например, этанерцепт или инфликсумаб), или введения метотрексата; и/или кто с большей вероятностью достигнет клинически значимого ответа, например, ремиссии DAS28-СРБ, ремиссии КИАЗ, ответа АСР70, ингибирования повреждения суставов, например, дальнейшего повреждения суставов, на введение человеческого антитела против ИЛ-6Р или его антигенсвязывающего фрагмента, например, сарилумаба и метотрексата, по сравнению с введением метотрексата и плацебо.

В другом варианте воплощения изобретения высокий уровень ИЛ-6 в около 1,5 раза выше верхнего предела нормы (1,5xВПН); выше чем около 1,75xВПН; около 2xВПН; около 2,25xВПН; около 2,5xВПН; около 2,75xВПН; около 2,80xВПН; около 2,85xВПН; около 2,90xВПН; около 2,95xВПН; или выше чем около 3xВПН. Верхний предел нормы ИЛ-6 в сыворотке субъекта составляет около 12,5 пг/мл. Диапазоны и значения, промежуточные к указанным выше диапазонам и значениям, также рассматриваются как часть изобретения.

В другом варианте воплощения изобретения высокие уровни ИЛ-6 выше чем около 15 пг/мл, например около 20 пг/мл; 25 пг/мл; 30 пг/мл; 35 пг/мл; 40 пг/мл; 45 пг/мл; 50 пг/мл; 55 пг/мл; 60 пг/мл; 65 пг/мл; 70 пг/мл; 75 пг/мл; 80 пг/мл; 85 пг/мл; 90 пг/мл; 95 пг/мл; 100 пг/мл; 105 пг/мл; 110 пг/мл; 120 пг/мл; 130 пг/мл; 140 пг/мл; 150 пг/мл; 160 пг/мл; 170 пг/мл; 180 пг/мл; 190 пг/мл; 200 пг/мл; 210 пг/мл; 220 пг/мл; 230 пг/мл; 240 пг/мл; 250 пг/мл; 260 пг/мл; 270 пг/мл; 280 пг/мл; 290 пг/мл; 300 пг/мл; 310 пг/мл; 320 пг/мл; 330 пг/мл; 340 пг/мл; 350 пг/мл; 360 пг/мл; 370 пг/мл; 380 пг/мл; 390 пг/мл; 400 пг/мл; 410 пг/мл; 420 пг/мл; 430 пг/мл; 440 пг/мл; 450 пг/мл; 460 пг/мл; 470 пг/мл; 480 пг/мл; 490 пг/мл; 500 пг/мл; 510 пг/мл; 520 пг/мл; 530 пг/мл; 540 пг/мл; 550 пг/мл; 560 пг/мл; 570 пг/мл; 580 пг/мл; 590 пг/мл; 600 пг/мл; 610 пг/мл; 620 пг/мл; 630 пг/мл; 640 пг/мл; 650 пг/мл; 660 пг/мл; 670 пг/мл; 680 пг/мл; 690 пг/мл; 700 пг/мл; 710 пг/мл; 720 пг/мл; 730 пг/мл; 740 пг/мл; 750 пг/мл; 760 пг/мл; 770 пг/мл; 780 пг/мл; 790 пг/мл; или около 800 пг/мл; например, от около 15 до около 800 пг/мл; от около 20 до около 800 пг/мл; от около 25 до около 800 пг/мл; от около 30 до около 800 пг/мл; от около 35 до около 800 пг/мл; от около 40 до около 800 пг/мл; от около 45 до около 800 пг/мл; от около 50 до около 800 пг/мл; от около 55 до около 800 пг/мл; от около 60 до около 800 пг/мл; от около 65 до около 800 пг/мл; от около 70 до около 800 пг/мл; от около 75 до около 800 пг/мл; от около 80 до около 800 пг/мл; от около 85 до около 800 пг/мл; от около 90 до около 800 пг/мл; от около 95 до около 800 пг/мл; от около 100 до около 800 пг/мл; от около 105 до около 800 пг/мл; от около 15 до около 800 пг/мл; от около 20 до около 800 пг/мл; от около 25 до около 750 пг/мл; от около 30 до около 750 пг/мл; от около 40 до около 750 пг/мл; от около 45 до около 750 пг/мл; от около 50 до около 750 пг/мл; от около 55 до около 750 пг/мл; от около 60 до около 750 пг/мл; от около 65 до около 750 пг/мл; от около 70 до около 750 пг/мл; от около 75 до около 750 пг/мл; от около 80 до около 750 пг/мл; от около 85 до около 750 пг/мл; от около 90 до около 750 пг/мл; от около 95 до около 750 пг/мл; от около 100 до около 750 пг/мл; от около 105 до около 750 пг/мл; от около 15 до около 800 пг/мл; от около 20 до около 800 пг/мл; от около 25 до около 700 пг/мл; от около 30 до около 700 пг/мл; от около 40 до около 700 пг/мл; от около 45 до около 700 пг/мл; от около 50 до около 700 пг/мл; от около 55 до около 700 пг/мл; от около 60 до около 700 пг/мл; от около 65 до около 700 пг/мл; от около 70 до около 700 пг/мл; от около 75 до около 700 пг/мл; от около 80 до около 700 пг/мл; от около 85 до около 700 пг/мл; от около 90 до около 700 пг/мл; от около 95 до около 700 пг/мл; от около 100 до около 700 пг/мл; от около 105 до около 700 пг/мл. В одном варианте воплощения изобретения высокие уровни ИЛ-6 выше чем около 35 пг/мл, например от около 35 пг/мл до около 800 пг/мл. Диапазоны и значения, промежуточные к указанным выше диапазонам и значениям, также рассматриваются как часть изобретения.

Субъект, имеющий "ревматоидный артрит с высоким содержанием интерлейкина 6" или "высокий уровень ИЛ-6РА" (например, субъект, принадлежащий к первой категории тяжести заболевания РА) (или "высокий уровень ИЛ-6РА и диабет"), в одном варианте воплощения изобретения является субъектом с РА, имеющим высокий уровень ИЛ-6 и более вероятно достигающим клинически значимого ответа на введение человеческого антитела против ИЛ-6Р или его антигенсвязывающего фрагмента, например, сарилумаба по сравнению с адалимумабом, ингибитором ФНО α , отличным от адалимумаба, (например, этанерцепт или инфликсумаб), или введение метотрексата; и/или кто с большей вероятностью достигает клинически значимого ответа на введение человеческого антитела против ИЛ-6Р или его антигенсвязывающего фрагмента, например, сарилумаба и метотрексата, по сравнению с введением метотрексата и

плацебо.

В другом варианте воплощения изобретения субъект, имеющий высокий ИЛ-6РА (или "высокий ИЛ-6РА и диабет"), является субъектом, страдающим ревматоидным артритом и уровнем ИЛ-6, превышающим в около 1,5 раза верхний предел нормы (1,5хВПН); около 1,75хВПН; около 2хВПН; около 2,25хВПН; около 2,5хВПН; около 2,75хВПН; или около 3хВПН, например, от около 1,5хВПН до около 70хВПН; от около 1,75хВПН до около 70хВПН; от около 2хВПН до около 70хВПН; от около 2,5хВПН до около 70хВПН; от около 2,75хВПН до около 70хВПН; от около 3хВПН до около 70хВПН; от около 1,5хВПН до около 60хВПН; от около 1,75хВПН до около 60хВПН; от около 2хВПН до около 60хВПН; от около 2,5хВПН до около 60хВПН; от около 2,75хВПН до около 60хВПН; от около 3хВПН до около 60хВПН; от около 1,5хВПН до около 50хВПН; от около 1,75хВПН до около 50хВПН; от около 2хВПН до около 50хВПН; от около 2,5хВПН до около 50хВПН; от около 2,75хВПН до около 50хВПН; от около 3хВПН до около 50хВПН; от около 1,5хВПН до около 40хВПН; от около 1,75хВПН до около 40хВПН; от около 2,5хВПН до около 40хВПН; от около 2,75хВПН до около 40хВПН; от около 3хВПН до около 40хВПН; от около 1,5хВПН до около 30хВПН; от около 1,75хВПН до около 30хВПН; от около 2,5хВПН до около 30хВПН; от около 2,75хВПН до около 30хВПН; от около 3хВПН до около 30хВПН; от около 1,5хВПН до около 20хВПН; от около 1,75хВПН до около 20хВПН; от около 2хВПН до около 20хВПН; от около 2,5хВПН до около 20хВПН; от около 2,75хВПН до около 20хВПН; от около 3хВПН до около 20хВПН; от около 1,5хВПН до около 10хВПН; от около 1,75хВПН до около 10хВПН; от около 2хВПН до около 10хВПН; от около 2,5хВПН до около 10хВПН; от около 2,75хВПН до около 10хВПН; от около 3хВПН до около 10хВПН. В одном варианте воплощения изобретения субъект с высоким уровнем ИЛ-6РА (или "высокий уровень ИЛ-6РА и диабет") представляет собой субъект, страдающий ревматоидным артритом, и с уровнем ИЛ-6, более чем в около 3 раза превышающим верхний предел нормы (3хВПН); например от около 3хВПН до около 70хВПН.

Диапазоны и значения, промежуточные к указанным выше диапазонам и значениям, также рассматриваются как часть изобретения.

В еще одном варианте воплощения изобретения субъект, имеющий высокий уровень ИЛ-6РА (или "высокий уровень ИЛ-6РА и диабет"), является субъектом, страдающим ревматоидным артритом (или субъектом, страдающим РА и диабетом) и имеющим уровень ИЛ-6 (например, уровень в сыворотке) выше чем около 15 пг/мл, например, около 20 пг/мл; 25 пг/мл; 30 пг/мл; 35 пг/мл; 40 пг/мл; 45 пг/мл; 50 пг/мл; 55 пг/мл; 60 пг/мл; 65 пг/мл; 70 пг/мл; 75 пг/мл; 80 пг/мл; 85 пг/мл; 90 пг/мл; 95 пг/мл; 100 пг/мл; 105 пг/мл; 110 пг/мл; 120 пг/мл; 130 пг/мл; 140 пг/мл; 150 пг/мл; 160 пг/мл; 170 пг/мл; 180 пг/мл; 190 пг/мл; 200 пг/мл; 210 пг/мл; 220 пг/мл; 230 пг/мл; 240 пг/мл; 250 пг/мл; 260 пг/мл; 270 пг/мл; 280 пг/мл; 290 пг/мл; 300 пг/мл; 310 пг/мл; 320 пг/мл; 330 пг/мл; 340 пг/мл; 350 пг/мл; 360 пг/мл; 370 пг/мл; 380 пг/мл; 390 пг/мл; 400 пг/мл; 410 пг/мл; 420 пг/мл; 430 пг/мл; 440 пг/мл; 450 пг/мл; 460 пг/мл; 470 пг/мл; 480 пг/мл; 490 пг/мл; 500 пг/мл; 510 пг/мл; 520 пг/мл; 530 пг/мл; 540 пг/мл; 550 пг/мл; 560 пг/мл; 570 пг/мл; 580 пг/мл; 590 пг/мл; 600 пг/мл; 610 пг/мл; 620 пг/мл; 630 пг/мл; 640 пг/мл; 650 пг/мл; 660 пг/мл; 670 пг/мл; 680 пг/мл; 690 пг/мл; 700 пг/мл; 710 пг/мл; 720 пг/мл; 730 пг/мл; 740 пг/мл; 750 пг/мл; 760 пг/мл; 770 пг/мл; 780 пг/мл; 790 пг/мл; или около 800 пг/мл, например, от около 15 до около 800 пг/мл; от около 20 до около 800 пг/мл; от около 25 до около 800 пг/мл; от около 30 до около 800 пг/мл; от около 35 до около 800 пг/мл; от около 40 до около 800 пг/мл; от около 45 до около 800 пг/мл; от около 50 до около 800 пг/мл; от около 55 до около 800 пг/мл; от около 60 до около 800 пг/мл; от около 65 до около 800 пг/мл; от около 70 до около 800 пг/мл; от около 75 до около 800 пг/мл; от около 80 до около 800 пг/мл; от около 85 до около 800 пг/мл; от около 90 до около 800 пг/мл; от около 95 до около 800 пг/мл; от около 100 до около 800 пг/мл; от около 105 до около 800 пг/мл; от около 25 до около 750 пг/мл; от около 30 до около 750 пг/мл; от около 40 до около 750 пг/мл; от около 45 до около 750 пг/мл; от около 50 до около 750 пг/мл; от около 55 до около 750 пг/мл; от около 60 до около 750 пг/мл; от около 65 до около 750 пг/мл; от около 70 до около 750 пг/мл; от около 75 до около 750 пг/мл; от около 80 до около 750 пг/мл; от около 85 до около 750 пг/мл; от около 90 до около 750 пг/мл; от около 95 до около 750 пг/мл; от около 100 до около 750 пг/мл; от около 105 до около 750 пг/мл; от около 25 до около 700 пг/мл; от около 30 до около 700 пг/мл; от около 40 до около 700 пг/мл; от около 45 до около 700 пг/мл; от около 50 до около 700 пг/мл; от около 55 до около 700 пг/мл; от около 60 до около 700 пг/мл; от около 65 до около 700 пг/мл; от около 70 до около 700 пг/мл; от около 75 до около 700 пг/мл; от около 80 до около 700 пг/мл; от около 85 до около 700 пг/мл; от около 90 до около 700 пг/мл; от около 95 до около 700 пг/мл; от около 100 до около 700 пг/мл; или от около 105 до около 700 пг/мл. В одном варианте воплощения изобретения субъект с высоким уровнем ИЛ-6РА (или с "высоким уровнем ИЛ-6РА и диабетом") представляет собой субъект, страдающий ревматоидным артритом (или РА и диабетом) и с уровнем ИЛ-6 (например, уровнем в сыворотке) выше чем около 35 пг/мл, например от около 35 пг/мл до около 800 пг/мл. Диапазоны и значения, промежуточные к указанным выше диапазонам и значениям, также рассматриваются как часть изобретения.

В другом варианте воплощения изобретения субъект, имеющий высокий уровень ИЛ-6РА (или "высокий уровень ИЛ-6РА и диабет"), является субъектом, страдающим ревматоидным артритом (или субъек-

ектом, имеющим РА и диабет) и имеющим уровень С-реактивного белка (СРБ) (например, уровень в сыворотке) выше чем около 20 мг/л, например около 20 мг/л; 25 мг/л; 30 мг/л; 35 мг/л; 40 мг/л; 45 мг/л; 50 мг/л; 55 мг/л; 60 мг/л; 65 мг/л; 70 мг/л; 75 мг/л; 80 мг/л; 85 мг/л; 90 мг/л; 95 мг/л; 100 мг/л; 105 мг/л; 110 мг/л; 120 мг/л; 130 мг/л; 140 мг/л; 150 мг/л; 160 мг/л; 170 мг/л; 180 мг/л; 190 мг/л; 200 мг/л; 210 мг/л; 220 мг/л; 230 мг/л; 240 мг/л; 250 мг/л; 260 мг/л; 270 мг/л; 280 мг/л; 290 мг/л; 300 мг/л; 310 мг/л; 320 мг/л; 330 мг/л; 340 мг/л; 350 мг/л; 360 мг/л; 370 мг/л; 380 мг/л; 390 мг/л; или около 400 пг/мл; например от около 15 до около 400 мг/л; от около 20 до около 400 мг/л; от около 25 до около 400 мг/л; от около 30 до около 400 мг/л; от около 35 до около 400 мг/л; от около 40 до около 400 мг/л; от около 45 до около 400 мг/л; от около 50 до около 400 мг/л; от около 55 до около 400 мг/л; от около 60 до около 400 мг/л; от около 65 до около 400 мг/л; от около 70 до около 400 мг/л; от около 75 до около 400 мг/л; от около 80 до около 400 мг/л; от около 85 до около 400 мг/л; от около 90 до около 400 мг/л; от около 95 до около 400 мг/л; от около 100 до около 400 мг/л; от около 105 до около 400 мг/л; от около 20 до около 350 мг/л; от около 25 до около 350 мг/л; от около 30 до около 350 мг/л; от около 40 до около 350 мг/л; от около 45 до около 350 мг/л; от около 50 до около 350 мг/л; от около 55 до около 350 мг/л; от около 60 до около 350 мг/л; от около 65 до около 350 мг/л; от около 70 до около 350 мг/л; от около 75 до около 350 мг/л; от около 80 до около 350 мг/л; от около 85 до около 350 мг/л; от около 90 до около 350 мг/л; от около 95 до около 350 мг/л; от около 100 до около 350 мг/л; от около 105 до около 350 мг/л; от около 20 до около 300 мг/л; от около 25 до около 300 мг/л; от около 30 до около 300 мг/л; от около 40 до около 300 мг/л; от около 45 до около 300 мг/л; от около 50 до около 300 мг/л; от около 55 до около 300 мг/л; от около 60 до около 300 мг/л; от около 65 до около 300 мг/л; от около 70 до около 300 мг/л; от около 75 до около 300 мг/л; от около 80 до около 300 мг/л; от около 85 до около 300 мг/л; от около 90 до около 300 мг/л; от около 95 до около 300 мг/л; от около 100 до около 300 мг/л или от около 105 до около 300 мг/л. Диапазоны и значения, промежуточные к указанным выше диапазонам и значениям, также рассматриваются как часть изобретения.

Субъект, у которого нет ревматоидного артрита с высоким содержанием интерлейкина 6 или высокого уровня ИЛ-6РА (или "высокого уровня ИЛ-6РА и диабета") (например, субъект, принадлежащий ко второй категории тяжести заболевания РА, например, субъект, имеющий "средний уровень ИЛ-6" (или "умеренный уровень ИЛ-6") или "низкий уровень ИЛ-6") в одном варианте воплощения изобретения представляет собой субъект, имеющий РА и уровень ИЛ-6, у которого с меньшей вероятностью достигается клинически значимый ответ на введение человеческого антитела против ИЛ-6Р или его антигенсвязывающего фрагмента, например сарилумаба, по сравнению с адалимумабом, ингибитором ФНО α , отличным от адалимумаба (например, этанерцепт или инфликсумаб), или введением метотрексата; и/или кто с меньшей вероятностью достигнет клинически значимого ответа на введение человеческого антитела против ИЛ-6Р или его антигенсвязывающего фрагмента, например, сарилумаба и введение метотрексата, по сравнению с введением метотрексата и плацебо.

В другом варианте воплощения изобретения субъект, у которого нет высокого уровня ИЛ-6РА (или "высокого уровня ИЛ-6РА и диабета") (например, субъект, принадлежащий ко второй категории тяжести заболевания РА, например, субъект, имеющий "умеренный уровень ИЛ-6" (или "средний уровень ИЛ-6") или "низкий уровень ИЛ-6") является субъектом, страдающим ревматоидным артритом (или РА и диабетом) и имеет уровень ИЛ-6 менее, чем в около 1,5 раза превышающий верхний предел нормы (1,5xВПН); менее чем около 1,75xВПН; менее чем около 2xВПН; менее чем около 2,25xВПН; менее чем около 2,5xВПН; менее чем около 2,75xВПН; менее чем около 2,80xВПН; менее чем около 2,85xВПН; менее чем около 2,90xВПН; менее чем около 2,95xВПН; или менее чем около 3xВПН. В одном варианте воплощения изобретения субъект, у которого нет высокого уровня ИЛ-6РА (или "высокого уровня ИЛ-6РА и диабета"), является субъектом, страдающим ревматоидным артритом с уровнем ИЛ-6 менее, чем в около 3 раза превышающим верхний предел нормы (3xВПН); например от около 1xВПН до около 3xВПН. Диапазоны и значения, промежуточные к указанным выше диапазонам и значениям, также рассматриваются как часть изобретения.

В еще одном варианте воплощения изобретения субъект, у которого нет высокого уровня ИЛ-6РА (или "высокого уровня ИЛ-6РА и диабета") (например, субъект, принадлежащий ко второй категории тяжести заболевания РА, например субъект, имеющий "средний уровень ИЛ-6" (или "умеренный уровень ИЛ-6") или "низкий уровень ИЛ-6") является субъектом, страдающим ревматоидным артритом (или РА и диабетом) и имеющим уровень ИЛ-6 меньше чем около 35 пг/мл, например около 35 пг/мл, 30 пг/мл, 25 пг/мл, 20 пг/мл, 15 пг/мл, 10 пг/мл, 5 пг/мл, 1 пг/мл, например от около 1 до 35 пг/мл, от около 1 до 30 пг/мл, от около 1 до 25 пг/мл, от около 1 до 20 пг/мл, от около 1 до 15 пг/мл, от около 1 до 10 пг/мл или от около 1 до 5 пг/мл. В одном варианте воплощения изобретения субъект, у которого нет высокого уровня ИЛ-6РА (или "высокого уровня ИЛ-6РА и диабета"), представляет собой субъект, страдающий ревматоидным артритом (или РА и диабетом) и имеющий уровень ИЛ-6 меньше чем около 35 пг/мл, например от около 1 до 35 пг/мл. Диапазоны и значения, промежуточные к указанным выше диапазонам и значениям, также рассматриваются как часть изобретения.

"Интерлейкин 6" или "ИЛ-6" представляет собой хорошо известный цитокин, секретируемый Т-клетками и макрофагами, который передает сигнал через рецепторный комплекс цитокинов I типа кле-

точной поверхности, состоящий из лиганд-связывающей цепи ИЛ-6Р α (CD126) и компонента, передающего сигнал gp130 (также называемый CD130). CD130 является обычным преобразователем сигнала для нескольких цитокинов, включая фактор ингибирования лейкемии (LIF), цилиарный нейротропный фактор, онкостатин М, ИЛ-11 и кардиотропин-1, и почти повсеместно экспрессирующийся в большинстве тканей. Когда ИЛ-6 взаимодействует со своим рецептором, он запускает белки gp130 и ИЛ-6Р с образованием комплекса, таким образом, активируя рецептор. Эти комплексы объединяют внутриклеточные области gp130, чтобы инициировать каскад передачи сигнала через определенные факторы транскрипции, Янус-киназы (JAK), и передатчики сигнала, и активаторы транскрипции (STAT).

Способы определения уровня ИЛ-6 в образце(ах), полученном(ых) от субъекта, хорошо известны специалисту средней квалификации в данной области техники и включают коммерчески доступные анализы на основе нуклеиновых кислот и белков. Примеры коммерчески доступных анализов на основе белков для определения уровней ИЛ-6 включают, например, иммуноанализ Quantikine ИЛ-6 (R&D Systems Inc, Миннеаполис, Миннесота, США); Набор для ELISA человеческого ИЛ-6 (Thermo Fisher/Abcam/Bioscience/Cisbio/GE Healthcare); Набор для обнаружения ИЛ-6 (человека) AlphaLISA (PerkinElmer); Анализ человеческого цитокина ИЛ-6 Bio-Plex Pro (BIO-RAD); MSD - сверхчувствительный анализ ИЛ-6 (Meso Scale Discovery); ULX - ИЛ-6 набор сверхчувствительных сингплплекс шариков (Invitrogen); и ИЛ-6 готовые к анализу клетки iLite® (Euro Diagnostica).

Используемые в данном документе термины "пациент" или "субъект" относятся к людям и животным, не являющимся человеком, например, ветеринарным пациентам. Термин "животное, не являющееся человеком" включает всех позвоночных, например, млекопитающих и не млекопитающих, таких как нечеловекообразные приматы, мыши, кролики, овцы, собаки, кошки, лошади, коровы, куры, амфибии и рептилии. В одном варианте воплощения изобретения субъектом является человек, например ребенок и взрослый человек.

Термин "образец" в контексте настоящего документа относится к набору подобных клеток или тканей, выделенных от субъекта, а также к тканям, клеткам и жидкостям, присутствующим внутри субъекта. Термин "образец" включает любую жидкость организма (например, жидкости крови, лимфы, гинекологические жидкости, кистозную жидкость, мочу, глазные жидкости и жидкости, собранные с помощью бронхиального лаважа и/или перитонеального полоскания) или клетку субъекта. В одном варианте воплощения изобретения ткань или клетку удаляют у субъекта. В другом варианте воплощения изобретения ткань или клетка присутствует внутри субъекта. Другие образцы субъекта включают слезные капли, сыворотку, спинномозговую жидкость, кал, мокроту и экстракты клеток. В одном варианте воплощения изобретения образец представляет собой образец крови. В другом варианте воплощения изобретения образец представляет собой образец сыворотки. В одном варианте воплощения изобретения биологический образец содержит молекулы белка от испытуемого субъекта. В другом варианте воплощения изобретения биологический образец может содержать молекулы мРНК от испытуемого субъекта или молекулы геномной ДНК от испытуемого субъекта.

В контексте настоящего документа термин "Оценка активности заболевания с использованием 28 суставов" или "DAS28" относится к хорошо известному измерению активности заболевания у пациентов, страдающих РА. DAS28 - это комплексный показатель результатов, который обычно оценивает, сколько суставов рук, запястий, локтей, плеч и коленной опухло и/или болезненно; скорость оседания эритроцитов (СОЭ) или уровень С-реактивного белка (СРБ) в крови для измерения степени воспаления; Визуальная аналоговая шкала субъекта (простая шкала) применяется для оценки того, как он себя чувствует в этот день, от 0 (очень хорошо) до 10 (очень плохо). Когда оценка DAS28 включает уровень СРБ, оценка упоминается как "оценка DAS28-СРБ". Когда оценка DAS28 включает уровень СОЭ, эта оценка называется "оценкой DAS28-СОЭ". Суммарный балл DAS28 может быть легко оценен и рассчитан специалистом в данной области техники по следующей формуле:

$$DAS28=0,56*\sqrt{(TJC28)}+0,28*\sqrt{(SJC28)}+0,70*\ln(COЭ)+0,014*GH$$

TJC28: количество болезненных 28 суставов (плечи, локти, запястья, MCP, PIP, включая большой палец IP, колени);

SJC28: количество отечных 28 суставов (плечи, локти, запястья, MCP, PIP, включая большой палец IP, колени);

СОЭ: скорость оседания эритроцитов (мм/ч); С-реактивный белок (СРБ) может использоваться как альтернатива СОЭ;

OC3: Оценка пациентом общего состояния здоровья: 1-10 см по ВАШ (10=максимальная активность).

(см., например, Aletaha D, Smolen J. Clin Exp Rheumatol (2005) 23 (Suppl 39): S100-S108, полное содержание которых явным образом включено в настоящий документ посредством ссылки).

Результаты объединяются для получения балла DAS28, который коррелирует со степенью активности заболевания:

DAS28-СРБ < 2,6: Ремиссия заболевания

DAS28- СРБ 2,6-3,2: Низкая активность заболевания

DAS28- СРБ 3,2-5,1: Средняя активность заболевания

DAS28- СРБ >5,1: Высокая активность заболевания

Используемый в данном документе термин "клинический индекс активности заболевания" или "КИАЗ" относится к хорошо известному показателю активности заболевания у пациентов, страдающих РА. КИАЗ - это совокупный балл, который может легко оценить и рассчитать специалист средней квалификации в данной области техники, используя следующую формулу:

$$\text{КИАЗ} = \text{SJC}(28) + \text{TJC}(28) + \text{PGA} + \text{EGA}$$

SJC(28): Количество отечных 28-суставов (плечи, локти, запястья, MCP, PIP, включая большой палец IP, колени)

TJC(28): количество болезненных 28 суставов (плечи, локти, запястья, MCP, PIP, включая большой палец IP, колени)

PGA: Общая активность заболевания субъекта (самооценка субъектом общей активности заболевания РА по шкале от 1 до 10, где 10 - максимальная активность)

EGA: Общая активность заболевания, оцененная экспертом (оценка экспертом общей активности заболевания РА по шкале от 1 до 10, где 10 - максимальная активность).

Результаты объединяются для получения КИАЗ, который коррелирует со степенью активности заболевания:

Ремиссия КИАЗ $\leq 2,8$

Низкая активность заболевания КИАЗ $> 2,8$ и ≤ 10

Средняя активность заболевания КИАЗ > 10 и ≤ 22

Высокая активность заболевания КИАЗ > 22

Используемый в данном документе термин "ACR70 ответ" относится к хорошо известному показателю, основанному на критериях Американской коллегии ревматологов, который заключается в улучшении на 70%, по меньшей мере, количества болезненных и опухших суставов и в улучшении на 70% по меньшей мере 3 из следующих критериев: общей оценки субъектом статуса болезни; оценки субъектом боли; оценки субъектом функции - измеряется с помощью Стэнфордского опросника оценки состояния здоровья -общая оценка состояния болезни врачом; уровнем С-реактивного белка в сыворотке.

Используемый в данном документе термин "шкала утомляемости FACIT" также называется "шкала функциональной оценки терапии хронического заболевания -утомляемости". "FACIT-F" и т.п. относится к хорошо известному показателю, который является частью набора опросников по качеству жизни, связанных со здоровьем (HRQOL) и направленных на тактику лечения хронических заболеваний. Шкала FACIT-F колеблется от 0 до 52. Чем выше балл, тем лучше качество жизни; балл меньше 30 указывает на сильную утомляемость.

Используемые в данном документе термины "SF-36", "Краткая Форма-36" и т.п. относятся к хорошо известной оценке состояния здоровья субъекта, полученной путем опроса пациентов, с применением опросника, состоящего из 36 пунктов. Опросник SF-36 состоит из оценок по шкале из восьми баллов, которые представляют собой взвешенные суммы вопросов в соответствующем разделе. Каждая шкала напрямую преобразуется в шкалу от 0 до 100 при условии, что каждый вопрос имеет равный вес. Чем ниже оценка, тем больше нарушения или ниже качество жизни. Чем выше балл, тем меньше нарушение или выше качество жизни, например, нулевой балл соответствует максимальному нарушению, а балл 100 соответствует отсутствию инвалидности. Восемь разделов включают следующие: физическое функционирование (ФФ), телесная боль (ТБ), ограничение ролевого функционирования из-за проблем с физическим здоровьем (РФ), ограничение ролевого функционирования из-за личных или эмоциональных проблем (РЭ), общее психическое здоровье (ПЗ), социальное функционирование (СФ), энергия/утомляемость или жизнеспособность (ЖС) и общее состояние здоровья (ОСЗ). Эмоциональное благополучие и жизнеспособность взаимозаменяемы с общим психическим здоровьем и энергией/утомляемостью, соответственно.

Существует два различных понятия, измеряемых SF-36: физическое измерение, представленное Сводкой физических компонентов (ФК; "SF-36 ФК"), и ментальное измерение, представленное Сводкой психических компонентов (ПК; "SF-36 ПК"). Используемые здесь термины "визуальная аналоговая шкала боли" или "шкала боли по ВАШ" относятся к хорошо известному одномерному измерению интенсивности боли. Оно основано на самооценке симптомов, которые регистрируются с помощью одной рукописной отметки, размещенной в одной точке вдоль 10-сантиметровой линии, которая представляет собой непрерывный отрезок между двумя концами шкалы - "нет боли" - левый конец (0 см) шкалы и "сильнейшая боль" - правый конец шкалы (10 см). 10 измерений от начальной точки (левого края) шкалы до оценок пациентов записываются в сантиметрах и интерпретируются как их боль. Более высокий балл указывает на более высокую интенсивность боли.

Используемые в данном документе термины "Визуальная аналоговая шкала сна" или "шкала сна по ВАШ" относятся к хорошо известному одномерному измерению качества сна. Оно основано на самооценке симптомов, которые регистрируются с помощью одной рукописной отметки, помещенной в одной точке вдоль 10-сантиметровой линии, которая представляет собой непрерывный отрезок между дву-

мя концами шкалы - "хороший сон" - левый конец (0 см) шкалы и "плохой сон" - правый конец шкалы (10 см). 10 измерений от начальной точки (левого края) шкалы до оценок пациентов записываются в сантиметрах. Более высокий балл указывает на более плохой сон.

"Диабет 2 типа", также называемый в данном документе "диабетом", характеризуется сочетанием периферической резистентности к инсулину и неадекватной секреции инсулина бета-клетками поджелудочной железы.

"Субъект болен диабетом", если у субъекта уровень глюкозы в плазме натощак (ГПН) составляет около 126 мг/дл (около 7,0 ммоль/л) или выше; уровень 2-часовой глюкозы в плазме (ГП) около 200 мг/дл (около 11,1 ммоль/л) или выше во время 75-граммового перорального теста на толерантность к глюкозе (ГТТ); случайная концентрация глюкозы в плазме около 200 мг/дл (около 11,1 ммоль/л) или выше у субъекта, имеющего симптомы гипергликемии или гипергликемического криза; и/или уровень гликозилированного гемоглобина A1c (HbA1c) около 6,5% или выше.

Термин "болезнь-модифицирующее антиревматическое лекарственное средство" или "БМАРП" относится к группе, при прочих равных условиях, химически независимых лекарственных средств, определяемой их применением при ревматоидном артрите, например, для замедления прогрессирования заболевания.

В одном варианте воплощения изобретения БМАРП представляет собой "обычный синтетический БМАРП" ("осБМАРП"). Примеры осБМАРП включают метотрексат (МТХ), гидроксихлорохин, лефлуноמיד и сульфасалазин.

В одном варианте воплощения изобретения БМАРП представляет собой "биологическое БМАРП" ("бБМАРП"). В одном варианте воплощения изобретения бБМАРП представляет собой ингибитор фактора некроза опухоли (ФНО). Неограничивающие примеры ингибитора ФНО включают, например, адалимумаб, цертолизумаб пегол, этанерцепт, голимумаб и инфликсимаб, а также биоаналог любого из вышеперечисленных.

В одном варианте воплощения изобретения бБМАРП представляет собой костимуляторный блокатор Т-клеток, например, Т-лимфоцит ассоциированный антиген 4 (CTLA-4) слитый белок, например, абатацепт или его биоаналог; или антитело против CTLA-4, или его антигенсвязывающий фрагмент, или его биоаналог.

В другом варианте воплощения изобретения бБМАРП представляет собой удаляющий В-клетки агент, например, анти-CD20-антитело или его антигенсвязывающий фрагмент, например, ритуксимаб или его биоаналог.

В еще одном варианте воплощения изобретения бБМАРП представляет собой ингибитор ИЛ-6, например, антитело против рецептора ИЛ-6 или его антигенсвязывающий фрагмент, например, тоцилизумаб или его биоаналог; или антитело против ИЛ-6, или его антигенсвязывающий фрагмент, например, клаказумаб (ранее ALD518 и BMS-945429), или сирукумаб (ранее CNTO-136), или их биоаналоги.

В другом варианте воплощения изобретения бБМАРП представляет собой антагонист рецептора ИЛ-1 (ИЛ1га), например анакинру.

В одном варианте воплощения изобретения БМАРП представляет собой "целевой синтетический БМАРП" ("цсБМАРП"), такой как ингибитор Янус киназы (Jak), например тофацитиниб и барицитиниб.

Ингибирование и/или прогрессирование повреждения суставов может быть легко оценено специалистом средней квалификации в данной области техники. Например, в одном варианте воплощения изобретения модифицированная Ван дер Хейде общая шкала оценки Шарпа (mTSS) может использоваться для отображения степени повреждения сустава (также называемого структурным повреждением). Методология mTSS, которая является стандартной в области ревматоидного артрита, позволяет количественно оценить степень эрозии костей для 44 суставов и сужения суставного пространства для 42 суставов, при этом более высокие баллы соответствуют большему повреждению. mTSS ван дер Хейде в определенный момент времени представляет собой сумму баллов, полученных как от оценки эрозии, так и от оценки сужения суставного пространства, максимальная оценка составляет 448.

Как правило, прогрессирование структурных повреждений у субъекта измеряется по отклонению от исходного уровня (ИУ) по модифицированной общей шкале оценки Ван дер Хейде (mTSS). Исходный уровень (ИУ) определяется по оценке, полученной субъектом перед введением антитела против ИЛ-6Р или его антигенсвязывающего фрагмента в соответствии с изобретением. Отклонение от исходного уровня определяется как разница между оценкой, полученной субъектом на исходном уровне, и оценкой, полученной субъектом после введения антитела против ИЛ-6Р или его антигенсвязывающего фрагмента, обычно измеряемой через 24 или 52 недели лечения. Сравняя mTSS на исходном уровне и после лечения антителом против ИЛ-6Р или его антигенсвязывающим фрагментом, обычно через 24 недели или 52 недели можно измерить прогрессирование структурного повреждения у субъекта.

Используемый в данном документе термин "биоаналог" (одобренного препарата сравнения/биологического лекарственного средства, такого как терапевтический белок, например антитело или его антигенсвязывающий фрагмент) относится к биологическому продукту, который подобен препарату сравнения на основании данных, полученных в результате (а) аналитических исследований, которые демонстрируют, что биологический продукт очень похож на препарат сравнения, несмотря на незначи-

тельные различия в клинически неактивных компонентах; (б) исследования на животных (включая оценку токсичности) и/или (в) клинического исследования или исследований (включая оценку иммуногенности и фармакокинетики или фармакодинамики), достаточных для демонстрации безопасности, чистоты и эффективности в одном или более подходящих условиях использования, для которых препарат сравнения лицензирован и предназначен для использования, и для которого запрашивается лицензия на биологический продукт. В одном варианте воплощения изобретения биоаналог и препарат сравнения используют один и тот же механизм или механизмы действия для условия или условий применения, предписанных, рекомендованных или предложенных в предлагаемой маркировке, но только в той степени, в которой механизм или механизмы действия известны для препарата сравнения. В одном варианте воплощения изобретения условие или условия использования, предписанные, рекомендованные или предложенные в маркировке, предложенной для биологического продукта, были ранее одобрены для препарата сравнения. В одном варианте воплощения изобретения способ введения, лекарственная форма и/или сила действия биоаналога такие же, как и у препарата сравнения. В одном варианте воплощения изобретения предприятие, на котором биоаналог производится, обрабатывается, упаковывается или хранится, соответствует стандартам, разработанным для обеспечения того, чтобы биоаналог продолжал оставаться безопасным, чистым и эффективным. Препарат сравнения может быть одобрен по меньшей мере в одной из стран США, Европы или Японии.

II. Способы изобретения.

Настоящее изобретение обеспечивает терапевтические способы лечения субъекта, страдающего ревматоидным артритом, такого как субъект с высоким уровнем содержания ИЛ-6РА. В некоторых вариантах воплощения изобретения субъект с высоким уровнем содержания ИЛ-6РА также страдает диабетом. В одном варианте воплощения изобретения субъект с высоким уровнем содержания ИЛ-6РА не страдает диабетом.

В одном аспекте настоящее изобретение обеспечивает способ лечения субъекта, страдающего ревматоидным артритом (РА). Способ включает определение уровня интерлейкина 6 (ИЛ-6) в образце(ах), полученном(ых) от субъекта, и введение субъекту терапевтически эффективного количества человеческого антитела против рецептора интерлейкина 6 (ИЛ-6Р), или его антигенсвязывающего фрагмента, если уровень ИЛ-6 в образце(ах) субъекта определен как высокий, тем самым осуществляя лечение субъекта. В одном варианте воплощения изобретения субъект, страдающий РА, также страдает диабетом. В одном варианте воплощения изобретения субъект, страдающий РА, не страдает диабетом.

В другом аспекте настоящее изобретение обеспечивает способ лечения субъекта, страдающего ревматоидным артритом с высоким уровнем содержания интерлейкина 6 (высокий ИЛ-6РА). Способы включают выбор субъекта, имеющего высокий уровень ИЛ-6РА, и введение субъекту терапевтически эффективного количества человеческого антитела против рецептора интерлейкина 6 (ИЛ-6Р) или его антигенсвязывающего фрагмента, тем самым осуществляя лечение субъекта. В одном варианте воплощения изобретения субъект, имеющий высокий ИЛ-6РА, также страдает диабетом. В одном варианте воплощения изобретения субъект, имеющий высокий ИЛ-6РА, не страдает диабетом.

В одном аспекте настоящее изобретение обеспечивает способ лечения субъекта, ранее идентифицированного как страдающий ревматоидным артритом с высоким уровнем содержания интерлейкина 6 (высоким уровнем ИЛ-6РА). Способ включает введение субъекту терапевтически эффективного количества человеческого антитела против рецептора интерлейкина 6 (ИЛ-6Р) или его антигенсвязывающего фрагмента, тем самым осуществляя лечение субъекта. В одном варианте воплощения изобретения субъект с высоким уровнем ИЛ-6РА также страдает диабетом. В одном варианте воплощения изобретения субъект с высоким уровнем ИЛ-6РА не страдает диабетом.

Настоящее изобретение также обеспечивает способ достижения индекса активности заболевания с использованием ремиссии 28 суставов (DAS28) у субъекта, страдающего ревматоидным артритом с высоким уровнем интерлейкина 6 (высоким уровнем ИЛ-6РА). Способ включает введение субъекту терапевтически эффективного количества человеческого антитела против рецептора интерлейкина 6 (ИЛ-6Р) или его антигенсвязывающей части, тем самым осуществляя лечение субъекта. В одном варианте воплощения изобретения субъект с высоким уровнем ИЛ-6РА также страдает диабетом. В одном варианте воплощения изобретения субъект с высоким уровнем ИЛ-6РА не страдает диабетом.

В другом аспекте настоящее изобретение обеспечивает способ достижения ремиссии по индексу клинической активности заболевания (КИАЗ) у субъекта, страдающего ревматоидным артритом с высоким уровнем интерлейкина 6 (высоким уровнем ИЛ-6РА). Способ включает введение субъекту терапевтически эффективного количества человеческого антитела против рецептора интерлейкина 6 (ИЛ-6Р) или его антигенсвязывающего фрагмента, тем самым осуществляя лечение субъекта. В одном варианте воплощения изобретения субъект с высоким уровнем ИЛ-6РА также страдает диабетом. В одном варианте воплощения изобретения субъект с высоким уровнем ИЛ-6РА не страдает диабетом.

В еще одном аспекте настоящее изобретение обеспечивает способ достижения ответа ACR70 у субъекта, страдающего ревматоидным артритом с высоким уровнем содержания интерлейкина 6 (высоким уровнем ИЛ-6РА). Способы включают введение субъекту терапевтически эффективного количества человеческого антитела против рецептора интерлейкина 6 (ИЛ-6Р) или его антигенсвязывающего фраг-

мента, тем самым осуществляя лечение субъекта. В одном варианте воплощения изобретения субъект с высоким уровнем ИЛ-6РА также страдает диабетом. В одном варианте воплощения изобретения субъект с высоким уровнем ИЛ-6РА не страдает диабетом.

В одном аспекте настоящее изобретение обеспечивает способ лечения субъекта, страдающего ревматоидным артритом (РА), человеческим антителом против рецептора интерлейкина 6 (ИЛ-6Р) или его антигенсвязывающим фрагментом. Способы включают выбор субъекта, имеющего высокий уровень интерлейкина 6 (ИЛ-6), и введение субъекту терапевтически эффективного количества человеческого антитела против рецептора интерлейкина 6 (ИЛ-6Р) или его антигенсвязывающего фрагмента, тем самым осуществляя лечение субъекта. В одном варианте воплощения изобретения субъект, страдающий РА, также страдает диабетом. В одном варианте воплощения изобретения субъект, страдающий РА, не страдает диабетом.

В другом аспекте настоящее изобретение обеспечивает способ ингибирования повреждения суставов у субъекта. Способы включают выбор не получавшего лечения субъекта, страдающего ревматоидным артритом с высоким уровнем содержания интерлейкина 6 (высокий уровень ИЛ-6РА), и введение субъекту терапевтически эффективного количества человеческого антитела против рецептора интерлейкина 6 (ИЛ-6Р) или антигенсвязывающего фрагмента в качестве монотерапии, тем самым подавляя повреждение суставов у субъекта. В одном варианте воплощения изобретения субъект с высоким уровнем ИЛ-6РА также страдает диабетом. В одном варианте воплощения изобретения субъект с высоким уровнем ИЛ-6РА не страдает диабетом.

В одном аспекте настоящее изобретение обеспечивает способ предотвращения дальнейшего повреждения суставов у субъекта, вызванного непереносимостью или неадекватным ответом на лечение. Способы включают выбор субъекта, страдающего ревматоидным артритом с высоким уровнем содержания интерлейкина 6 (высокий уровень ИЛ-6РА), и введение субъекту терапевтически эффективного количества человеческого антитела против рецептора интерлейкина 6 (ИЛ-6Р) или его антигенсвязывающего фрагмента, тем самым предотвращая дальнейшее повреждение суставов у субъекта. В одном варианте воплощения изобретения субъект с высоким уровнем ИЛ-6РА также страдает диабетом. В одном варианте воплощения изобретения субъект с высоким уровнем ИЛ-6РА не страдает диабетом.

В другом аспекте настоящее изобретение обеспечивает способ лечения субъекта. Способы включают определение того, имеет ли субъект с подозрением на ревматоидный артрит (РА) ревматоидный артрит с высоким уровнем содержанием интерлейкина 6 (высокий уровень ИЛ-6РА), и введение субъекту терапевтически эффективного количества человеческого антитела против рецептора интерлейкина 6 (ИЛ-6Р) или его антигенсвязывающего фрагмента, тем самым осуществляя лечение субъекта. В одном варианте воплощения изобретения субъект с высоким уровнем ИЛ-6РА также страдает диабетом. В одном варианте воплощения изобретения субъект с высоким уровнем ИЛ-6РА не страдает диабетом.

В еще одном варианте воплощения настоящее изобретение обеспечивает способ лечения субъекта с непереносимостью метотрексата, страдающего ревматоидным артритом (РА). Способы включают определение наличия у субъекта ревматоидного артрита с высоким уровнем содержания интерлейкина 6 (высокий уровень ИЛ-6РА) и введение субъекту терапевтически эффективного количества человеческого антитела против рецептора интерлейкина 6 (ИЛ-6Р) или его антигенсвязывающего фрагмента, тем самым осуществляя лечение субъекта. В одном варианте воплощения изобретения субъект с высоким уровнем ИЛ-6РА также страдает диабетом. В одном варианте воплощения изобретения субъект с высоким уровнем ИЛ-6РА не страдает диабетом.

Настоящее изобретение также обеспечивает способ лечения субъекта, страдающего ревматоидным артритом (РА), с неадекватным ответом на метотрексат. Способы включают определение наличия у субъекта ревматоидного артрита с высоким уровнем содержанием интерлейкина 6 (высокий уровень ИЛ-6РА) и введение субъекту терапевтически эффективного количества человеческого антитела против рецептора интерлейкина 6 (ИЛ-6Р) или его антигенсвязывающего фрагмента, тем самым осуществляя лечение субъекта. В одном варианте воплощения изобретения субъект с высоким уровнем ИЛ-6РА также страдает диабетом. В одном варианте воплощения изобретения субъект с высоким уровнем ИЛ-6РА не страдает диабетом.

В одном аспекте настоящее изобретение обеспечивает способ лечения субъекта, страдающего ревматоидным артритом (РА). Способ включает определение уровня содержания ИЛ-6 в образце(ах), взятом(ых) от субъекта, для определения принадлежности субъекта либо к первой категории тяжести заболевания ревматоидным артритом, либо ко второй категории тяжести заболевания ревматоидным артритом; введение лечения субъекту, если субъект относится к первой категории тяжести заболевания ревматоидным артритом, при этом лечение представляет собой введение терапевтически эффективного количества человеческого антитела к ИЛ-6Р или его антигенсвязывающего фрагмента; и введение субъекту человеческого антитела к ИЛ-6Р или его антигенсвязывающего фрагмента, тем самым осуществляя лечение субъекта, страдающего ревматоидным артритом. В одном варианте воплощения изобретения субъект, страдающий РА, также страдает диабетом. В одном варианте воплощения изобретения субъект, страдающий РА, не страдает диабетом.

В другом аспекте настоящее изобретение обеспечивает способ лечения пациентов, страдающих

ревматоидным артритом. Способ включает определение уровня ИЛ-6 в образцах сыворотки, взятых у пациентов, в результате чего определяется принадлежность субъекта либо к первой категории тяжести заболевания ревматоидным артритом, либо ко второй категории тяжести заболевания ревматоидным артритом; введение терапии субъектам с первой категорией степени тяжести ревматоидного артрита, при этом терапия представляет собой введение терапевтически эффективного количества человеческого антитела к ИЛ-6Р или его антигенсвязывающего фрагмента; и введение человеческого антитела к ИЛ-6Р или его антигенсвязывающего фрагмента субъектам с первой категорией тяжести ревматоидного артрита, тем самым осуществляя лечение субъекта, страдающего ревматоидным артритом. В одном варианте воплощения изобретения субъект, страдающий РА, также страдает диабетом. В одном варианте воплощения изобретения субъект, страдающий РА, не страдает диабетом.

В одном варианте воплощения первая категория тяжести заболевания ревматоидным артритом соответствует высокому уровню ИЛ-6.

В одном варианте воплощения вторая категория тяжести заболевания ревматоидным артритом соответствует среднему уровню ИЛ-6 и/или низкому уровню ИЛ-6.

В другом аспекте настоящее изобретение обеспечивает способ предотвращения дальнейшего повреждения суставов, вызванного непереносимостью или неадекватным ответом на предшествующее лечение с помощью БМАРП у субъекта, страдающего ревматоидным артритом. Способы включают выбор субъекта, страдающего ревматоидным артритом с высоким уровнем содержанием интерлейкина 6 (высокий уровень ИЛ-6РА), и введение субъекту терапевтически эффективного количества человеческого антитела против рецептора интерлейкина 6 (ИЛ-6Р) или его антигенсвязывающего фрагмента, тем самым предотвращая дальнейшее повреждение суставов у субъекта. В одном варианте воплощения изобретения субъект с высоким содержанием ИЛ-6РА также страдает диабетом. В одном варианте воплощения изобретения субъект с высоким содержанием ИЛ-6РА не страдает диабетом.

Субъекты, у которых может наблюдаться положительный результат от терапевтических способов по изобретению, включают субъектов, у которых подозревают РА (или РА и диабет); пациентов, у которых ранее был диагностирован РА (или РА и диабет), в том числе пациентов, ранее не получавших лечения РА, субъектов, ранее принимавших одно или более терапевтических средств для лечения РА, включая субъектов с неадекватным ответом на БМАРП (БМАРП-НО) (включая не отвечающих на БМАРП), субъектов с непереносимостью БМАРП, субъектов с неадекватным ответом на ингибитор ФНО (включая не отвечающих на ингибитор ФНО) и субъектов с непереносимостью ингибитора ФНО.

В некоторых вариантах воплощения изобретения субъекта лечили с помощью БМАРП в течение по меньшей мере трех месяцев и он имел непереносимость или неадекватный ответ на БМАРП.

В контексте настоящего документа "субъект с непереносимостью БМАРП" представляет собой субъект, страдающий РА и принимающий лечение препаратами БМАРП, у которого развиваются боль в животе, тошнота, рвота и поведенческие симптомы, возникающие после приема, до (ожидаемые) и/или при мысли о БМАРП (ассоциативные). Такие субъекты могут иметь непереносимость осБМАРП (например, метотрексата "субъекты с непереносимостью метотрексата" или "субъекты с непереносимостью МТХ") или могут иметь непереносимость бБМАРП, например, ФНО-ингибитора, например, ингибитора ФНО, например, этанерцепта, инфликсимаба, адалимумаба, голимуумаба или цертолизумаба (например, субъекты с непереносимостью ФНО ингибитора). "Субъект с непереносимостью БМАРП" может также включать субъектов, которые не могут переносить дозы БМАРП, превышающие определенное количество. Например, "субъект с непереносимостью БМАРП" может быть субъектом, который не может переносить БМАРП, например, МТХ, выше дозировки 25 мг/неделю. В некоторых вариантах воплощения "субъект с непереносимостью БМАРП" представляет собой субъект, который не может переносить БМАРП, например МТХ, в дозировке 20 мг/неделю. Верхний предел переносимости для БМАРП, например, МТХ может составлять менее 25 мг/неделю, например 20 мг/неделю, 15 мг/неделю или 10 мг/неделю.

В одном варианте воплощения изобретения субъект с непереносимостью БМАРП идентифицируется путем заполнения "опросника по шкале тяжести непереносимости метотрексата ("MISS")" (Bulatovic, et al. (2011) *Arthritis Rheum.* 15: 2007-2013). MISS состоит из четырех доменов: боль в животе, тошнота, рвота и поведенческие симптомы, оценка симптомов после БМАРП, например, введения МТХ, ожидаемых (до БМАРП, например, МТХ) и ассоциативных симптомов (при мысли о БМАРП, например, МТХ). Домен поведенческих симптомов включает беспокойство, раздражительность и отказ от БМАРП, например, МТХ, которые развиваются в ответ на БМАРП-, например, МТХ-, индуцированные желудочно-кишечные симптомы и их ожидание. Субъект мог набрать 0 (отсутствие симптомов), 1 (легкие симптомы), 2 (умеренные симптомы) или 3 (тяжелые симптомы) баллов по каждому пункту. Субъект с непереносимостью БМАРП, например субъект с непереносимостью МТХ, представляет собой субъект, имеющий балл MISS ≥ 6 , включая по меньшей мере один симптом ожидания, ассоциативный или поведенческий симптом.

В контексте настоящего документа термин "субъект с неадекватным ответом на БМАРП" (например, "субъект с неадекватным ответом на метотрексат", "субъект с неадекватным ответом на МХТ (МТХИР)" или "субъект с неадекватным ответом на ФНО-ингибитор") представляет собой субъект, стра-

дающий РА и получающий лечение БМАРП, который после лечения все еще является субъектом с "активной формой заболевания". Считается, что субъекты имеют активную форму заболевания, когда у них обнаруживается по меньшей мере 8 из 68 болезненных суставов и 6 из 66 опухших суставов, а также высокочувствительный С-реактивный белок (hs-СРБ) > 8 мг/л (> 0,8 мг/дл) или скорость оседания эритроцитов (СОЭ) \geq 28 мм/ч и оценка активности заболевания 28 суставов с использованием СОЭ (DAS28-СОЭ) > 5,1.

Например, "субъект с неадекватным ответом на БМАРП" может получать непрерывное лечение БМАРП, например осБМАРП, например, МТХ, в дозе примерно от 10 до 25 мг/неделю (или в соответствии с местными требованиями маркировки, если диапазон доз отличается) в течение по меньшей мере 12 недель и находиться на стабильной дозе МХТ в течение минимум 8 недель, и по-прежнему являться субъектом с от умеренной до тяжелой формой активности РА, определяемой как: (i) по меньшей мере 8 из 68 болезненных суставов и 6 из 66 опухших суставов, и (ii) высокочувствительный С-реактивный белок (hs-СРБ) больше 8 мг/л (больше 0,8 мг/дл) или скорость оседания эритроцитов (СОЭ) больше или равно 28 мм/ч.

В другом примере "субъект с неадекватным ответом на БМАРП" может не иметь улучшения при, например, хронической анемии, лихорадке, депрессии, усталости, ревматоидных узелках, васкулите, невропатии, склерите, перикардите, синдроме Фелти и/или разрушении суставов, заметном улучшении показателей АСР20, АСР50 и/или АСР70, или заметном улучшении показателя DAS28.

В дополнительном примере "субъект с неадекватным ответом на БМАРП" может получать непрерывное лечение БМАРП, например, бБМАРП, например, ФНО-ингибитором, например, адалимумабом, в течение по меньшей мере трех месяцев и, по-прежнему, являться субъектом с от умеренной до тяжелой формой активности РА, определяемой как: (i) по меньшей мере 8 из 68 болезненных суставов и 6 из 66 опухших суставов и (ii) высокочувствительный С-реактивный белок (hs-СРБ) больше 8 мг/л (больше 0,8 мг/дл).

Количество антитела против ИЛ-6Р или его антигенсвязывающего фрагмента, вводимое субъекту в соответствии со способами настоящего изобретения, обычно является терапевтически эффективным количеством.

В контексте настоящего документа фраза "терапевтически эффективное количество" означает количество антитела против ИЛ-6Р или его антигенсвязывающего фрагмента, которое ингибирует, предотвращает, уменьшает или задерживает прогрессирование РА у субъекта, или которое приводит к обнаруживаемому улучшению одного или более симптомов или признаков ревматоидного артрита, как описано в данном документе, например, или которое вызывает биологический эффект (например, снижение уровня определенного биомаркера), который коррелирует с лежащим в основе патологическим механизмом(ами), приводящим(и) к состоянию или симптому(ам) ревматоидного артрита. Например, доза антитела против hIL6R, которая вызывает улучшение любого из следующих симптомов или состояний, считается "терапевтически эффективным количеством": анемия при хронических заболеваниях, лихорадка, депрессия, усталость, ревматоидные узлы, васкулит, невропатия, склерит, перикардит, синдром Фелти и/или разрушение суставов. Обнаруживаемое улучшение также может быть обнаружено с помощью клинических показателей или результатов, сообщаемых пациентом (РСП). Например, заметное улучшение может быть обнаружено с использованием клинических критериев, таких как, например, критерии классификации ревматоидного артрита Американской коллегии ревматологов (АСР). Например, улучшение на 20% (АСР20), 50% (АСР50) или 70% (АСР70) от исходного уровня может быть использовано для выявления заметного улучшения. Оценка активности заболевания (DAS28) может использоваться для выявления заметного улучшения. Кроме того, с помощью РЛОП можно обнаружить заметное улучшение, такое как, например, улучшение по шкале ВАШ.

Улучшение физической функции и/или психической функции может быть оценено по отклонению от исходного уровня (ИУ) индекса инвалидизации в опроснике оценки состояния здоровья (HAQ-DI), краткой формы-36 (SF-36), SF-36 обобщенных результатов по компоненту физического здоровья (ФК), SF-36 обобщенных результатов по компоненту психического здоровья (ПК), FACIT утомляемости, утренней скованности по ВАШ, боли ВАШ или сна ВАШ, или любой их комбинации.

Подавление прогрессирования структурных повреждений можно оценить по отклонению от исходного уровня (ИУ) в модифицированной Ван-дер-Хейде общей шкале оценки Шарпа (mTSS).

Терапевтически эффективное количество антитела против ИЛ-6Р или его антигенсвязывающего фрагмента может составлять от около 0,05 до около 600 мг, например около 0,05 мг, около 0,1 мг, около 1,0 мг, около 1,5 мг, около 2,0 мг, около 10 мг, около 20 мг, около 30 мг, около 40 мг, около 50 мг, около 60 мг, около 70 мг, около 80 мг, около 90 мг, около 100 мг, около 110 мг, около 120 мг, около 130 мг, около 140 мг, около 150 мг, около 160 мг, около 170 мг, около 180 мг, около 190 мг, около 200 мг, около 210 мг, около 220 мг, около 230 мг, около 240 мг, около 250 мг, около 260 мг, около 270 мг, около 280 мг, около 290 мг, около 300 мг, около 310 мг, около 320 мг, около 330 мг, около 340 мг, около 350 мг, около 360 мг, около 370 мг, около 380 мг, около 390 мг, около 400 мг, около 410 мг, около 420 мг, около 430 мг, около 440 мг, около 450 мг, около 460 мг, около 470 мг, около 480 мг, около 490 мг, около 500 мг, около

510 мг, около 520 мг, около 530 мг, около 540 мг, около 550 мг, около 560 мг, около 570 мг, около 580 мг, около 590 мг или около 600 мг антитела против ИЛ-6Р. В определенных вариантах воплощения изобретения 75 мг, 150 мг, 200 мг или 300 мг антитела против ИЛ-6Р или его антигенсвязывающего фрагмента вводили субъекту. В других вариантах воплощения изобретения антитело против ИЛ-6Р или его антигенсвязывающий фрагмент, например, сарилумаб, вводят субъекту в дозе примерно от 50 до 150 мг в неделю или примерно от 100 до 200 мг один раз в две недели (q2w).

Количество антитела против ИЛ-6Р или его антигенсвязывающего фрагмента, содержащееся в индивидуальных дозах, может быть выражено в миллиграммах антитела на килограмм веса тела субъекта (то есть в мг/кг). Например, антитело против ИЛ-6Р или его антигенсвязывающий фрагмент можно вводить субъекту в дозе от около 0,0001 до около 10 мг/кг веса тела субъекта.

В некоторых вариантах воплощения изобретения способы включают введение субъекту одного или более дополнительных терапевтических агентов в комбинации с антителом против ИЛ-6Р или его антигенсвязывающим фрагментом, например, сарилумаба. В контексте данного документа фраза "в комбинации с" означает, что дополнительный(е) терапевтический(е) агент(ы) вводят до, после или одновременно с антителом против ИЛ-6Р или его антигенсвязывающим фрагментом, например, сарилумабом, или фармацевтическими композициями, содержащими антитело против ИЛ-6Р или его антигенсвязывающий фрагмент, например, сарилумаб.

Например, при введении "до" антитела против ИЛ-6Р или его антигенсвязывающего фрагмента, дополнительное терапевтическое средство можно вводить около 72 ч, около 60 ч, около 48 ч, около 36 ч, около 24 ч, около 12 ч, около 10 ч, около 8 ч, около 6 ч, около 4 ч, около 2 ч, около 1 ч, около 30 мин, около 15 мин или около 10 мин до введения анти- ИЛ-6Р антитела или его антигенсвязывающего фрагмента. При введении "после" антитела против ИЛ-6Р или его антигенсвязывающего фрагмента дополнительное терапевтическое средство можно вводить около 10 мин, около 15 мин, около 30 мин, около 1 ч, около 2 ч, около 4 ч, около 6 ч, около 8 ч, около 10 ч, около 12 ч, около 24 ч, около 36 ч, около 48 ч, около 60 ч или около 72 ч после введения антитела против ИЛ-6Р или антигенсвязывающего фрагмента. "Одновременное" введение с антителом против ИЛ-6Р или его антигенсвязывающим фрагментом означает, что дополнительный терапевтический агент вводят субъекту в дозированной лекарственной форме в пределах менее, чем за 5 мин (до, после или одновременно) введения антитела против ИЛ-6Р или его антигенсвязывающего фрагмента, или вводят субъекту в виде единой комбинированной лекарственной формы, содержащей как дополнительный терапевтический агент, так и антитело против ИЛ-6Р, или его антигенсвязывающую форму.

Примеры дополнительных терапевтических агентов, которые можно вводить в сочетании с антителом против ИЛ-6Р или его антигенсвязывающим фрагментом, например сарилумабом, в практике способов настоящего изобретения включают, но не ограничиваются ими, НПВП, БМАРП, антагонисты ФНО α , блокаторы Т-клеток, антагонисты CD-20 (например, антитела против CD-20), антагонисты ИЛ-1, антагонисты JAK, антагонисты ИЛ-17 и любое другое соединение, известное своей способностью лечить, предотвращать или ослаблять ревматоидный артрит у человека. Конкретные неограничивающие примеры дополнительных терапевтических агентов, которые можно вводить в комбинации с антителом против ИЛ-6Р или его антигенсвязывающим фрагментом, в контексте способа по настоящему изобретению включают, но не ограничиваются ими, метотрексат, сульфасалазин, гидроксихлорохин, лефлуномид, этанерцепт, инфликсимаб, адалимумаб, голимумаб, рилонасепт, анакинру, абатацепт, цертолизумаб и ритуксимаб. В настоящих способах дополнительный(е) терапевтический(е) агент(ы) можно вводить одновременно или последовательно с антителом против ИЛ-6Р или его антигенсвязывающим фрагментом, например, сарилумабом. Например, для одновременного введения может быть приготовлен фармацевтический состав, который содержит как антитело против ИЛ-6Р, так и по меньшей мере один дополнительный терапевтический агент. Дозировка дополнительного терапевтического агента, которую вводят в комбинации с антителом против ИЛ-6Р или его антигенсвязывающим фрагментом, в практике осуществления способов по настоящему изобретению может быть легко определена с использованием стандартных способов, известных и легко доступных в данной области техники.

Настоящее изобретение включает способы, включающие введение субъекту фармацевтической композиции, содержащей антитело против ИЛ-6Р или его антигенсвязывающей части, с частотой дозирования около четырех раз в неделю, двух раз в неделю, одного раза в неделю, одного раза каждые две недели, одного раза каждые три недели, одного раза каждые четыре недели, одного раза каждые пять недель, одного раза каждые шесть недель, одного раза каждые восемь недель, одного раза каждые двенадцать недель или реже, если достигается терапевтический ответ. В некоторых вариантах воплощения изобретения, включающих введение фармацевтической композиции, содержащей антитело против ИЛ-6Р или его антигенсвязывающего фрагмента, один раз в неделю, можно использовать дозировку в количестве около 75 мг, 150 мг, 200 мг или 300 мг.

В соответствии с определенными вариантами воплощения настоящего изобретения субъекту можно вводить многократные дозы антитела против ИЛ-6Р или его антигенсвязывающего фрагмента в течение определенного периода времени. Способы по данному аспекту изобретения включают последовательное введение субъекту многократных доз антитела против ИЛ-6Р или его антигенсвязывающего фрагмента.

В контексте данного документа термин "последовательное введение" означает, что каждая доза антитела против ИЛ-6Р или его антигенсвязывающего фрагмента вводится субъекту в разный момент времени, например, в разные дни, разделенные заранее установленным интервалом (например, часы, дни, недели или месяцы). Настоящее изобретение включает способы, которые включают последовательное введение субъекту однократной начальной дозы антитела против ИЛ-6Р или его антигенсвязывающего фрагмента с последующим введением одной или более вторичных доз антитела против ИЛ-6Р или его антигенсвязывающего фрагмента, и необязательно последующим введением одной или более третичных доз антитела против ИЛ-6Р или его антигенсвязывающего фрагмента.

Термины "начальная доза", "вторичные дозы" и "третичные дозы" относятся к временной последовательности введения антитела против ИЛ-6Р или его антигенсвязывающего фрагмента. Таким образом, "начальная доза" - это доза, которую вводят в начале схемы лечения (также называемая "базовой дозой"); "вторичные дозы" представляют собой дозы, которые вводят после начальной дозы, и "третичные дозы" представляют собой дозы, которые вводят после вторичных доз. Начальная, вторичная и третичная дозы могут содержать одинаковое количество антитела против ИЛ-6Р или его антигенсвязывающего фрагмента, но, как правило, могут отличаться друг от друга частотой введения. Однако в определенных вариантах воплощения изобретения количество антитела против ИЛ-6Р или его антигенсвязывающего фрагмента, содержащееся в начальной, вторичной и/или третичной дозах, отличается друг от друга (например, увеличивается или уменьшается в зависимости от конкретного случая) в течение курса лечения. В некоторых вариантах воплощения изобретения две или более (например, 2, 3, 4 или 5) доз вводятся в начале схемы лечения как "ударные дозы", за которыми следуют последующие дозы, которые вводятся реже (например, "поддерживающие дозы").

В одном иллюстративном варианте воплощения настоящего изобретения каждая вторичная и/или третичная доза вводится от 1 до 14 (например, 1, 1^{1/2}, 2, 2^{1/2}, 3, 3^{1/2}, 4, 4^{1/2}, 5, 5^{1/2}, 6, 6^{1/2}, 7, 7^{1/2}, 8, 8^{1/2}, 9, 9^{1/2}, 10, 10^{1/2}, 11, 11^{1/2}, 12, 12^{1/2}, 13, 13^{1/2}, 14, 14^{1/2} или более) недель после непосредственно предшествующей дозы. Фраза "непосредственно предшествующая доза" в контексте настоящего документа означает в последовательности многократных введений дозу антитела против ИЛ-6Р или его антигенсвязывающего фрагмента, которую вводят субъекту перед введением следующей в последовательности дозы без промежуточных доз.

Способы согласно данному аспекту изобретения могут включать введение субъекту любого количества вторичных и/или третичных доз антитела против ИЛ-6Р или его антигенсвязывающего фрагмента. Например, в некоторых вариантах воплощения изобретения субъекту вводят только однократную вторичную дозу. В других вариантах воплощения изобретения субъекту вводят две или более (например, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 или более) вторичных доз. Подобным образом, в определенных вариантах воплощения изобретения субъекту вводят только однократную третичную дозу. В других вариантах воплощения изобретения субъекту вводят две или более (например, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 или более) третичных доз.

В вариантах воплощения изобретения, включающих многократные вторичные дозы, каждую вторичную дозу можно вводить с той же частотой, что и другие вторичные дозы. Например, каждую вторичную дозу можно вводить субъекту через 1-2 недели после непосредственно предшествующей дозы. Аналогичным образом, в вариантах воплощения изобретения, включающих многократные третичные дозы, каждую третичную дозу можно вводить с той же частотой, что и другие третичные дозы. Например, каждая третичная доза может быть введена субъекту через 2-4 недели после непосредственно предшествующей дозы. Альтернативно, частота, с которой субъекту вводятся вторичные и/или третичные дозы, может варьироваться в течение курса лечения. Частота введения также может быть скорректирована врачом во время курса лечения в зависимости от потребностей конкретного субъекта после клинического обследования.

В некоторых вариантах воплощения изобретения в результате лечения субъект достигает 70% улучшения индекса основного набора заболеваний Американской коллегии ревматологов (ACR70) после, например, 12 недель лечения или после 24 недель лечения, например 200 мг сарилумаба один раз в 2 недели.

В некоторых вариантах воплощения изобретения в результате лечения субъект достигает ремиссии DAS28-СРБ после, например, 12 недель лечения или после 24 недель лечения, например, 200 мг сарилумаба один раз в две недели.

В некоторых вариантах воплощения изобретения в результате лечения у субъекта достигается ремиссия КИАЗ после, например, 12 недель лечения или после 24 недель лечения, например, 200 мг сарилумаба один раз в 2 недели.

В некоторых вариантах воплощения изобретения в результате лечения, например, 200 мг сарилумаба один раз в 2 недели, субъект достигает ингибирования прогрессирования структурного повреждения, например, на 52 неделе, что измеряется изменением общего балла по модифицированной Ван дер Хейде шкале оценки Шарпа (mTSS), например оценка по mTSS составляет 0,25.

В некоторых вариантах воплощения изобретения в результате лечения, например, 200 мг сарилумаба один раз в 2 недели, субъект достигает снижения примерно на 90% рентгенографического прогрессирования, по оценке mTSS, например, на 52 неделе.

В некоторых вариантах воплощения изобретения после по меньшей мере 24 недель лечения, например, 200 мг сарилумаба один раз в 2 недели, субъект достигает отклонения от исходного уровня (ИУ) по модифицированной Ван дер Хейде общей шкале оценки Шарпа (mTSS) не более 0,6.

В некоторых вариантах воплощения изобретения после по меньшей мере 52 недель лечения, например, 200 мг сарилумаба один раз в 2 недели, субъект достигает отклонения от исходного уровня (ИУ) по модифицированной Ван дер Хейде общей шкале оценки Шарпа (mTSS) не более 1.

В некоторых вариантах воплощения изобретения после по меньшей мере 24 недель лечения, например, 200 мг сарилумаба один раз в 2 недели, субъект достигает отклонения от исходного уровня (ИУ) по модифицированной Ван дер Хейде общей шкале оценки Шарпа (mTSS) не более 0,2.

В некоторых вариантах воплощения изобретения после по меньшей мере 52 недель лечения, например, 200 мг сарилумаба один раз в 2 недели, субъект достигает отклонения от исходного уровня (ИУ) по модифицированной Ван дер Хейде шкале оценки Шарпа (mTSS) не более 0,3.

В некоторых вариантах воплощения изобретения после по меньшей мере 24 недель лечения, например, 200 мг сарилумаба каждые 2 недели, субъект достигает клинического улучшения показателя диабета, например, уменьшения HbA1c, например, снижения уровня HbA1c на около 0,4% от исходного уровня HbA1c.

В соответствии с определенными вариантами воплощения настоящего изобретения у субъекта может наблюдаться снижение уровня одного или более значений С-реактивного белка: (например, высокочувствительный (вч) СРБ), сывороточный амилоид А (САА), СОЭ и/или гепсидин после введения антитела против чИЛ-6Р, например, 200 мг сарилумаба один раз в 2 недели. Например, примерно через 12 недель после введения антитела против чИЛ-6Р у субъекта может наблюдаться одно или более из нижеперечисленного: (i) снижение вчСРБ на около 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95% или более; (ii) снижение САА на около 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95% или более; (iii) снижение СОЭ на около 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55% или более; и/или (iv) снижение гепсидина на около 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75% или более.

В некоторых вариантах воплощения изобретения в результате лечения, например, 200 мг сарилумаба раз в 2 недели, субъект достигает улучшения по критерию Американской коллегии ревматологов (ACR) уровней С-реактивного белка (СРБ), например, уровень СРБ снижается по меньшей мере на 30 мг/дл (например, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39 или 40 мг/дл) между началом лечения и, например, через 12 недель.

III. Антитела к рецептору интерлейкина-6 и их антигенсвязывающие фрагменты для использования в способах данного изобретения.

Типичные антитела против ИЛ-6Р описаны в патентах США 7582298; 6410691; 5817790; 5795965 и 6670373, полное содержание каждого из которых явным образом включено в данный документ посредством ссылки.

Используемый в контексте данного документа термин "чИЛ-6Р" относится к рецептору цитокинов человека, который специфически связывает человеческий интерлейкин-6 (ИЛ-6). В определенных вариантах воплощения изобретения антитело, которое вводят субъекту, специфически связывается с внеклеточным доменом чИЛ-6Р. Внеклеточный домен чИЛ-6Р представлен в аминокислотной последовательности SEQ ID NO: 1.

Используемый в контексте данного документа термин "антитело" предназначен для обозначения молекул иммуноглобулина, содержащих четыре полипептидные цепи, две тяжелые (H) цепи и две легкие (L) цепи, соединенные друг с другом дисульфидными связями, а также их мультимеры (например, IgM). Каждая тяжелая цепь включает переменную область тяжелой цепи (сокращенно обозначаемую в данном документе как HCVR или VH) и константную область тяжелой цепи. Константная область тяжелой цепи включает три домена: CH1, CH2 и CH3. Каждая легкая цепь включает переменную область легкой цепи (сокращенно обозначаемую в данном документе как LCVR или VL) и константную область легкой цепи. Константная область легкой цепи включает один домен (CL1). Области VH и VL могут быть дополнительно подразделены на области гипервариабельности, называемые областями, определяющими комплементарность (CDR), перемежающимися с более консервативными областями, называемыми каркасными областями (FR). Каждая VH и VL состоит из трех CDR и четырех FR, расположенных от аминоконца до карбокси-конца в следующем порядке: FR1, CDR1, FR2, CDR2, FR3, CDR3, FR4. В различных вариантах воплощения настоящего изобретения FR антитела против ИЛ-6Р (или его антигенсвязывающего фрагмента) могут быть идентичны последовательностям зародышевой линии человека или могут быть модифицированы естественным или искусственным путем. Аминокислотная консенсусная последовательность может быть определена на основе прямого анализа двух или более CDR.

Используемый в контексте данного документа термин "антитело" также включает антигенсвязывающие фрагменты полных молекул антитела. Термины "антигенсвязывающая часть" антитела, "антигенсвязывающий фрагмент" антитела и т.п. в контексте настоящего документа включают любой встречающийся в природе, ферментативно получаемый, синтетический или генно-инженерный полипептид, или гликопротеин, который специфически связывает антиген с образованием комплекса. Антигенсвязывающие фрагменты антитела могут быть получены, например, из полных молекул антитела с использо-

ванием любых подходящих стандартных способов, таких как протеолитическое расщепление или способы рекомбинантной генной инженерии, включающие манипулирование и экспрессию ДНК, кодирующей переменные и необязательно константные домены антитела. Такая ДНК известна и/или легко доступна, например, из коммерческих источников, библиотек ДНК (включая, например, библиотеки фаг-антитела), или может быть синтезирована. ДНК может быть секвенирована и обработана химически или с использованием способов молекулярной биологии, например, для упорядочивания одного или более переменных и/или константных доменов в подходящую конфигурацию или для введения кодонов, создания остатков цистеина, модификации, добавления или удаления аминокислот, и так далее.

Неограничивающие примеры антигенсвязывающих фрагментов включают: (i) Fab фрагменты; (ii) F(ab')₂ фрагменты; (iii) Fd фрагменты; (iv) Fv фрагменты; (v) одноцепочечные молекулы Fv (scFv); (vi) dAb фрагменты; и (vii) минимальные единицы распознавания, состоящие из аминокислотных остатков, которые имитируют гиперпеременную область антитела (например, изолированную определяющую комплементарность область (CDR), такую как пептид CDR3), или затрудненный пептид FR3-CDR3-FR4. Другие сконструированные молекулы, такие как доменно-специфические антитела, однодоменные антитела, антитела с удаленным доменом, химерные антитела, антитела с привитыми CDR, диатела, триатела, тетраатела, минитела, нанотела (например, моновалентные нанотела, двухвалентные нанотела и т.д.), небольшие модульные иммунофармацевтические препараты (SMIP) и переменные домены IgNAR акулы также охватываются выражением "антигенсвязывающий фрагмент", используемым в контексте данного документа.

Антигенсвязывающий фрагмент антитела обычно содержит по меньшей мере один переменный домен. Переменный домен может иметь любой размер или любой аминокислотный состав и обычно содержит по меньшей мере одну CDR, которая находится рядом с одной или более каркасными последовательностями или внутри них. В антигенсвязывающих фрагментах, имеющих домен VH, связанный с доменом VL, домены VH и VL могут быть расположены относительно друг друга в любом подходящем порядке. Например, переменная область может быть димерной и содержать димеры VH-VH, VH-VL или VL-VL. Альтернативно, антигенсвязывающий фрагмент антитела может содержать мономерный домен VH или VL.

В некоторых вариантах воплощения изобретения антигенсвязывающий фрагмент антитела может содержать по меньшей мере один переменный домен, ковалентно связанный с по меньшей мере одним константным доменом. Неограничивающие иллюстративные конфигурации переменных и константных доменов, которые могут быть обнаружены в антигенсвязывающем фрагменте антитела по настоящему изобретению, включают: (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; и (xiv) VL-CL. В любой конфигурации переменных и константных доменов, включая любую из типичных конфигураций, перечисленных выше, переменные и константные домены могут быть либо напрямую связаны друг с другом, либо могут быть связаны посредством полной или частичной шарнирной, или линкерной области. Шарнирная область может состоять по меньшей мере из 2 (например, 5, 10, 15, 20, 40, 60 или более) аминокислот, которые приводят к гибкой или полугибкой связи между соседними переменными и/или константными доменами в молекуле одноцепочечного полипептида. Более того, антигенсвязывающий фрагмент антитела по настоящему изобретению может содержать гомодимер или гетеродимер (или другой мультимер) любой из конфигураций переменного и константного доменов, перечисленных выше, в нековалентной ассоциации друг с другом и/или с одним или более мономерными доменами VH или VL (например, посредством дисульфидной связи(ей)).

Как и в случае с молекулами полноразмерных антител антигенсвязывающие фрагменты могут быть моноспецифическими или мультиспецифическими (например, биспецифическими). Мультиспецифический антигенсвязывающий фрагмент антитела обычно содержит по меньшей мере два разных переменных домена, причем, каждый переменный домен способен специфически связываться с отдельным антигеном или с другим эпитопом на одном и том же антигене. Любой формат мультиспецифического антитела может быть адаптирован для использования в контексте антигенсвязывающего фрагмента антитела по настоящему изобретению с использованием стандартных способов, доступных в данной области техники.

Константная область антитела важна для способности антитела фиксировать комплемент и опосредовать клеточно-зависимую цитотоксичность. Таким образом, изотип антитела может быть выбран на основании того, желательно ли, чтобы антитело опосредовало цитотоксичность.

Используемый в контексте данного документа термин "человеческое антитело" включает антитела, имеющие переменные и константные области, полученные из последовательностей иммуноглобулинов зародышевой линии человека. Человеческие антитела по настоящему изобретению могут, тем не менее, включать аминокислотные остатки, не кодируемые последовательностями зародышевого типа человеческого иммуноглобулина (например, мутации, введенные случайным или сайт-специфическим мутагенозом *in vitro* или соматической мутацией *in vivo*), например, в CDR и, в частности, в CDR3. Однако используемый в контексте данного документа термин "человеческое антитело" не предназначен для вклю-

чения антител, в которых последовательности CDR, полученные из зародышевой линии другого вида млекопитающих, например мыши, были привиты к каркасным последовательностям человека.

Термин "рекомбинантное человеческое антитело", используемый в контексте данного документа, предназначен для включения всех человеческих антител, которые получены, экспрессированы, созданы или выделены с помощью рекомбинантного вектора экспрессии, таких как антитела, экспрессируемые с использованием рекомбинантного вектора экспрессии, трансфицированного в клетку-хозяина (дополнительно описанного ниже), антитела, выделенные из комбинаторной библиотеки человеческих рекомбинантных антител (подробнее описанной ниже), антитела, выделенные от животного (например, мыши), которое является трансгенным для генов иммуноглобулинов человека (см., например, Taylor et al. (1992) Nucl. Acids Res. 20: 6287-6295) или антитела, полученные, экспрессированные, созданные или выделенные любыми другими способами, которые включают сплайсинг последовательностей гена иммуноглобулина человека с другими последовательностями ДНК. Такие рекомбинантные человеческие антитела имеют переменные и константные области, полученные из последовательностей иммуноглобулинов зародышевой линии человека. Однако в некоторых вариантах воплощения изобретения такие рекомбинантные человеческие антитела подвергаются мутагенезу *in vitro* (или, когда используется животное, трансгенное по последовательностям Ig человека, соматическому мутагенезу *in vivo*) и, таким образом, аминокислотные последовательности областей VH и VL рекомбинантных антител представляют собой последовательности, которые, хотя и происходят из последовательностей VH и VL зародышевой линии человека и связаны с ними, могут естественным образом не существовать *in vivo* в репертуаре антител зародышевой линии человека.

Человеческие антитела могут существовать в двух формах, которые связаны с гетерогенностью шарнирной области молекулы. В одной форме молекула иммуноглобулина содержит стабильную четырехцепочечную конструкцию массой около 150-160 кДа, в которой димеры удерживаются вместе межцепочечной дисульфидной связью тяжелой цепи. Во второй форме димеры не связаны межцепочечными дисульфидными связями, и образуется молекула массой около 75-80 кДа, состоящая из ковалентно связанных легкой и тяжелой цепей (полуантитело). Эти формы было чрезвычайно трудно разделить даже после аффинной очистки.

Частота появления второй формы в различных изоформах интактного IgG обусловлена, но не ограничивается, структурными различиями, связанными с изоформой шарнирной области антитела. Однократная аминокислотная замена в шарнирной области шарнира человеческого IgG4 может значительно уменьшить появление второй формы (Angal et al. (1993) Molecular Immunology 30: 105) до уровней, обычно наблюдаемых при использовании шарнира человеческого IgG1. Настоящее изобретение охватывает антитела, имеющие одну или более мутаций в шарнирной области, области CH2 или CH3, которые могут быть желательными, например, при получении для повышения выхода желаемой формы антитела.

"Выделенное антитело" в контексте настоящего документа означает антитело, которое было идентифицировано и отделено и/или выделено по меньшей мере из одного компонента его естественного окружения. Например, антитело, которое было отделено или удалено по меньшей мере из одного компонента организма, или из ткани или клетки, в которых антитело существует естественным образом или вырабатывается естественным путем, является "изолированным антителом" для целей настоящего изобретения. Выделенное антитело также включает антитело *in situ* в рекомбинантной клетке. Выделенные антитела представляют собой антитела, прошедшие по меньшей мере одну стадию очистки или выделения. Согласно некоторым вариантам воплощения изобретения изолированное антитело может практически не содержать другого клеточного материала и/или химических веществ.

Термин "специфически связывается" и т.п. означает, что антитело или его антигенсвязывающий фрагмент образует комплекс с антигеном, который относительно стабилен в физиологических условиях. Способы определения того, связывается ли антитело специфически с антигеном, хорошо известны в данной области техники и включают, например, равновесный диализ, поверхностный плазмонный резонанс и т.п. Например, антитело, которое "специфически связывает" ИЛ-6Р, в контексте настоящего изобретения, включает антитела, которые связывают ИЛ-6Р или его часть с КД менее, чем около 1000 нМ, менее, чем около 500 нМ, менее, чем около 300 нМ, менее, чем около 200 нМ, менее, чем около 100 нМ, менее, чем около 90 нМ, менее, чем около 80 нМ, менее, чем около 70 нМ, менее, чем около 60 нМ, менее, чем около 50 нМ, менее, чем около 40 нМ, менее, чем около 30 нМ, менее, чем около 20 нМ, менее, чем около 10 нМ, менее, чем около 5 нМ, менее, чем около 4 нМ, менее, чем около 3 нМ, менее, чем около 2 нМ, менее, чем около 1 нМ или менее, чем около 0,5 нМ, как измерено в анализе поверхностного плазмонного резонанса. Изолированное антитело, которое специфически связывает человеческий ИЛ-6Р, может, однако, обладать перекрестной реактивностью с другими антигенами, такими как молекулы ИЛ-6Р из других (не относящихся к человеку) видов.

Антитела против ИЛ-6Р, применимые для способов согласно настоящему изобретению, могут содержать одну или более аминокислотных замен, вставок и/или делеций в каркасной области и/или областях CDR переменных доменов тяжелой и легкой цепи по сравнению с соответствующими последовательностями зародышевой линии, из которых были получены антитела. Такие мутации могут быть легко установлены путем сравнения раскрытых в данном документе аминокислотных последовательностей с

последовательностями зародышевых линий, доступными, например, из общедоступных баз данных последовательностей антител. Настоящее изобретение включает способы, включающие использование антител и их антигенсвязывающих фрагментов, которые получены из любой из аминокислотных последовательностей, раскрытых в данном документе, в которых одна или более аминокислот в пределах одной или более каркасных областей и/или областей CDR мутированы на соответствующий(е) остаток(и) последовательности зародышевой линии, из которой было получено антитело, или соответствующий(е) остаток(и) другой последовательности зародышевой линии человека, или на консервативную аминокислотную замену соответствующего(их) остатка(ов) зародышевой линии (такие изменения последовательности в совокупности упоминаются в данном документе как "мутации зародышевой линии"). Специалист средней квалификации в данной области техники, начиная с последовательностей переменных областей тяжелой и легкой цепей, раскрытых в данном документе, может легко получить многочисленные антитела и антигенсвязывающие фрагменты, которые содержат одну или более отдельных мутаций зародышевой линии или их комбинации. В некоторых вариантах воплощения изобретения все остатки каркасной области и/или CDR в доменах VH и/или VL мутируют обратно до остатков, обнаруженных в исходной последовательности зародышевой линии, из которой было получено антитело. В других вариантах воплощения изобретения только определенные остатки мутируют обратно в исходную последовательность зародышевой линии, например, только мутированные остатки, обнаруженные в первых 8 аминокислотах FR1 или в последних 8 аминокислотах FR4, или только мутированные остатки, обнаруженные в CDR1, CDR2 или CDR3. В других вариантах воплощения изобретения один или более остатков каркасной области и/или CDR мутированы до соответствующего(их) остатка(ов) другой последовательности зародышевой линии (т.е. последовательности зародышевой линии, которая отличается от последовательности зародышевой линии, из которой антитело изначально было получено). Кроме того, антитела по настоящему изобретению могут содержать любую комбинацию двух или более мутаций зародышевой линии в пределах каркасной и/или CDR областей, например, где определенные отдельные остатки мутированы до соответствующего остатка конкретной последовательности зародышевой линии, в то время как некоторые другие остатки, которые отличаются от исходной последовательности зародышевой линии сохраняются или мутируют до соответствующего остатка другой последовательности зародышевой линии. После получения антитела и антигенсвязывающие фрагменты, которые содержат одну или более мутаций зародышевой линии, могут быть легко протестированы на одно или более желаемых свойств, таких как улучшенная специфичность связывания, повышенная аффинность связывания, улучшенные или усиленные антагонистические или агонистические биологические свойства (в зависимости от обстоятельств), сниженная иммуногенность и т.д. Использование антител и антигенсвязывающих фрагментов, полученных таким общим способом, охватывается настоящим изобретением.

Настоящее изобретение также включает способы, включающие использование антител против ИЛ-6Р, содержащих варианты любой из раскрытых в данном документе аминокислотных последовательностей HCVR, LCVR и/или CDR, имеющих одну или более консервативных замен. Например, настоящее изобретение включает использование антител против ИЛ-6Р, имеющих аминокислотные последовательности HCVR, LCVR и/или CDR, например, с 10 или менее, 8 или менее, 6 или менее, 4 или менее и т.д. консервативных аминокислотных замен относительно любой из аминокислотных последовательностей HCVR, LCVR и/или CDR, раскрытых в данном документе.

Термин "поверхностный плазмонный резонанс", в контексте данного документа, относится к оптическому явлению, которое позволяет анализировать взаимодействия в реальном времени путем обнаружения изменений концентраций белка в матрице биосенсора, например, с использованием системы VIAcore™ (Biacore Life Sciences подразделение GE Healthcare, Пискаатауэй, Нью-Джерси).

Термин "КД" в контексте данного документа предназначен для обозначения константы равновесной диссоциации конкретного взаимодействия антитело-антиген.

Термин "эпитоп" относится к антигенной детерминанте, которая взаимодействует со специфическим антигенсвязывающим сайтом в переменной области молекулы антитела, известной как паратоп. Один антиген может иметь более одного эпитопа. Таким образом, разные антитела могут связываться с разными участками антигена и иметь разные биологические эффекты. Эпитопы могут быть как конформационными, так и линейными. Конформационный эпитоп продуцируется пространственно сопряженными аминокислотами из разных сегментов линейной полипептидной цепи. Линейный эпитоп представляет собой эпитоп, продуцируемый смежными аминокислотными остатками в полипептидной цепи. При определенных обстоятельствах эпитоп может включать в себя части сахаридов, фосфорильные группы или сульфонильные группы на антигене.

Способы получения человеческих антител у трансгенных мышей известны в данной области техники. Любые такие известные способы можно использовать в контексте настоящего изобретения для получения человеческих антител, которые специфически связываются с человеческим ИЛ-6Р.

Используя технологию VELOCIMMUNE™ (см., например, US 6596541, Regeneron Pharmaceuticals) или любой другой известный способ получения моноклональных антител, первоначально выделяют химерные антитела с высоким сродством к ИЛ-6Р, имеющие переменную область человека и констант-

ную область мыши. Технология VELOCIMMUNE® включает создание трансгенной мыши, геном которой содержит переменные области тяжелой и легкой цепи человека, функционально связанные с эндогенными локусами константной области мыши, так что мышь продуцирует антитело, содержащее переменную область человека и константную область мыши в ответ на антигенную стимуляцию. ДНК, кодирующая переменные области тяжелой и легкой цепей антитела, изолирована и функционально связана с ДНК, кодирующей константные области тяжелой и легкой цепей человека. Затем ДНК экспрессируется в клетке, способной экспрессировать полностью человеческое антитело.

Обычно мышь VELOCIMMUNE® заражают представляющим интерес антигеном, и лимфатические клетки (такие как В-клетки) выделяют у мышей, экспрессирующих антитела. Лимфатические клетки могут быть слиты с линией клеток миеломы для получения бессмертных линий клеток гибридомы, и такие линии клеток гибридомы скринингуются и отбираются для выявления линий клеток гибридомы, которые продуцируют антитела, специфичные к представляющему интерес антигену. ДНК, кодирующая переменные области тяжелой цепи и легкой цепи, может быть выделена и связана с желательными изотипическими константными областями тяжелой цепи и легкой цепи. Такой белок антитела может продуцироваться в клетке, например, в СНО клетке. Альтернативно, ДНК, кодирующая антиген-специфические химерные антитела или переменные домены легкой и тяжелой цепей, может быть выделена непосредственно из антиген-специфических лимфоцитов.

Первоначально выделяют химерные антитела с высокой аффинностью, имеющие переменную область человека и константную область мыши. Антитела характеризуют и отбирают по желательным характеристикам, включая аффинность, селективность, эпитоп и т.д., с использованием стандартных процедур, известных специалистам в данной области техники. Константные области мыши заменяют желаемой константной областью человека для получения полностью человеческого антитела по настоящему изобретению, например, дикого типа или модифицированного IgG1 или IgG4. Хотя выбранная константная область может варьироваться в зависимости от конкретного использования, характеристики антигенсвязывания с высоким сродством и специфичности мишени находятся в переменной области.

В общем, антитела, которые можно использовать в способах по настоящему изобретению, обладают высокой аффинностью, как описано выше, при измерении по связыванию с антигеном, иммобилизованным на твердой фазе или в фазе раствора. Константные области мыши заменяют желаемыми константными областями человека для получения полностью человеческих антител по настоящему изобретению. Хотя выбранная константная область может варьироваться в зависимости от конкретного использования, характеристики антигенсвязывания с высоким сродством и специфичности мишени находятся в переменной области.

Конкретные примеры человеческих антител или антигенсвязывающих фрагментов антител, которые специфически связывают ИЛ-6Р, которые можно использовать в контексте способов настоящего изобретения, включают любое антитело или антигенсвязывающий фрагмент, который включает три CDR тяжелой цепи (HCDR1, HCDR2 и HCDR3), содержащиеся в переменной области тяжелой цепи (HCVR), имеющей аминокислотную последовательность, выбранную из группы, состоящей из SEQ ID NO: 3, 227, 19, 231, 35, 51, 67, 83, 99, 115, 131, 147, 239, 241, 163, 179, 235, 195 и 211. Антитело или антигенсвязывающий фрагмент может содержать три CDR легкой цепи (LCVR1, LCVR2, LCVR3), содержащиеся в переменной области легкой цепи (LCVR), имеющей аминокислотную последовательность, выбранную из группы, состоящей из SEQ ID NO: 11, 229, 27, 233, 43, 59, 75, 91, 107, 123, 139, 155, 171, 187, 203 и 219. Способы и методики идентификации CDR в аминокислотных последовательностях HCVR и LCVR хорошо известны в данной области техники и могут использоваться для идентификации CDR в определенных аминокислотных последовательностях HCVR и/или LCVR, раскрытых в данном документе. Примерные условные обозначения, которые можно использовать для идентификации границ CDR, включают, например, критерий Кабата, критерий Хотиа и критерий AbM. В общих чертах, критерий Кабата основан на переменной последовательности, критерий Хотиа основан на расположении регионов структурной петли, а критерий AbM представляет собой компромисс между подходами Кабата и Хотиа. См., например, Kabat, "Sequences of Proteins of Immunological Interest," National Institutes of Health, Bethesda, Md. (1991); Al-Lazikani et al., J. Mol. Biol. 273:927-948 (1997); и Martin et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA 86:9268-9272 (1989). Также доступны общедоступные базы данных для идентификации последовательностей CDR в антителе.

В некоторых вариантах воплощения настоящего изобретения антитело или его антигенсвязывающий фрагмент содержит шесть CDR (HCDR1, HCDR2, HCDR3, LCDR1, LCDR2 и LCDR3) из пар аминокислотных последовательностей переменной области тяжелой и легкой цепи (HCVR/LCVR), выбранных из группы, состоящей из SEQ ID NO: 3/11; 227/229; 19/27; 231/233; 35/43; 51/59; 67/75; 83/91; 99/107; 115/123; 131/139; 147/155; 239/155; 241; 155; 163/171; 179/187; 235/237; 195/203 и 211/219.

В некоторых вариантах воплощения настоящего изобретения антитело или его антигенсвязывающий фрагмент содержит пары аминокислотных последовательностей HCVR/LCVR, выбранные из группы, состоящей из SEQ ID NO: 3/11; 227/229; 19/27; 231/233; 35/43; 51/59; 67/75; 83/91; 99/107; 115/123; 131/139; 147/155; 239/155; 241; 155; 163/171; 179/187; 235/237; 195/203 и 211/219.

В некоторых вариантах воплощения настоящего изобретения антитело или его антигенсвязывающий фрагмент содержит пару аминокислотных последовательностей HCVR/LCVR, имеющих SEQ ID NO: 19/27, и домены HCDR1-HCDR2-HCDR3/LCDR1-LCDR2-LCDR3, представленные SEQ ID NO: 21-23-25/SEQ ID NO: 29-31-33. Такое антитело также может называться "mAb1" или mAb1 (VQ8F11-21).

Следует понимать, что способы по настоящему изобретению могут быть применены на практике с использованием любого антитела против ИЛ-6Р, раскрытого в данном документе, а также вариантов и антигенсвязывающих фрагментов такого антитела.

IV. Фармацевтические композиции

Настоящее изобретение включает способы, которые включают введение субъекту антитела против ИЛ-6Р или его антигенсвязывающего фрагмента, причем это антитело против ИЛ-6Р или его антигенсвязывающий фрагмент содержится в фармацевтической композиции. Фармацевтические композиции по изобретению составлены с подходящими носителями, наполнителями и другими агентами, которые обеспечивают подходящий перенос, доставку, переносимость и тому подобное. Множество подходящих составов можно найти в рецептах, известных всем химикам-фармацевтам: Remington's Pharmaceutical Sciences, Издательская компания Mack, Истон, Пенсильвания. Эти составы включают, например, порошки, пасты, мази, желе, воски, масла, липиды, липиды (катионные или анионные), содержащие везикулы (такие как LIPOFECTIN™), конъюгаты ДНК, безводные абсорбирующие пасты, эмульсии масла в воде и вода в масле, эмульсии карбовакса (полиэтиленгликоли различной молекулярной массы), полутвердые гели и полутвердые смеси, содержащие карбовакс. См. также Powell et al. "Компендиум вспомогательных веществ для парентеральных составов" PDA (1998) J Pharm Sci Technol 52:238-311.

Доза антитела, вводимая субъекту в соответствии со способами по настоящему изобретению, может варьироваться в зависимости от возраста и размера субъекта, симптомов, состояний, способа введения и т.п. Доза обычно рассчитывается в зависимости от массы тела или площади поверхности тела. В зависимости от тяжести состояния можно регулировать частоту и продолжительность лечения. Эффективные дозировки и режимы введения фармацевтических композиций, содержащих антитела против ИЛ-6Р, могут быть определены эмпирически; например прогресс субъекта можно контролировать путем периодической оценки, и в соответствии с этим корректировать дозу. Более того, межвидовое масштабирование дозировок может быть выполнено с использованием хорошо известных в данной области техники способов (например, Mordenti et al., 1991, Pharmaceut. Res. 8: 1351). Конкретные иллюстративные дозы антител против ИЛ-6Р и схемы их введения, которые можно использовать в контексте настоящего изобретения, раскрыты в других местах данного документа.

Известны различные системы доставки, которые могут быть использованы для введения фармацевтической композиции по настоящему изобретению, например, инкапсулирование в липосомы, микрочастицы, микрокапсулы, рекомбинантные клетки, способные экспрессировать мутантные вирусы, рецептор-опосредованный эндоцитоз (см., например, Wu et al., 1987, J. Biol. Chem. 262: 4429-4432). Способы введения включают, но не ограничиваются этим, внутрикожный, внутримышечный, внутривенный, подкожный, интраназальный, эпидуральный и пероральный пути. Композицию можно вводить любым удобным путем, например, инфузией или болюсной инъекцией, путем абсорбции через эпителиальные или кожно-слизистые оболочки (например, слизистую оболочку полости рта, слизистую оболочку прямой и кишки и т.д.), также можно вводить вместе с другими биологически активными агентами.

Фармацевтическая композиция по настоящему изобретению может быть доставлена подкожно или внутривенно с помощью стандартной иглы и шприца. Кроме того, что касается подкожной доставки, устройство шприц-ручка легко может найти применение при доставке фармацевтической композиции по настоящему изобретению. Такое устройство как шприц-ручка может быть многоразовым или одноразовым. В многоразовом устройстве шприц-ручка обычно используется сменный картридж, содержащий фармацевтическую композицию. После того, как вся фармацевтическая композиция, находящаяся в картридже, введена и картридж опустел, пустой картридж можно легко выбросить и заменить новым картриджем, содержащим фармацевтическую композицию. Затем устройство шприц-ручка можно использовать повторно. В одноразовом устройстве шприц-ручка сменный картридж отсутствует. Предпочтительно одноразовое устройство шприц-ручка поставляется предварительно заполненным фармацевтической композицией, содержащейся в емкости внутри устройства. Как только емкость опорожняется от фармацевтической композиции, все устройство выбрасывается.

Многочисленные многоразовые шприцы-ручки и автоинжекторы используются для подкожной доставки фармацевтической композиции по настоящему изобретению. Примеры включают, но не ограничиваются этим: AUTOPEN™ (Owen Mumford, Inc., Вудсток, Великобритания), шприц-ручку DISETRONIC™ (Disetronic Medical Systems, Бергдорф, Швейцария), шприц-ручку HUMALOG MIX 75/25™, шприц-ручку HUMALOG™, шприц-ручку HUMALIN 70/ 30™ (Eli Lilly and Co., Индианаполис, Индиана), NOVOPEN™ I, II и III (Ново Нордиск, Копенгаген, Дания), NOVOPEN JUNIOR™ (Ново Нордиск, Копенгаген, Дания), шприц-ручку BD™ (Becton Dickinson, Франклин Лейкс, Нью-Джерси), OPTIPEN™, OPTIPEN PRO™, OPTIPEN STARLET™ и OPTICLIK™ (санофи-авентис, Франкфурт, Германия), и это

лишь некоторые из них. Примеры одноразовых устройств шприц-ручка, имеющих применение для подкожной доставки фармацевтической композиции по настоящему изобретению, включают, не ограничиваются этим: шприц-ручку SOLOSTAR™ (санофи-авентис), FLEXPEN™ (Novo Nordisk) и KWIKPEN™ (Eli Lilly), автоинжектор SURECLICK™ (Амген, Таузенд-Окс, Калифорния), PENLETT™ (Хазельмайер, Штутгарт, Германия), EPIPEN (Dey, LP) и шприц-ручку HUMIRATM (Abbott Labs, Abbott Park IL), помимо прочих.

В определенных ситуациях фармацевтическая композиция может доставляться в системе с контролируемым высвобождением. В одном варианте воплощения изобретения может использоваться насос (см. Langer, supra; Sefton, 1987, CRC Crit. Ref. Biomed. Eng. 14: 201). В другом варианте воплощения изобретения можно использовать полимерные материалы; см. "Медицинские применения контролируемого высвобождения", Langer and Wise (eds.), 1974, CRC Pres., Boca Raton, Florida. В еще одном варианте воплощения изобретения система с контролируемым высвобождением может быть размещена в непосредственной близости от мишени композиции, что требует только части системной дозы (см., например, Goodson, 1984, в Медицинские применения контролируемого высвобождения, supra, vol. 2, С. 115-138). Другие системы с контролируемым высвобождением обсуждаются в обзоре Langer, 1990, Science 249: 1527-1533.

Препараты для инъекций могут включать лекарственные формы для внутривенных, подкожных, внутримышечных и внутримышечных инъекций, капельных инфузий и т.д. Эти препараты для инъекций могут быть приготовлены известными способами. Например, препараты для инъекций можно приготовить, например, растворением, суспендированием или эмульгированием антитела или его соли, описанных выше, в стерильной водной среде или масляной среде, обычно используемой для инъекций. В качестве водной среды для инъекций используются, например, физиологический раствор, изотонический раствор, содержащий глюкозу и другие вспомогательные агенты и т.д., которые могут использоваться в комбинации с подходящим солюбилизующим агентом, например спиртом (например, этанолом), полиспиртом (например, пропиленгликолем, полиэтиленгликолем), неионогенное поверхностно-активное вещество [например, полисорбат 80, HCO-50 (полиоксиэтиленовый (50 моль) аддукт гидрогенизированного касторового масла)] и т.д. В качестве маслянистой среды используются, например, кунжутное масло, соевое масло и т.п., которые можно использовать в сочетании с солюбилизующим агентом, таким как бензилбензоат, бензиловый спирт и т.д. Приготовленную таким образом инъекцию можно залить в соответствующую ампулу.

Преимущественно описанные выше фармацевтические композиции для перорального или парентерального применения готовят в виде дозированных форм в однократной дозе, соответствующей дозе активных ингредиентов. Такие лекарственные формы в однократной дозе включают, например, таблетки, пилюли, капсулы, инъекции (ампулы), суппозитории и т.д.

Иллюстративные фармацевтические композиции, содержащие антитело против ИЛ-6Р, которые можно использовать в контексте настоящего изобретения, раскрыты, например, в опубликованных патентных заявках США №№ 2011/0171241 и 2016/0002341, полное содержание каждой из которых включено в данный документ посредством ссылки.

В некоторых вариантах воплощения изобретения фармацевтический состав для использования в способах по настоящему изобретению включает одно или более вспомогательных веществ. Используемый здесь термин "вспомогательное вещество" означает любой нетерапевтический агент, добавляемый в состав для обеспечения желаемой консистенции, вязкости или стабилизирующего эффекта.

В некоторых вариантах воплощения фармацевтический состав по изобретению содержит по меньшей мере одну аминокислоту. Примеры аминокислот, подходящих для использования в составах по настоящему изобретению, включают, среди прочего, аргинин и/или гистидин.

Количество аминокислоты, содержащейся в фармацевтических составах по настоящему изобретению, может варьироваться в зависимости от конкретных желаемых свойств составов, а также от конкретных обстоятельств и целей, для которых эти составы предназначены. В некоторых вариантах воплощения изобретения составы могут содержать от около 1 до около 200 мМ аминокислоты; от около 2 до около 100 мМ аминокислоты; от около 5 до около 50 мМ аминокислоты; или от около 10 до около 25 мМ аминокислоты. Например, фармацевтические составы по настоящему изобретению могут содержать около 1 мМ; около 1,5 мМ; около 2 мМ; около 2,5 мМ; около 3 мМ; около 3,5 мМ; около 4 мМ; около 4,5 мМ; около 5 мМ; около 5,5 мМ; около 6 мМ; около 6,5 мМ; около 7 мМ; около 7,5 мМ; около 8 мМ; около 8,5 мМ; около 9 мМ; около 9,5 мМ; около 10 мМ; около 10,5 мМ; около 11 мМ; около 11,5 мМ; около 12 мМ; около 12,5 мМ; около 13 мМ; около 13,5 мМ; около 14 мМ; около 14,5 мМ; около 15 мМ; около 15,5 мМ; 16 мМ; около 16,5 мМ; около 17 мМ; около 17,5 мМ; около 18 мМ; около 18,5 мМ; около 19 мМ; около 19,5 мМ; около 20 мМ; около 20,5 мМ; около 21 мМ; около 21,5 мМ; около 22 мМ; около 22,5 мМ; около 23 мМ; около 23,5 мМ; около 24 мМ; около 24,5 мМ; около 25 мМ; около 25,5 мМ; около 26 мМ; около 26,5 мМ; около 27 мМ; около 27,5 мМ; около 28 мМ; около 28,5 мМ; около 29 мМ; около 29,5 мМ; около 30 мМ; около 35 мМ; около 40 мМ; около 45 мМ или около 50 мМ аминокислоты (например, гистидина и/или аргинина).

Фармацевтические составы по настоящему изобретению также могут содержать один или более уг-

леводов, например, один или более сахаров. Сахар может быть восстанавливающим или невосстанавливающим. "Восстанавливающие сахара" включают, например, сахара с кетонной или альдегидной группой и содержат реакционноспособную полуацетальную группу, которая позволяет сахару действовать как восстанавливающий агент. Конкретные примеры восстанавливающих сахаров включают фруктозу, глюкозу, глицеральдегид, лактозу, арабинозу, маннозу, ксилозу, рибозу, рамнозу, галактозу и мальтозу. Невосстанавливающие сахара могут содержать аномерный углерод, который представляет собой ацеталь и, по существу, не реагирует с аминокислотами или полипептидами, чтобы инициировать реакцию Майяра. Конкретные примеры невосстанавливающих сахаров включают сахарозу, трегалозу, сорбозу, сукралозу, мелцитозу и раффинозу. Сахарные кислоты включают, например, сахаристые кислоты, глюконат и другие полигидроксисахара и их соли.

Количество сахара, содержащегося в фармацевтических составах по настоящему изобретению, будет варьироваться в зависимости от конкретных обстоятельств и предполагаемых целей, для которых используются составы. В некоторых вариантах воплощения изобретения составы могут содержать от около 0,1 до около 20% сахара; от около 0,5 до около 20% сахара; от около 1 до около 20% сахара; от около 2 до около 15% сахара; от около 3 до около 10% сахара; от около 4 до около 10% сахара или от около 5 до около 10% сахара. Например, фармацевтические композиции по настоящему изобретению могут содержать около 0,5%; около 1,0%; около 1,5%; около 2,0%; около 2,5%; около 3,0%; около 3,5%; около 4,0%; около 4,5%; около 5,0%; около 5,5%; около 6,0%; 6,5%; около 7,0%; около 7,5%; около 8,0%; около 8,5%; около 9,0%; около 9,5%; около 10,0%; около 10,5%; около 11,0%; около 11,5%; около 12,0%; около 12,5%; около 13,0%; около 13,5%; около 14,0%; около 14,5%; около 15,0%; около 15,5%; около 16,0%; 16,5%; около 17,0%; около 17,5%; около 18,0%; около 18,5%; около 19,0%; около 19,5% или около 20,0% сахара (например, сахарозы).

Фармацевтические составы по настоящему изобретению также могут содержать одно или более поверхностно-активных веществ. Термин "поверхностно-активное вещество", используемый в контексте данного документа, означает вещество, которое снижает поверхностное натяжение жидкости, в которой оно растворено, и/или снижает межфазное натяжение между маслом и водой. Поверхностно-активные вещества могут быть ионными или неионными. Примеры неионных поверхностно-активных веществ, которые могут быть включены в составы по настоящему изобретению, включают, например, алкилполи(этиленоксид), алкилполиглюкозиды (например, октилглюкозид и децилмальтозид), жирные спирты, такие как цетиловый спирт и олеиловый спирт, кокамид МЭА, кокамид ДЭА и кокамид ТЭА. Конкретные неионные поверхностно-активные вещества, которые могут быть включены в составы по настоящему изобретению, включают, например, полисорбаты, например, полисорбат 20, полисорбат 28, полисорбат 40, полисорбат 60, полисорбат 65, полисорбат 80, полисорбат 81 и полисорбат 85; полочсамеры, например, полочсамер 188, полочсамер 407; полиэтилен-полипропиленгликоль; или полиэтиленгликоль (ПЭГ). Полисорбат 20 также известен как TWEEN 20, монолаурат сорбитана и монолаурат полиоксиэтиленсорбитана.

Количество поверхностно-активного вещества, содержащегося в фармацевтических составах по настоящему изобретению, может варьироваться в зависимости от конкретных желаемых свойств составов, а также от конкретных обстоятельств и целей, для которых предназначено использование этих составов. В некоторых вариантах воплощения изобретения составы могут содержать от около 0,05 до около 5% поверхностно-активного вещества; или от около 0,1 до около 0,2% поверхностно-активного вещества. Например, составы по настоящему изобретению могут содержать около 0,05%; около 0,06%; около 0,07%; около 0,08%; около 0,09%; около 0,10%; около 0,11%; около 0,12%; около 0,13%; около 0,14%; около 0,15%; около 0,16%; около 0,17%; около 0,18%; около 0,19%; около 0,20%; около 0,21%; около 0,22%; около 0,23%; около 0,24%; около 0,25%; около 0,26%; около 0,27%; около 0,28%; около 0,29% или около 0,30% поверхностно-активного вещества (например, полисорбата 20).

Фармацевтические составы по настоящему изобретению могут иметь pH от около 5,0 до около 8,0. Например, составы по настоящему изобретению могут иметь pH около 5,0; около 5,2; около 5,4; около 5,6; около 5,8; около 6,0; около 6,2; около 6,4; около 6,6; около 6,8; около 7,0; около 7,2; около 7,4; около 7,6; около 7,8 или около 8,0.

В одном варианте воплощения настоящего изобретения фармацевтический состав для использования в способах по изобретению содержит: (i) человеческое антитело, которое специфически связывается с человеческим антителом против ИЛ-6Р или его антигенсвязывающим фрагментом; (ii) аминокислоту (например, гистидин) и (iii) сахар (например, сахарозу).

В другом варианте воплощения настоящего изобретения фармацевтический состав для использования в способах по настоящему изобретению содержит: (i) человеческое антитело, которое специфически связывается с человеческим антителом против ИЛ-6Р или его антигенсвязывающим фрагментом; (ii) аминокислоту (например, гистидин); (iii) сахар (например, сахарозу) и (iv) поверхностно-активное вещество (например, полисорбат 20).

В другом варианте воплощения настоящего изобретения фармацевтический состав для использования в способах по изобретению содержит: (i) человеческое антитело, которое специфически связывается с человеческим антителом против ИЛ-6Р или его антигенсвязывающим фрагментом; (ii) первую амино-

кислоту (например, гистидин); (iii) сахар (например, сахарозу); (iv) поверхностно-активное вещество (например, полисорбат 20); и (v) вторую аминокислоту (например, аргинин).

В одном варианте воплощения настоящего изобретения фармацевтическая композиция содержит около 200 мг сарилумаба, около 45 мМ аргинина, около 21 мМ гистидина, около 0,2% мас./об. полисорбата-20, и около 5% мас./об. сахарозы. В одном варианте воплощения изобретения pH фармацевтической композиции составляет около 6,0.

Специалистам в данной области техники будет ясно, что другие подходящие модификации и адаптации способов по изобретению, описанных в данном документе, очевидны и могут быть выполнены с использованием подходящих эквивалентов без отклонения от объема изобретения или раскрытых в данном документе вариантов воплощения изобретения. После подробного описания изобретения его можно будет более четко понять посредством ссылки на следующие примеры, которые включены только в иллюстративных целях и не предназначены для ограничения.

Примеры

Пример 1.

Высокий исходный уровень ИЛ-6 в сыворотке идентифицирует подгруппу пациентов с ревматоидным артритом (РА) с быстрым повреждением суставов и клиническим прогрессированием и прогнозирует ответ на лечение сарилумабом.

Несмотря на ключевую роль ИЛ-6 в РА, данные по ИЛ-6 как прогностическому параметру прогноза или ответа на лечение при РА ограничены. Для выяснения того, имеют ли пациенты с высокими уровнями ИЛ-6 дифференциальный ответ на сарилумаб с МТХ по сравнению с лечением МТХ, был проведен апостериорный анализ 3-ей фазы исследования MOBILITY (NCT01061736) по различным исходам. Подробности клинического исследования MOBILITY описаны в других источниках (см., например, публикацию заявки на патент США 2013/0149310 и Genovese, M. et al., Артрит и Ревматология 2015, 67 (6): 1424-1437, полное содержание которой включено в данный документ посредством ссылки).

Исходные уровни ИЛ-6 в утренней сыворотке были измерены у 1193 пациентов, рандомизированных в группу сарилумаба (ПК 150 или 200 мг один раз в 2 недели) с МТХ или плацебо (ПБО) с метотрексатом. Нормальный уровень ИЛ-6 в используемом анализе составлял меньше 12,5 пг/мл. Сравнения проводились внутри и между группами лечения для радиографических и клинических показателей эффективности на основе тертилей исходных уровней ИЛ-6 с использованием линейной и логистической регрессии.

85% пациентов в высоком тертиле имели ИЛ-6 больше или равно 3xВПН; все пациенты в низком тертиле имели нормальный ИЛ-6. В исходном состоянии пациенты с высокими уровнями ИЛ-6 имели значительно большее повреждение суставов, большую активность заболевания и повышенные уровни СРБ по сравнению с группами с низким или средним уровнем ИЛ-6 (табл. 1). В течение 52 недель у пациентов с высоким уровнем ИЛ-6, получавших ПБО+МТХ, было более вероятно развитие повреждения суставов (табл. 2; фиг. 1) по сравнению с низким уровнем ИЛ-6 (среднее \pm СО прогрессирование по mTSS $4,67 \pm 9,80$ против $1,51 \pm 5,25$ (фиг. 1). Отношение шансов (ОШ) по mTSS составляло 95%, доверительный интервал (ДИ) - 3,3 [1,9; 5,6]. Величина клинической и радиографической эффективности сарилумаба с МТХ по сравнению с ПБО и МТХ улучшалась с увеличением исходных уровней ИЛ-6 на 24 и 52 неделе. ОШ на 52 неделе показано в табл. 1. Частота возникновения нежелательных явлений, возникающих при лечении, была одинаковой во всех ИЛ-6 тертилях.

Таблица 1

МОБИЛЬНОСТЬ (пациенты с неадекватным ответом на МТХ)				
Сарилумаб 150 мг q2w/200 мг q2w/ПБО q2w (все+МТХ), n	Высокий ИЛ-6 (N=398) 146/121/131	Средний ИЛ-6 (N=398) 129/147/122	Низкий ИЛ-6 (N=397) 126/128/143	значение P
уровень ИЛ-6 (пг/мл), медиана [область]	61,0 [31,2-648,7]	17,3 [9,8-30,7]	5,0 [1,6-9,6]	
Исходная активность заболевания, среднее значение (СО)				
СРБ (мг/л)	36,4 (30,1)	18,3 (15,5)	10,5 (11,6)	*
HAQ-DI	1,8 (0,7)	1,6 (0,6)	1,6 (0,6)	*
DAS28-СРБ	6,3 (0,8)	5,9 (0,8)	5,6 (0,8)	*
mTSS	56,7 (65,7)	49,8 (62,1)	40,8 (56,5)	*
КИАЗ	43,0 (12,4)	40,1 (12,3)	38,3 (11,6)	*
Отношение шансов Мантеля-Хенселя (95% ДИ) сарилумаб 200 мг q2w+МТХ по сравнению с ПБО+q2w МТХ (52 неделя)				
mTSS прогрессирующее	0,3 (0,1; 0,4)	0,6 (0,4; 1,0)	0,7 (0,4; 1,1)	**
ACR20	4,9 (2,8; 8,3)	3,3 (1,9; 5,7)	1,9 (1,2; 3,2)	**
ACR50	6,4 (3,5; 11,8)	3,4 (1,9; 6,2)	2,0 (1,2; 3,4)	**
ACR70	7,3 (3,3; 16,3)	3,5 (1,7; 7,4)	1,9 (1,0; 3,8)	**
DAS28-СРБ <2,6	39,3 (9,4; 163,9)	4,4 (2,2; 8,9)	2,5 (1,4; 4,7)	**
КИАЗ ≤2,8	42,4 (4,7; 383,4)	3,9 (1,6; 9,5)	1,8 (0,8; 4,0)	**
HAQ-DI улучшение ≥0,3 (Wk 16)	3,1 (1,8; 5,2)	2,2 (1,3; 3,7)	1,1 (0,7; 1,8)	**

*Критерий Крускала-Уоллиса $P < 0,05$ и

** номинальное $P < 0,05$ для эффекта лечения в зависимости от ИЛ-6 тертиля (высокого по сравнению с низким) (логистическая регрессия при лечении, факторы рандомизации стратификации исследования [предшествующее биологическое использование и область], ИЛ-6 тертиль при исходном уровне и взаимосвязь между ИЛ-6 тертилем при исходном уровне и эффектом лечения в качестве фиксированных эффектов)

Таблица 2

Среднее изменение (СО) в mTSS		Низкий ИЛ-6	Средний ИЛ-6	Высокий ИЛ-6
Неделя 24	Плацебо+МТХ	0,54 (3,12)	1,14 (3,82)	2 (4,78)
	Сарилумаб 200 мг q2w+МТХ	-0,01 (2,05)	0,06 (2,79)	0,39 (2,9)
Неделя 52	Плацебо+МТХ	1,51 (5,25)	2,29 (7,45)	4,67 (9,8)
	Сарилумаб 200 мг q2w+МТХ	0,11 (3,49)	-0,06 (5,51)	0,77 (4,48)

Таким образом, высокие исходные уровни ИЛ-6 предсказывали более быстрое и значительное увеличение радиографического прогрессирующего в группе ПБО с МТХ. Эффективность была выше при использовании сарилумаба с МТХ по сравнению с ПБО с МТХ во всех тертилях. Величина различий при лечении сарилумабом с МТХ была больше у пациентов с высоким по сравнению с нормальным исходным уровнем ИЛ-6 с точки зрения предотвращения рентгенографических свидетельств прогрессирующего на 24 и 52 неделе и других клинических показателей, которые включали и исключали реактанты острой фазы.

Пример 2. Повышенный исходный уровень ИЛ-6 в сыворотке крови дифференцирует ответ на лечение сарилумабом и адалимумабом: использование прецизионной медицины для выбора лечения ревматоидного артрита (РА).

Остается большая потребность в прогностических биомаркерах для принятия решений о лечении пациентов с РА. Апостериорный анализ рандомизированного 24-недельного исследования MONARCH (NCT02332590) был проведен, чтобы определить, связаны ли исходные уровни ИЛ-6 с дифференциальным ответом на сарилумаб по сравнению с монотерапией адалимумабом. Подробности клинического исследования MONARCH описаны в других источниках (см., например, Burmester GR, Lin Y, Patel R, et al. Ann Rheum Dis 2017; 76: 840-847], полное содержание которых включено в настоящий документ посредством ссылки).

Пациенты, получавшие адалимумаб 40 мг один раз в 2 недели (каждые две недели) или сарилумаб 200 мг каждые 2 недели подкожно и согласившиеся на оценку биомаркеров, были сгруппированы по тертилям на основе уровня ИЛ-6 в сыворотке до приема препарата (нормальный уровень составляет меньше 12,5 пг/мл). Данные по ИЛ-6 были доступны у 300 из 369 пациентов в популяции MONARCH ITT (пациенты с назначенным лечением). Эффективность сравнивали между двумя видами лечения и внутри групп лечения в соответствии с исходным тертилем ИЛ-6 для показателей на 24 неделе (ACR20/50/70, DAS28-СРБ и -СОЭ, КИАЗ, количество суставов, HAQ-DI) с использованием линейной и логистической регрессии.

Все пациенты в высоком тертиле имели повышенный уровень ИЛ-6 больше 3xВПН, и все пациенты в низком тертиле имели нормальный уровень ИЛ-6 (табл. 3). Больше пациентов достигли ответа на сарилумаб по сравнению с адалимумабом в каждом тертиле в соответствии с критериями, которые включали и исключали реактанты острой фазы, однако разница в лечении была наибольшей у пациентов с высоким исходным уровнем ИЛ-6 по сравнению с низким исходным уровнем ИЛ-6. На 24 неделе ACR70 составлял 30,4% (сарилумаб) по сравнению с 3,7% (адалимумаб) в высоком тертиле и 18,2% против 17,8%, соответственно, в низком тертиле (табл. 3). Высокий исходный уровень ИЛ-6 также значительно повлиял на различия в количестве опухших суставов и снижении уровня СРБ между сарилумабом и адалимумабом. В группе лечения адалимумабом значительно меньше ответов было достигнуто у пациентов с повышенным по сравнению с нормальным ИЛ-6 (высокий тертиль по сравнению с низким) по показателям ACR70 и DAS28 и в числовом отношении меньше по КИАЗ. Частота возникновения нежелательных явлений, возникающих при лечении, была одинаковой для всех тертилей ИЛ-6.

Эти результаты показывают, что пациенты с повышенным исходным уровнем ИЛ-6 имели больший клинический ответ на сарилумаб по сравнению с монотерапией адалимумабом.

Таблица 3

MONARCH (пациенты с непереносимостью или неадекватной реакцией на MTX)				
	Высокий ИЛ-6 (N=100)	Средний ИЛ-6 (N=100)	Низкий ИЛ-6 (N=100)	значение P
Сарилумаб/адалимумаб, n	46/54	47/53	55/45	
уровень ИЛ-6 (пг/мл), медиана [диапазон]	64,7 [39,6-692,3]	16,2 [7,2-39,5]	2,4 [1,6-7,1]	
Исходная активность заболевания, среднее значение (СО)				
СРБ (мг/л)	41,5 (34,1)	15,2 (17,1)	5,6 (9,2)	
HAQ-DI	1,8 (0,6)	1,6 (0,6)	1,5 (0,6)	*
DAS28-СРБ	6,5 (0,8)	6,0 (0,7)	5,5 (0,8)	*
КИАЗ	46,0 (12,2)	42,9 (11,4)	40,6 (11,7)	*
Отношение шансов Мантиеля-Хенселя (95% ДИ) сарилумаба по сравнению с адалимумабом (неделя 24)				
ACR20	6,6 (2,3; 18,6)	1,2 (0,5; 3,0)	1,4 (0,6; 3,1)	**
ACR50	5,5 (2,3; 13,2)	1,5 (0,6; 3,5)	1,6 (0,7; 3,7)	**
ACR70	10,5 (2,3; 48,4)	1,7 (0,6; 4,6)	1,1 (0,4; 3,2)	**
DAS28-СОЭ <2,6	33,9 (3,5; 328,7)	5,6 (1,6; 19,4)	1,5 (0,5; 4,4)	**
DAS28-СОЭ <3,2	10,5 (3,5; 31,4)	5,1 (1,8; 14,1)	2,6 (1,0; 6,7)	
DAS28-СРБ <2,6	18,4 (3,8; 90,0)	4,0 (1,5; 10,9)	2,0 (0,8; 5,3)	**
DAS28-СРБ <3,2	9,2 (3,4; 24,8)	2,2 (1,0; 5,1)	3,2 (1,3; 7,6)	
КИАЗ ≤10	3,6 (1,4; 9,0)	1,6 (0,7; 3,7)	3,1 (1,2; 7,7)	
HAQ-DI улучшение ≥0,3	4,5 (1,8; 10,9)	1,4 (0,6; 3,2)	1,4 (0,6; 3,2)	**

Критерий Крускала-Уоллиса $P < 0,05$ и

** номинальное $P < 0,05$ для эффекта лечения в зависимости от ИЛ-6 тертиля (высокого по сравнению с низким) (логистическая регрессия при лечении, факторами рандомизации стратификации исследования [предшествующее биологическое использование и область], тертиль ИЛ-6 при исходном уровне и взаимосвязь между тертилем ИЛ-6 при исходном уровне и эффектом лечения в качестве фиксированных эффектов).

Таким образом, пациенты с высокими исходными уровнями ИЛ-6 показали более высокую эффективность лечения сарилумабом по сравнению с адалимумабом. Пациенты с высоким исходным уровнем ИЛ-6 имели большее снижение количества опухших суставов и уровней СРБ, а также большую ответную реакцию на показатели ACR70, DAS28 и КИАЗ при лечении сарилумабом по сравнению с группой лечения адалимумабом.

Пример 3. Высокий исходный уровень ИЛ-6 в сыворотке идентифицирует подгруппу с прогрессирующим ревматоидного артрита и прогнозирует усиление ответа на лечение сарилумабом.

Реферат

Актуальность/Цель:

Клиническое применение биомаркеров для прогнозирования ответа на терапию - это следующий рубеж в РА. Несмотря на ключевую роль ИЛ-6 в РА, применимость ИЛ-6 для предсказания прогноза или ответа на лечение при РА ограничена. Апостериорный анализ исследований MOBILITY (NCT01061736) и MONARCH (NCT02332590) применяли для изучения, связан ли исходный уровень ИЛ-6 в сыворотке с рентгенографическими и клиническими ответами на сарилумаб по сравнению с лечением препаратом сравнения.

Способы: исходные уровни ИЛ-6 измеряли с использованием валидированного анализа у 1193 пациентов, рандомизированных на группу, получающую сарилумаб (подкожно) 150 или 200 мг один раз в 2 недели) с МТХ или плацебо (ПБО) с МТХ, и у 300 пациентов, рандомизированных на группу, получающую сарилумаб 200 мг или адалимумаб 40 мг один раз в 2 недели. Эффективность сравнивали между группами лечения и внутри них в соответствии с исходным тертилем ИЛ-6 с использованием линейной и логистической регрессии.

Результаты: все пациенты с низкими тертилями имели нормальные уровни ИЛ-6 (меньше 12,5 пг/мл), и больше 85% пациентов с высокими тертилями имели уровни ИЛ-6 3xВПН. На исходном уровне пациенты в высоком тертиле имели большее повреждение суставов, более высокую активность заболевания и повышенные уровни СРБ по сравнению с пациентами в низком тертиле (номинальный $P < 0,05$). В группе MOBILITY ПБО с МТХ у пациентов в высоком тертиле выявилось большее повреждение суставов, чем у пациентов в низком тертиле (среднее \pm СО прогрессирование по mTSS $4,67 \pm 9,80$ против $1,51 \pm 5,25$; отношение шансов 3,3; 95% ДИ 1,9; 5,6).

Клиническая и радиографическая эффективность (сарилумаб с МТХ по сравнению с ПБО с МТХ) в исследовании MOBILITY улучшалась с увеличением исходного уровня

ИЛ-6 в тертиле. В исследовании MONARCH эффективность сарилумаба по сравнению с адалимумабом была выше в высоком тертиле по сравнению с низким - ACR20/70 для сарилумаба по сравнению с адалимумабом: 89%/30% против 52%/4% [высокий тертиль] и 64%/18% против 58%/18% [низкий тертиль]. Данные показывают, что высокий уровень ИЛ6 лучше, чем высокий уровень СРБ при прогнозировании результатов эффективности. Частота возникновения нежелательных явлений, возникающих при лечении, была одинаковой для всех тертилей ИЛ-6.

Вывод: по клиническим и рентгенографическим показателям пациенты с повышенным исходным уровнем ИЛ-6 имели больший ответ на сарилумаб по сравнению с МТХ или адалимумабом, чем пациенты с нормальным уровнем ИЛ-6.

Уровень техники и цели

Клинические инструменты, включая биомаркеры, в настоящее время недоступны в ревматологической практике для прогнозирования ответа до начала или при замене биологической терапии.

Учитывая множество одобренных биопрепаратов для лечения ревматоидного артрита (РА), дополнительные инструменты позволят врачам выявлять пациентов, у которых одна терапия (или механизм действия) может избирательно иметь преимущества по сравнению с другой. Препятствия на пути к достижению прецизионной медицины для отдельных пациентов с РА включают несоответствие прогностических биомаркеров, выявленных в клинических исследованиях; отсутствие возможности перевода пациентов на практическую терапию.

В 3 фазе исследований MOBILITY и MONARCH изучалась эффективность и безопасность mAb сарилумаба против ИЛ-6Р у пациентов с РА (Genovese MC, et al. Arthritis Rheumatol 2015; 67: 1424-37; Burmester GR, et al. Ann Rheum Dis 2017; 76: 840-7).

В данных исследованиях оценка исходного уровня интерлейкина-6 (ИЛ-6) проводилась до начала терапии по следующим причинам: пациенты с РА имеют повышенные уровни ИЛ-6 в сыворотке и синовиальной жидкости по сравнению со здоровыми индивидами (Робак Т. и др. Mediators Inflamm 1998; 7: 347-53; Park YJ и др. Sci Rep 2016; 6: 35242); нацеливание на передачу сигналов ИЛ-6 снижает рентгенологическое прогрессирование, улучшает признаки и симптомы РА и повышает качество жизни пациентов (June RR, et al. Expert Opin Biol Ther 2016; 16: 1303-9).

Данные по уровням ИЛ-6 в сыворотке в качестве предиктора прогноза или реакции на лечение на сегодняшний день неубедительны (Shimamoto K, et al. J Rheumatol 2013; 40: 1074-81; Uno K et al. PLoS One 2015; 10: e0132055; Diaz-Torne C et al. Semin Arthritis Rheum 2018; 47: 757-64; Nishina N et al. Arthritis Rheumatol 2017; 69 (Suppl 10): abs 1426; Wang J et al. BMJ Open 2013; 3:e003199).

Целью данного исследования было определить, могут ли исходные уровни ИЛ-6 в сыворотке предсказать дифференциальный ответ на терапию анти-ИЛ-6Р по сравнению с одним метотрексатом (МТХ) или адалимумабом у пациентов, включенных в 3 фазу исследований MOBILITY и MONARCH.

Способы

Дизайн исследования был описан ранее (Genovese MC, et al. Arthritis Rheumatol 2015; 67: 1424-37;

Burmester GR, et al. Ann Rheum Dis 2017; 76: 840-7).

Кратко:

В исследовании MOBILITY (пациенты MTX-IR) сравнивали подкожное введение (SC) сарилумаба в дозе 150 или 200 мг один раз в две недели (q2w) с плацебо в течение 52 недель у пациентов, получавших сопутствующий MTX; и в исследовании MONARCH (MTX-IR/INT, пациенты, ранее не принимавшие БМАРП) сравнили подкожное введение сарилумаба 200 мг один раз в 2 недели с адалимумабом 40 мг один раз в 2 недели в течение 24 недель в качестве монотерапии.

Эти апостериорные анализы проводились на популяции биомаркеров, охватывая всех рандомизированных пациентов, подписавших и не отозвавших впоследствии информированное согласие на использование образцов в будущем (исследование MONARCH), по меньшей мере с одним подлежащим оценке образцом биомаркера, собранным на исходном уровне, до введения дозы.

Пациенты были разделены на тертили на основе исходных (до введения дозы) уровней ИЛ-6 или С-реактивного белка (СРБ) (высокий, средний или низкий) в популяции биомаркеров (диапазоны см. фиг. 3, диапазоны).

Около 90% образцов сыворотки были собраны утром (до 12:00).

Уровень ИЛ-6 в сыворотке крови измеряли с помощью валидированного ELISA (Quantikine R&D) в Центральной лаборатории Кованс; внутрिलाбораторная прецизионность анализа составляла $\leq 9\%$ КВ; промежуточная прецизионность составляла меньше или равно 12%, а регистрируемый диапазон составлял 3,12-153600 пг/мл. Нормальное значение ИЛ-6, идентифицированное поставщиком анализа, было меньше 12,5 пг/мл (Fraunberger P, et al. Clin Chem Lab Med 1998; 36: 797-801).

Для сравнения СРБ измеряли с помощью высокочувствительного анализа СРБ (Сименс) в Центральной лаборатории Кованс; коэффициент вариабельности (КВ) в пределах анализа составлял меньше 3%, КВ между анализами составлял меньше 5%; контрольные значения для здоровых людей составляли меньше или равно 2,87 мг/л.

Были проанализированы активность заболевания и результаты лечения, сообщенные пациентами.

Статистические способы

Способность ИЛ-6 прогнозировать ответ была протестирована с использованием логистической регрессии при лечении, факторами рандомизации стратификации исследования (область для обоих исследований и предшествующее биологическое использование для исследования MOBILITY), тертиль ИЛ-6 на исходном уровне и тертиль ИЛ-6 на исходном уровне в зависимости от эффекта лечения, как фиксированные эффекты.

P-значения взаимодействия для каждой группы сарилумаба по сравнению с плацебо были рассчитаны с использованием нижнего тертила в качестве эталона.

Парные сравнения показателей эффективности между сарилумабом и плацебо проводились отдельно для каждого тертила ИЛ-6, а оценка Мантеля-Хенселя (стратифицированная по факторам рандомизации) отношения шансов (ОШ) и соответствующие 95% доверительные интервалы (ДИ) были получены путем тестирования каждой дозовой группы по сравнению с плацебо. Аналогичный анализ был проведен на тертилях СРБ для сравнения прогностических свойств.

Частота возникновения нежелательных явлений, связанных с лечением, в каждом тертиле ИЛ-6 была проанализирована описательно.

Результаты

Сывороточный ИЛ-6 измеряли на исходном уровне у 1193 пациентов (больше 99% подлежащей лечению популяции [ИТТ]) в исследовании MOBILITY и у 300 пациентов (82% ИТТ-популяции) в исследовании MONARCH.

В каждом исследовании все пациенты в тертиле с низким исходным уровнем ИЛ-6 имели нормальные уровни ИЛ-6 (меньше 12,5 пг/мл).

В тертиле с высоким исходным уровнем ИЛ-6 у 85 и 100% пациентов в исследованиях MOBILITY и MONARCH, соответственно, имелись уровни ИЛ-6 больше или равно 3-кратно превышающие верхний предел нормы (фиг. 3).

На исходном уровне пациенты в тертиле с высоким ИЛ-6 имели значительно более высокую активность заболевания (оба исследования) и значительно большее повреждение суставов (MOBILITY) по сравнению с пациентами в тертиле с низким ИЛ-6.

Учитывая корреляцию между ИЛ-6 и СРБ в каждом исследовании ($Rho=0,71$ в MONARCH и $0,58$ в MOBILITY), пациенты в тертиле с высоким уровнем ИЛ-6 имели значительно повышенный уровень СРБ по сравнению с пациентами в тертиле с низким уровнем ИЛ-6.

MOBILITY - Рентгенографическое прогрессирование

Чтобы определить, влияют ли исходные уровни ИЛ-6 на прогрессирование повреждения суставов, пациентов в исследовании MOBILITY оценивали с помощью рентгеновских лучей в течение 52 недель.

В сводной группе ИТТ у пациентов, получавших плацебо с MTX, прогрессирование было более значительным, чем у пациентов в группе лечения сарилумабом в дозе 150 мг или 200 мг (среднее изменение по сравнению с исходным уровнем по модифицированной общей шкале оценки Шарпа [mTSS] составляло 2,78, 0,90 и 0,25, соответственно) (Genovese MC и др. Arthritis Rheumatol 2015; 67: 1424-37).

При оценке пациентов в соответствии с исходными уровнями ИЛ-6 у пациентов, получавших плацебо с МТХ в тертиле с высоким уровнем ИЛ-6, в течение 52 недель развивалось значительно большее повреждение суставов, чем у пациентов в тертиле с низким уровнем (среднее \pm СО прогрессирование по mTSS составляет $4,67 \pm 9,80$ против $1,51 \pm 5,25$ [фиг. 4]; отношение шансов ОШ [95% ДИ] прогрессии, определяемой изменением mTSS $> 0: 3,3$ [1,9, 5,6]).

Прогрессирование, испытываемое пациентами с уровнем ИЛ-6 в высоком тертиле, в большей степени соответствовало уровню поражения суставов у пациентов с ранним РА (Smolen JS, et al. Ann Rheum Dis 2009; 68: 823-27; Breedveld FC, et al. Arthritis Rheum 2006; 54: 26-37), несмотря на то, что это исследование оценивало пациентов с хроническим РА. Пациенты, получавшие плацебо с МТХ с высоким исходным уровнем ИЛ-6, испытали большую эрозию и сужение суставной щели (JSN) на протяжении 52 недель, чем пациенты с низким уровнем ИЛ-6 (ОШ [95% ДИ] для JSN 2,6 [1,6, 4,3]; ОШ [95% ДИ] для оценки эрозии: 3,2 [2,0, 5,4]).

Пациенты, получавшие лечение сарилумабом с МТХ, демонстрировали меньшее повреждение суставов по всем тертилям ИЛ-6 по сравнению с пациентами, получавшими лечение плацебо с МТХ.

Пациенты, с низким и средним тертилями ИЛ-6, получавшие лечение сарилумаб с МТХ, испытали минимальное повреждение суставов или его отсутствие на протяжении 52 недель лечения (фиг. 4).

MOBILITY - Признаки, симптомы и инвалидность

Хотя клиническая эффективность сарилумаба была сходной для всех тертилей ИЛ-6, у пациентов с высоким уровнем ИЛ-6 эффективность в числовом выражении снизилась по сравнению с низким уровнем ИЛ-6 в группе плацебо с МТХ (фиг. 5).

Кроме того, пациенты, получавшие плацебо с МТХ с высоким исходным уровнем ИЛ-6, имели гораздо меньшую вероятность ответа по сравнению с пациентами, получавшими сарилумаб с МТХ (фиг. 6).

MONARCH - Эффективность

Пациенты с высоким исходным уровнем ИЛ-6, получавшие адалимумаб, имели более низкую эффективность по критериям улучшения 50% (ACR50) Американской коллегии ревматологов, ACR70 (улучшение 70%) и ремиссии по шкале активности заболевания (DAS) (фиг. 7 и 8).

Пациенты с высоким исходным уровнем ИЛ-6, получавшие сарилумаб, имели более высокий показатель ACR20 (улучшение на 20%)/ 50/70 и индекс инвалидности по опроснику оценки состояния здоровья (HAQ-DI) по сравнению с пациентами с более низким исходным уровнем ИЛ-6 (фиг. 7 и 8).

Следовательно, эффективность сарилумаба по сравнению с адалимумабом была значительно выше в тертиле с высоким содержанием ИЛ-6 по ряду показателей эффективности (фиг. 9).

MOBILITY и MONARCH - Эффективность результатов по исходному уровню ИЛ-6 и СРБ

В обоих исследованиях исходный уровень ИЛ-6 имел преимущество в прогнозировании результата, в сравнении с СРБ (фиг. 10А), включая такие показатели как ремиссия клинического индекса активности заболевания (КИАЗ) (MOBILITY) и HAQ-DI (оба исследования) без измерения реактантов острой фазы.

Различия в эффективности между сарилумабом и терапией сравнения у пациентов с высоким исходным уровнем ИЛ-6 были согласованы между исследованиями по ряду показателей (фиг. 11А).

MOBILITY и MONARCH - Безопасность

Профили безопасности были одинаковыми у пациентов в низком, среднем и каждом исследовании (фиг. 12).

Заключение

По клиническим и рентгенографическим показателям пациенты с РА, у которых были повышенные исходные уровни ИЛ-6, имели больший ответ на сарилумаб (по сравнению с одним МТХ или адалимумабом), чем пациенты с нормальными уровнями ИЛ-6.

Пример 4.

Высокий исходный уровень ИЛ-6 в сыворотке идентифицирует подгруппу с прогрессированием ревматоидного артрита и прогнозирует усиление ответа на лечение сарилумабом.

В настоящее время в ревматологической практике отсутствуют клинические инструменты, в том числе биомаркеры, позволяющие прогнозировать ответную реакцию до начала или замены биологической терапии.

Были бы полезны инструменты, позволяющие врачам выявлять пациентов, которым одна терапия может дать преимущество перед другой.

Оценивалась полезность исходных уровней ИЛ-6 в крови для прогнозирования дифференциального ответа на лечение сарилумабом по сравнению с метотрексатом (в плацебо-контролируемом исследовании MOBILITY) или адалимумабом (в исследовании монотерапии MONARCH).

Апостериорные анализы проводили с использованием исходных уровней ИЛ-6 в крови, разделенных на низкие, средние и высокие трети или тертили.

В MOBILITY все пациенты в низком тертиле имели нормальные уровни ИЛ-6, в то время как более 85% пациентов в высоком тертиле имели уровни, в три раза превышающие верхний предел нормы.

Сарилумаб в комбинации с метотрексатом подавлял рентгенографическое поражение суставов по

сравнению с плацебо плюс метотрексат у пациентов во всех тертилях ИЛ-6.

По сравнению с пациентами, имеющими низкий исходный уровень ИЛ-6 в крови, пациенты с высоким тертилем уровня ИЛ-6 имели более высокое рентгенологическое (то есть, просматриваемое на рентгеновском снимке) прогрессирование деструкции суставов на 52 неделе.

При оценке клинических ответов наибольшее возрастание различий между лечением сарилумабом плюс метотрексат по сравнению с лечением только метотрексатом наблюдалось у пациентов с наивысшими исходными уровнями ИЛ-6. Это было особенно заметно в отношении ремиссии КИАЗ, когда у пациентов, получавших сарилумаб плюс метотрексат, вероятность достижения ремиссии КИАЗ через 52 недели была в 42 раза выше, чем у пациентов, получавших только метотрексат.

В исследовании MONARCH пациенты в тертиле с высоким исходным уровнем ИЛ-6 с большей вероятностью достигли ответа ACR20/50/70, ремиссии DAS и улучшения HAQ-DI при применении сарилумаба по сравнению с адалимумабом.

В обоих исследованиях частота нежелательных явлений, вызванных лечением, была сопоставима по тертилям ИЛ-6.

Таким образом, по клиническим и рентгенографическим или рентгеновским показателям пациенты с РА, у которых были повышенные исходные уровни ИЛ-6 в крови, имели более высокий ответ на сарилумаб (по сравнению с одним метотрексатом или адалимумабом), чем пациенты с нормальным уровнем ИЛ-6.

Пример 5.

Высокие уровни интерлейкина-6 (ИЛ-6) у пациентов с РА связаны с более значительными улучшениями в результате лечения по оценке пациентов (РЛОП) для сарилумаба по сравнению с адалимумабом.

Повышенные уровни цитокинов, в том числе интерлейкина-6 (ИЛ-6), свидетельствуют о воспалении и позволяют прогнозировать терапевтический ответ у пациентов с РА (Burska A et al. Mediators Inflamm. 2014; 2014: 545493). ИЛ-6 влечет за собой утомляемость, боль и депрессию при РА, но формальная ассоциация с РЛОП не проводилась (Chou E et al. Rheumatology 2018; 57: 18851895). Сарилумаб, полностью человеческое моноклональное антитело, направленное против ИЛ-6РА, одобрено для лечения умеренно-тяжелого РА в активной фазе. В 3 фазе рандомизированного контролируемого исследования MONARCH (NCT01061736) сравнивали эффективность и безопасность монотерапии сарилумабом по сравнению с адалимумабом у пациентов, страдающих РА, которым не следует продолжать лечение метотрексатом из-за непереносимости или неадекватных ответов на лечение. Более значительное снижение активности заболевания и улучшение клинических признаков и функции РА было продемонстрировано при использовании сарилумаба по сравнению с адалимумабом (Chou E et al. Rheumatology 2018; 57: 18851895).

Исходя из вышеизложенного, лучшее понимание связи между уровнями ИЛ-6 и РЛОП необходимо для оценки ИЛ-6 в качестве биомаркера для руководства принятием клинических решений при РА, и, в соответствии с этим, был проведен апостериорный анализ исследования MONARCH для того, чтобы определить исходный уровень, если исходные уровни ИЛ-6 могут избирательно предсказать улучшение по оценке РЛОП при лечении сарилумабом по сравнению с адалимумабом в MONARCH.

Уровни ИЛ-6 в сыворотке крови измеряли на исходном уровне у 300/369 пациентов в популяции, включенной в исследование (ИТТ). Пациенты были разделены на категории по высоким, средним или низким уровням ИЛ-6 на исходном уровне с использованием тертилей. Межгрупповые сравнения различий на 24-й неделе в краткой форме-36 (SF-36), сводки физических и психических компонентов (ФК, ПК) и баллы по доменам, функциональная оценка терапии хронических заболеваний (FACIT) - утомляемость и утренняя скованность, оцененная по визуальной аналоговой шкале (ВАШ) были выполнены в пределах каждого тертиля с использованием линейной модели фиксированного эффекта. Чтобы оценить дифференциальный эффект сарилумаба по сравнению с адалимумабом в группах с исходным высоким уровнем ИЛ-6 по сравнению с группами с низким исходным уровнем, был проведен групповой анализ зависимости эффекта лечения от исходного уровня ИЛ-6 с использованием группы с низким уровнем ИЛ-6 в качестве эталона.

На исходном уровне пациенты с высоким тертилем ИЛ-6 имели значительно более тяжелое состояние с точки зрения ПК и утреннюю скованность ($P < 0,05$) (табл. 4). Модельное взаимодействие при сравнении высоких и низких тертилей ИЛ-6 было значимым для SF-36 ФК и доменов физического функционирования, а также для утренней скованности. У пациентов с высоким уровнем ИЛ-6 сарилумаб показал значительное ($P < 0,05$) улучшение по сравнению с адалимумабом в SF-36 ФК (среднеквадратичное значение НК [МНК средние значения, рассчитанные способом наименьших квадратов] разницы: 5,57; 95% ДИ (2,85, 8,28)) и физическое функционирование (ФФ, 16,59 (8,15, 25,03)), ролевое физическое функционирование (9,44 (0,78, 18,10)), телесная боль (ТБ, 10,87 (3,92, 17,81)), жизнеспособность (8,93 (1,11, 16,74)) и социальное функционирование (12,82 (3,07, 22,58)) доменов; сарилумаб также продемонстрировал значительный ($P < 0,05$) эффект по сравнению с адалимумабом в отношении FACIT-утомляемости (4,86 (1,06, 8,65)) и утренней скованности по ВАШ (-19,93 (-30,30, -9,56)), при этом изменения по МНК превышали минимальные клинически важные различия.

Эти данные, оценивающие взаимосвязь биомаркера ИЛ-6 с SF-36 и показателями утренней скованности по ВАШ, показывают, что пациенты с высоким уровнем ИЛ-6 сообщают о более эффективных улучшениях при приеме сарилумаба по сравнению с адалимумабом; эффект от лечения адалимумабом стабилен при использовании тертилей ИЛ-6, но эффект от лечения сарилумабом выше, особенно в группе с высоким тертилем. Влияние на показатели ФК, в основном, обусловлено ФФ, что согласуется с предыдущими сообщениями о заметном уменьшении боли при высоких уровнях ИЛ-6 (Gossec L et al. Arthritis Rheumatol.2018; 70 (приложение 10)).

Таблица 4

ИЛ-6 на исходном уровне				
<i>Низкий</i>		<i>Средний</i>	<i>Высокий</i>	Критерий Крускала- Уоллиса значение P
SF-36 - суммарный балл физического компонента				
Число	98	100	100	0,0951
Среднее (СО)	31,78 (6,16)	30,96 (6,25)	30,36 (6,56)	
SF-36 - суммарный балл психического компонента				
Число	98	100	100	0,0092
Среднее (СО)	37,49 (10,47)	38,80 (12,02)	34,98 (12,61)	
Утренняя скованность ВАШ (0-100)				
Число	99	100	100	0,0002
Среднее (СО)	64,60 (19,89)	68,01 (19,70)	75,17 (20,33)	
FACIT-Утомляемость (0-52)				
Число	100	100	100	0,067
Среднее (СО)	24,12 (9,77)	24,86 (9,80)	21,89 (9,62)	

Пример 6.

Высокий сывороточный интерлейкин-6 связан с тяжелым прогрессированием ревматоидного артрита и повышенной реакцией на сарилумаб по сравнению с метотрексатом или адалимумабом.

Для снижения активности заболевания, подавления прогрессирования повреждения суставов и предотвращения инвалидности у пациентов с ревматоидным артритом (РА) доступны разнообразные традиционные синтетические, биологические и целевые синтетические болезнь-модифицирующие базисные противоревматические препараты (осБМАРП/бБМАРП/цсБМАРП), (Singh JA и др. (2016) Arthritis Rheumatol.68 (1): 1-26; Smolen JS и др. (2017) Ann Rheum Dis. 76 (6): 960-77). Однако по оценкам до 40% не реагируют на лечение и только 30% достигают стойкой ремиссии (Chaves Chaparro LM, et al. (2011) Reumatologia Clinica. 27 (2): 141-4; Ajeganova S, and Huizinga T. (2017) Ther Adv Musculoskelet Dis. 9 (10): 249-62; de Punder YM. et al. (2012) Rheumatology (Oxford) 51 (9): 1610-7).

Алгоритмы лечения рекомендуют осБМАРП, например, метотрексат (МТХ), с последующим началом бБМАРП/цсБМАРП для пациентов с неадекватным контролем активности заболевания (Singh JA, et al. (2016) Arthritis Rheumatol. 68 (1): 1-26; Smolen JS, et al. (2017) Ann Rheum Dis. 76 (6): 960-77). Выбор бБМАРП часто определяется доступом пациента, опытом врача/влиянием субъективных факторов или учетом сопутствующих заболеваний с высоким уровнем риска (Jin Y, et al. (2017) Arthritis Res Ther.19 (1): 159).

Решения о лечении могут быть оптимизированы, при доступности диагностики, помогающей идентифицировать пациентов, которые с наибольшей вероятностью получат пользу от конкретной терапии до начала лечения. Однако, в настоящее время нет подтвержденных прогностических маркеров ответа на лечение. Хотя биомаркеры оценивались в рандомизированных контролируемых исследованиях и в реальных когортах, возможность прогнозирования результатов до начала терапии остается недостижимой (Fleischmann R, et al. (2016) Arthritis Rheumatol. 68 (9): 2083-9). Например, С-реактивный белок (СРБ) регулярно измеряется в ревматологической практике, обычно коррелирует с активностью заболевания и может повышаться во время обострения. Однако, в настоящее время тестирование СРБ не используется при выборе биологической терапии, поскольку не существует достаточной прогностической ценности для ответа на специфические способы лечения РА (Orr SK, et al. (2018) Frontiers in Medicine. 5: 185).

Пациенты, страдающие РА, имеют повышенные уровни интерлейкина 6 (ИЛ-6) в сыворотке и синовиальной жидкости (Park YJ, et al. (2016) Sci Rep.6: 35242; Robak T. et al. (1998) Mediators Inflamm.1 (5): 347-53). ИЛ-6 вызывает воспаление и способствует разрушению суставов, участвует в развитии внесуставных проявлений и коррелирует с активностью заболевания при РА (Robak T. et al. (1998) Mediators

Inflamm. 7 (5): 347-53; Choy E. (2012) Rheumatology (Oxford) 51 Приложение 5: v3-11; Dayer JM, and Choy E. (2010) Rheumatology (Oxford) 49 (1): 15-24). Несмотря на ключевую роль ИЛ-6 в РА, существуют ограниченные и неубедительные данные о потенциале уровня сывороточного ИЛ-6 для прогнозирования ответа на лечение (Wang J, et al. (2013) BMJ Open. 3 (8): e003199).

Два моноклональных антитела, которые специфически нацелены на сигнальный путь ИЛ-6 (сарилумаб и тоцилизумаб), одобрены для лечения пациентов с РА (Genentech. Actemra® (тоцилизумаб).

Информация по применению препарата [переработано, дополнено в сентябре 2018 г. Доступно по адресу: www.gene.com/download/pdf/actemra_prescribing.pdf; Regeneron SG. Kevzara® (сарилумаб)

Информация по применению, апрель 2018 г. (Доступно по адресу: <http://products.sanofi.us/kevzara/kevzara.pdf>). Поскольку имеются пациенты с повышенным сигнальным уровнем ИЛ-6, пациенты с высокой активностью ИЛ-6 могут с большей вероятностью получить пользу от этих нацеленных на ИЛ-6 агентов по сравнению с другими. Целью этого исследования было изучить, посредством апостериорного анализа, может ли исходный уровень ИЛ-6 дифференциально предсказать ответ (клиническая эффективность и результаты, сообщаемые пациентами (РЛОП)) на лечение сарилумабом по сравнению с МТХ в исследовании MOBILITY (NCT01061736) и на лечение сарилумабом по сравнению с лечением адалимумабом в исследовании MONARCH (NCT02332590) (Burmester GR, et al. (2017) Ann Rheum Dis. 76 (5): 840-7; Genovese MC et al. (2015) Arthritis Rheumatol. 67 (6): 1424-37).

Способы

Дизайн исследования

Подробности исследований NCT01061736 и NCT02332590 были описаны ранее (фиг. 13) (Burmester GR, et al. (2017) Ann Rheum Dis. 76 (5):840-7; Genovese MC, et al. (2015) Arthritis Rheumatol. 67(6): 1424-37).

Вкратце, в NCT01061736 пациенты с РА средней и тяжелой степени и неадекватным ответом на МТХ (МТХ-ИР) были рандомизированы для получения сарилумаба 150 мг (n=400), сарилумаба 200 мг (n=399) или плацебо (n=398) один раз в 2 недели (q2w) вместе с еженедельным приемом МТХ в течение 52 недель. В NCT 02332590 пациенты с РА средней и тяжелой степени, с непереносимостью МТХ или МТХ-ИР, были рандомизированы для получения монотерапии сарилумабом 200 мг один раз в 2 недели (n=184) или адалимумабом 40 мг один раз в 2 недели (n=185) в течение 24 недель.

Оба исследования были проведены в соответствии с Хельсинкской декларацией, одобрены соответствующими комитетами по этике/наблюдательными советами учреждений, и каждый пациент предоставил письменное уведомление.

Оценки биомаркеров

В исследовании NCT 01061736 уровни ИЛ-6 и СРБ в сыворотке измеряли в популяции пациентов с назначенным исследуемым лечением (ИТТ) на исходном уровне и 24-й и 52-й неделях после исходного уровня. В исследовании NCT 02332590 измерение уровня сывороточного ИЛ-6 не являлось заранее определенной процедурой, поэтому анализы проводились на образцах от рандомизированных пациентов, которые подписали и впоследствии не отзывали информированное согласие на будущее использование образцов, и которые имели по меньшей мере один поддающийся оценке образец сыворотки крови, отобранный в исходном состоянии. Эта когорта упоминается как популяция биомаркеров и состояла из 307/369 пациентов в популяции ИТТ в исследовании NCT 02332590 и 1194/1197 пациентов в популяции ИТТ в исследовании NCT01061736 (ИЛ-6 или СРБ на исходном уровне). Дополнительные непрерывные и категориальные переменные биомаркеров с пациентами, сгруппированными по тертилям в соответствии с исходным уровнем ИЛ-6 или СРБ (высокий, средний или низкий) приведены в табл. 5). Дополнительные биомаркеры также оценивались в обоих исследованиях (Вояпати А., et al. (2016) Arthritis Res Ther. 18 (1): 225; Gabay CV et al.

А. Дифференциальные эффекты сарилумаба и адалимумаба на циркулирующие биомаркеры резорбции костей и сердечно-сосудистый риск, и прогнозы клинических исходов и результатов, сообщаемых пациентами, на стадии подготовки).

Уровни ИЛ-6 в сыворотке измеряли с помощью валидированного фермент-связанного иммуноферментного анализа (Quantikine, R&D Systems, Миннеаполис, Миннесота, США) в Центральной лаборатории Кованс (Индианаполис, Индиана, США); внутрилабораторная прецизионность анализа составляла меньше или равно 9,1%, коэффициент вариабельности (КВ); промежуточная прецизионность составляла меньше или равно 12% КВ; регистрируемый диапазон составлял 3,1-153 600 пг/мл. Нормальное значение уровня ИЛ-6, идентифицированное лабораторией, составило меньше 12,5 пг/мл (Fraunberger P., et al. (1998) Clin Chem Lab Med 36:797-801), и это значение использовалось в качестве определения нормы для данных анализов. В обоих исследованиях около 90% образцов сыворотки были собраны утром.

СРБ измеряли с использованием высокочувствительного анализа СРБ (Siemens, Эрланген, Германия) в Covance (Индианаполис, Индиана, США); внутрилабораторная прецизионность анализа составляла меньше 3%; промежуточная прецизионность составляла меньше 5,4%; диапазон референсных значений для контрольной группы составлял меньше или равно 2,87 мг/л. Критерии включения указывали минимальное значение СРБ, необходимое для включения в исследование (больше 6 мг/л для NCT 01061736;

больше или равно 8 мг/л или скорость оседания эритроцитов (СОЭ) больше или равно 28 мм/ч, оцененная между скринингом и рандомизацией - для NCT 02332590).

Корреляционный анализ проводился с использованием непрерывных и категориальных переменных биомаркеров, при этом пациенты были сгруппированы по тертилям в соответствии с исходным уровнем ИЛ-6 или СРБ (высокий, средний или низкий; табл. 5). Значения ниже нижнего предела количественного обнаружения (НПКО) были заменены значением, равным половине НПКО, чтобы сохранить эти значения для данного анализа.

Таблица 5. Диапазон уровней ИЛ-6 и СРБ в тертилях на исходном уровне

Исследования	ИЛ-6, пг/мл			СРБ, мг/л		
	Низкий	Средний	Высокий	Низкий	Средний	Высокий
NCT01061736	1,6-9,6	9,8-30,7	31,2-648,7	0,2-8,9	9,0-22,5	22,6-209,0
NCT02332590	1,6-7,1	7,2-39,5	39,6-692,3	0,2-4,2	4,3-19,4	19,5-202,0

СРБ, С-реактивный белок; ИЛ-6, интерлейкин-6.

Конечные точки эффективности и результатов лечения по оценке пациентов (РЛОП)

Эффективность оценивалась либо как непрерывные конечные точки с использованием изменения от исходного уровня, бинарные конечные точки с использованием минимального клинически значимого порога различности для изменения от исходного уровня, либо с использованием клинического порога, например, низкая активность заболевания (НАЗ) или ремиссия. Были оценены первичные, подмножество вторичных и поисковые конечные точки.

Доля пациентов, достигших улучшения, составила больше или равно 20/50/70% в соответствии с критериями Американской коллегии ревматологии (ACR20/50/70), ремиссии по Клиническому индексу активности заболевания (КИАЗ) (меньше или равно 2,8), КИАЗ-НАЗ (меньше или равно 10), ремиссии по индексу активности заболевания-оценка по 28 суставам (DAS28) -СРБ или -СОЭ (меньше или равно 2,6), DAS28-СРБ или -СОЭ НАЗ (меньше или равно 3,2), и улучшение больше или равно 0,22 или больше или равно 0,30 и изменение от исходного уровня; NCT01061736 на 16 неделе, NCT02332590 на 24 неделе в соответствии с опросником для оценки состояния здоровья-индексу инвалидизации (HAQ-DI). Из-за небольшого числа пациентов DAS28-СОЭ и КИАЗ-НАЗ не оценивались в NCT01061736 и NCT02332590, соответственно. Дополнительные конечные точки РЛОП, оцененные на 24-й неделе в обоих исследованиях и на 52-й неделе в NCT01061736, включали непрерывное изменение от исходного уровня по визуально-аналоговой шкале (ВАШ) общей оценки пациента и боли по ВАШ. Сопервичными конечными точками для NCT01061736 были ACR20, модифицированный общий балл по шкале Шарпа и HAQ-DI; вторичные конечные точки включали ACR70, DAS28-СРБ и КИАЗ. Первичной конечной точкой для NCT02332590 была DAS28-СОЭ; вторичные конечные точки включали ремиссию DAS28-СОЭ, HAQ-DI и ACR20/50/70.

Статистические способы

Исходные характеристики заболевания по тертилю ИЛ-6 суммировались для каждого исследования и сравнивались с использованием теста Крускала-Уоллиса. Для всех конечных точек исходный уровень определялся как последнее значение перед первой дозой исследуемого препарата. Во всех анализах пациентов анализировали в соответствии с полученным лечением.

Прогностическое значение уровня ИЛ-6 в сыворотке для бинарных результатов эффективности тестировали с использованием логистической регрессии с лечением, факторами стратификации рандомизации исследования (диапазон для обоих исследований и предыдущее биологическое использование для NCT01061736), исходный тертиль ИЛ-6 и тертиль ИЛ-6 на исходном уровне в зависимости от эффекта лечения как фиксированные эффекты; значение взаимодействия ρ использовалось для выполнения этой оценки в высоких и низких тертилях ИЛ-6. Затем парные сравнения конечных точек эффективности выполняли отдельно между каждой группой сарилумаба и компаратора в каждом тертиле ИЛ-6, была получена оценка Мантеля-Хенселя (стратифицированная по факторам рандомизации) отношения шансов (ОШ) и соответствующего 95% доверительного интервала (ДИ). Аналогичным образом рассчитывались парные сравнения тертилей ИЛ-6 в каждой экспериментальной группе. Для непрерывных конечных точек был проведен ковариационный анализ с лечением, факторами стратификации рандомизации исследования, исходным значением, тертилем ИЛ-6 на исходном уровне и тертилем ИЛ-6 на исходном уровне в зависимости от эффекта лечения как фиксированные эффекты. Парные сравнения конечных точек эффективности между группами сарилумаба и компаратора были выполнены отдельно для каждого тертиля ИЛ-6, и способом наименьших квадратов (LS) были получены средние значения и соответствующий 95% доверительный интервал.

Прогностическая ценность уровня ИЛ-6 в сыворотке при изменении от исходного уровня по данным РЛОП была проверена с использованием анализа ковариации с использованием тех же фиксированных эффектов, которые описаны для результатов эффективности.

Аналогичные регрессии были выполнены с использованием исходного уровня ИЛ-6 в качестве не-

прерывного измерения.

Поскольку все прогнозные анализы были апостериорными, все значения р следует считать номинальными.

Частота возникновения нежелательных явлений (НЯ), возникающих в результате лечения, в каждом тертиле ИЛ-6 была проанализирована описательно.

Все анализы выполнены с использованием SAS версии 9.2 или выше.

Результаты

Распределение ИЛ-6 и исходная активность заболевания

Сывороточный ИЛ-6 был измерен на исходном уровне у 1193/1197 пациентов в популяции ИТТ, NCT01061736 и у 300/369 пациентов в популяции ИТТ, NCT02332590 (табл. 6). В обоих исследованиях все пациенты в тертиле с низким исходным уровнем ИЛ-6 имели нормальный ИЛ-6 (меньше 12,5 пг/мл). В тертиле с высоким исходным уровнем ИЛ-6 85% пациентов в NCT01061736 и все пациенты в NCT02332590 имели уровни ИЛ-6 больше или равно 3 × превышающие верхний предел нормы (ВПН). Распределение ИЛ-6 в тертилях было согласованным в обоих исследованиях (табл. 5).

С учетом умеренной и высокой корреляции между ИЛ-6 и СРБ (коэффициент Спирмена 0,71 в NCT02332590 и 0,58 в NCT01061736), СРБ значительно повышался у пациентов в высоком тертиле ИЛ-6 по сравнению с низким. По сравнению с пациентами в нижнем тертиле ИЛ-6, у пациентов в высоком тертиле ИЛ-6 наблюдалась значительно большая активность заболевания на исходном уровне в обоих исследованиях и значительно большее повреждение суставов (табл. 6). Индекс инвалидности по опроснику для оценки состояния здоровья (HAQ-DI) и общие оценки пациентов также были значительно выше в тертиле с высоким содержанием ИЛ-6 по сравнению с низким (табл. 6).

Таблица 6. Исходная активность заболевания в соответствии с тертилем исходного уровня ИЛ-6

Исходный параметр, среднее значение (СО)	Низкий ИЛ-6	Средний ИЛ-6	Высокий ИЛ-6
NCT01061736	(n=397)	(n=398)	(n=398)
Сарилумаб 150 мг/200 мг/плацебо, п.	126/128/143	129/147/122	146/121/131
ИЛ-6, пг/мл, медиана [диапазон]†	5,0 [1,6-9,6]	17,3 [9,8-30,7]	61,0 [31,2-648,7]
СРБ, мг/л†	10,5 (11,6)	18,4 (15,5)	36,4 (30,1)*
mTSS	40,8 (56,5)	49,8 (62,1)	56,7 (65,7)*
HAQ-DI	1,6 (0,6)	1,6 (0,6)	1,8 (0,7)*
DAS28-СРБ	5,6 (0,8)	5,9 (0,8)	6,3 (0,8)*
КИАЗ	38,3 (11,6)	40,1 (12,3)	43,0 (12,4)*
TJC	25,9 (14,0)	26,7 (14,2)	27,8 (14,1)
SJC	15,8 (9,1)	16,5 (9,3)	17,7 (9,5)*
Боль ВАШ	61,6 (20,7)	64,7 (21,4)	69,4 (19,8)*
Общая оценка пациента ВАШ	60,5 (20,2)	64,3 (20,1)	69,6 (19,9)*
NCT02332590	(n=100)	(n=100)	(n=100)
Сарилумаб/адалimumаб, п.	55/45	47/53	46/54
ИЛ-6, пг/мл, медиана [диапазон]†	2,4 [1,6-7,1]	16,2 [7,2-39,5]	64,7 [39,6-692,3]
СРБ, мг/л†	5,6 (9,2)	15,2 (17,1)	41,5 (34,1)*
HAQ-DI	1,5 (0,6)	1,6 (0,6)	1,8 (0,6)*
DAS28-СРБ	5,5 (0,8)	6,0 (0,7)	6,5 (0,8)*
DAS28-ESR	6,5 (0,7)	6,8 (0,7)	7,1 (0,9)*
КИАЗ	40,6 (11,7)	42,9 (11,4)	46,0 (12,2)*
TJC	26,3 (13,1)	28,2 (14,0)	27,8 (13,9)
SJC	15,9 (10,1)	18,6 (10,0)	18,8 (10,7)*
Боль ВАШ	66,2 (18,8)	70,1 (17,4)	77,5 (18,9)*
Общая оценка пациента ВАШ	63,4 (18,8)	67,1 (17,0)	73,6 (16,9)*

*p<0.05 (Тест Крускала-Уоллиса).

†Нормальный ИЛ-6<12,5 пг/мл; нормальный СРБ<2,87 мг/л.

КИАЗ, Клинический индекс активности заболевания; СРБ, С-реактивный белок; DAS28, Индекс ак-

тивности заболевания в 28 суставах; СОЭ, скорость оседания эритроцитов; HAQ-DI, опросник для оценки состояния здоровья - индекс инвалидизации; ИЛ-6, интерлейкин-6; mTSS, модифицированная общая шкала оценки Шарпа; СО, стандартное отклонение; SJC, число припухших суставов; TJC, число болезненных суставов.

Прогностическая ценность исходного уровня ИЛ-6 для радиографического прогрессирования (NCT01061736)

В предыдущей работе среди популяции ITT пациенты, получавшие плацебо с МТХ, имели значительно большее радиографическое прогрессирование, чем пациенты в группах лечения сарилумабом 150 мг и 200 мг с МТХ по оценке mTSS на 52 неделе (Genovese MC, et al. (2015) *Arthritis Rheumatol.* 67 (6): 1424-37).

У пациентов, получавших плацебо с МТХ в тертиле с высоким содержанием ИЛ-6, развивалось значительно более выраженное повреждение суставов на 24 и 52 неделе, по сравнению с пациентами в тертиле с низким уровнем ИЛ-6 (среднее (стандартное отклонение (СО)) прогрессирование по mTSS: 2,00 [4,78] против 0,54 [3,12]) на 24 неделе; 4,67 [9,80] против 1,51 [5,25] на 52 неделе; ОР для прогрессирования [95% ДИ] высокий против низкого: 2,3 [1,4; 3,8] на 24 неделе, 3,3 [1,9; 5,6] на 52 неделе; номинальное значение $p < 0,05$) (фиг. 14А-14С). Наблюдалось увеличение показателя эрозии и сужения суставной щели (JSN). У пациентов, получавших сарилумаб 200 мг с МТХ, развилось наименьшее повреждение суставов, при этом у пациентов в низком и среднем тертилях ИЛ-6 повреждение суставов в течение 52 недель было минимальным или вообще отсутствовало. Однако в тертиле с высоким ИЛ-6 у пациентов, получавших сарилумаб 200 мг с МТХ, вероятность прогрессирования поражения суставов была примерно в три раза ниже, чем у пациентов, получавших плацебо с МТХ (фиг. 14А-14С и табл. 7). Влияние сарилумаба 150 мг с МТХ по сравнению с плацебо на прогрессирование поражения суставов на 52 неделе существенно не отличалось между тертилями ИЛ-6: низкий ИЛ-6 ОР [95% ДИ]: 0,8 [0,5; 1,4] и высокий ИЛ-6 ОР [95% ДИ]: 0,5 [0,3; 0,8].

Влияние сарилумаба на активность заболевания и РЛОП в соответствии с исходными уровнями ИЛ-6 в NCT01061736

Лечение сарилумабом 200 мг с МТХ привело к номинально большему улучшению болезни у пациентов с высоким тертилем ИЛ-6 по сравнению с низким тертилем ИЛ-6 для улучшения по HAQ-DI, улучшению больше или равно 70% по критерию Американской коллегии ревматологов (ACR70) и ремиссии по клиническому индексу активности заболевания (КИАЗ). На 52 неделе доля пациентов, достигших ACR20, ACR50 и ремиссии индекса активности заболевания 28 суставов с использованием СРБ (DAS28-СРБ), также была номинально выше среди пациентов с высоким уровнем ИЛ-6, получавших сарилумаб 200 мг с МТХ, по сравнению с пациентами с низким ИЛ-6. Напротив, пациентов, достигших терапевтический эффект с плацебо с МТХ в тертиле с высоким ИЛ-6, было меньше чем в тертиле с низким ИЛ-6, особенно для ACR70, ремиссии КИА3 и ремиссии DAS28-СРБ (фиг. 15А и 15В).

Тест взаимодействия продемонстрировал, что различия в бинарном ответе на сарилумаб+МТХ по сравнению с плацебо с МТХ на 52 неделе были больше для тертилей с высоким по сравнению с низким уровнем ИЛ-6 (табл. 7). Тест был значимым для всех клинических конечных точек и конечных точек повреждения суставов на 52 неделе (ACR20/50/70, ремиссии DAS28-СРБ, ремиссии КИА3 и HAQ-DI), но не JSN-сужения суставной щели (данные не показаны). Более высокие ОШ для ответа на сарилумаб с МТХ по сравнению с плацебо с МТХ наблюдались в тертилях с высоким по сравнению с низким уровнем ИЛ-6. Пациенты, получающие сарилумаб 200 мг с МТХ, достигали ремиссии примерно в 40 раз чаще, чем пациенты, получающие плацебо с МТХ, с учетом конечных точек с реактивами острой фазы и без них (ремиссия DAS28-СРБ и КИА3 соответственно). Пациенты в тертиле с высоким ИЛ-6, получавшие сарилумаб 150 мг с МТХ, также имели значительно более высокую вероятность достижения ремиссии КИА3 и DAS28-СРБ по сравнению с пациентами, получавшими плацебо с МТХ (ОШ [95% ДИ] 40,3 [4,0; 405,7] и 42,6 [8,7; 208,7] соответственно).

Для изучения компонентов активности заболевания, вносящих вклад в дифференциальную реакцию на ИЛ-6, количество болезненных и опухших суставов, DAS28-СРБ и КИА3 оценивали с помощью тертиля ИЛ-6 на предмет непрерывных изменений в течение 52-недельного периода лечения. В то время как пациенты из всех тертилей ИЛ-6 имели большее снижение активности заболевания при приеме сарилумаба с МТХ по сравнению с плацебо с МТХ, наибольшая разница между группами лечения наблюдалась в тертиле с высоким ИЛ-6 по сравнению с низким ИЛ-6 для всех показателей на 52 неделе (табл. 8А). Тест взаимодействия был значимым для всех конечных точек. Также были выполнены анализы с использованием ИЛ-6 в качестве непрерывных измерений, и результаты тестов взаимодействия были очень похожими (данные не показаны).

Лечение сарилумабом улучшило РЛОП по сравнению с лечением плацебо с МТХ во всей популяции ITT (Strand V, et al. (2016) *Arthritis Res Ther* 18: 198). При анализе по тертилям ИЛ-6 большее улучшение наблюдалось у пациентов, получавших сарилумаб с МТХ, по сравнению с пациентами, получавшими плацебо с МТХ в каждом тертиле для HAQ-DI, а также боли и общей оценки пациента по визуальной аналоговой шкале (ВАШ). Величина разницы между пациентами, получавшими сарилумаб с МТХ, и пациентами, получавшими плацебо с МТХ, была больше в высоком тертиле по сравнению с низким тер-

тием для HAQ-DI (со значительным взаимодействием между лечением и тертилем ИЛ-6), но не в отношении боли и общей оценки пациента по визуальной аналоговой шкале (ВАШ) (табл. 9; фиг. 16А-16С). Подобные выводы были сделаны, когда ИЛ-6 рассматривался как непрерывное измерение (данные не показаны).

Таблица 7. Отношения шансов для параметров эффективности в соответствии с исходным тертилем ИЛ-6

	Низкий ИЛ-6	Средний ИЛ-6	Высокий ИЛ-6	Все (популяция биомаркеров)*
NCT01061736				
Сарилумаб 200 мг q2w/плацебо q2w (оба+MTX)	(n=128/n=143)	(n=147/n=122)	(n=121/n=131)	(n=396/n=397)
mTSS прогрессирование (неделя 52), среднее (CO) Плацебо+MTX Сарилумаб+MTX	1,5 (5,3) 0,1 (3,5)	2,3 (7,5) -0,1 (5,5)	4,7 (9,8) 0,8 (4,5)	2,8 (7,7) 0,3 (4,6)
Отношение шансов (95% ДИ)† для сарилумаба 200 мг q2w+MTX по сравнению с плацебо q2w+MTX (52 неделя)				
ACR20	2,0 (от 1,2 до 3,2)	3,3 (от 1,9 до 5,7)	4,9 (от 2,8 до 8,3)‡	3,0 (от 2,2 до 4,1)
ACR50	2,0 (от 1,2 до 3,4)	3,4 (от 1,9 до 6,2)	6,4 (от 3,5 до 11,8)‡	3,4 (от 2,4 до 4,6)
ACR70	1,9 (от 1,0 до 3,8)	3,5 (от 1,7 до 7,4)	7,3 (от 3,3 до 16,3)‡	3,7 (от 2,4 до 5,5)
ремиссия DAS28-СРБ	2,5 (от 1,4 до 4,7)	4,4 (от 2,2 до 8,9)	39,3 (от 9,4 до 163,9)‡	5,5 (от 3,7 до 8,3)
ремиссия КИАЗ	1,8 (от 0,8 до 3,9)	3,9 (от 1,6 до 9,4)	42,4 (от 4,7 до 163,9)‡	4,4 (от 2,6 до 7,3)

	4,0)	9,5)	383,3)*	7,5)
улучшение $\geq 0,22$ (16 неделя) HAQ-DI	1,1 (от 0,7 до 1,8)	2,3 (от 1,4 до 3,9)	2,5 (от 1,5 до 4,3)‡	1,8 (от 1,3 до 2,3)
NCT02332590				
Сарилумаб/адалimum аб	(n=55/n=45)	(n=47/n=53)	(n=46/n=54)	(n=153/n=154)
Отношение шансов (95% ДИ)† для сарилумаба по сравнению адалimumабом (24 неделя)				
ACR20	1,4 (от 0,6 до 3,1)	1,2 (от 0,5 до 3,0)	6,6 (от 2,3 до 18,6)‡	2,0 (от 1,2 до 3,2)
ACR50	1,6 (от 0,7 до 3,7)	1,5 (от 0,6 до 3,5)	5,5 (от 2,3 до 13,2)‡	2,4 (от 1,5 до 3,8)
ACR70	1,1 (от 0,4 до 3,2)	1,7 (от 0,6 до 4,6)	10,5 (от 2,3 до 48,4)‡	2,4 (от 1,3 до 4,5)
Ремиссия DAS28-СОЭ	1,5 (от 0,5 до 4,4)	5,6 (от 1,6 до 19,4)	33,9 (от 3,5 до 328,7)‡	4,1 (от 2,1 до 8,1)
DAS28-СОЭ НАЗ	2,6 (от 1,0 до 6,7)	5,1 (от 1,8 до 14,1)	10,5 (от 3,5 до 31,4)	4,2 (от 2,5 до 7,3)
Ремиссия DAS28-СРБ	2,0 (от 0,8 до 5,3)	4,0 (от 1,5 до 10,9)	18,4 (от 3,8 до 90,0)‡	3,5 (от 2,0 до 6,3)
DAS28-СРБ НАЗ	3,2 (от 1,3 до 7,6)	2,2 (от 1,0 до 5,1)	9,2 (от 3,4 до 24,8)	3,4 (от 2,1 до 5,6)
КИАЗ НАЗ	3,1 (от 1,2 до 7,7)	1,6 (от 0,7 до 3,7)	3,6 (от 1,4 до 9,0)	2,3 (от 1,4 до 3,7)
улучшение $\geq 0,22$ HAQ-DI	1,5 (от 0,7 до 3,2)	1,2 (от 0,5 до 2,8)	5,0 (от 1,9 до 13,2)‡	2,0 (от 1,2 до 3,2)
NCT02332590				
Сарилумаб/адалimum аб	(n=55/n=45)	(n=47/n=53)	(n=46/n=54)	(n=153/n=154)
Отношение шансов (95% ДИ)† для сарилумаба против адалimumаба (24 неделя)				
ACR20	1,4 (от 0,6 до 3,1)	1,2 (от 0,5 до 3,0)	6,6 (от 2,3 до 18,6)‡	2,0 (от 1,2 до 3,2)
ACR50	1,6 (от 0,7 до 3,7)	1,5 (от 0,6 до 3,5)	5,5 (от 2,3 до 13,2)‡	2,4 (от 1,5 до 3,8)
ACR70	1,1 (от 0,4 до 3,2)	1,7 (от 0,6 до 4,6)	10,5 (от 2,3 до 48,4)‡	2,4 (от 1,3 до 4,5)
Ремиссия DAS28-СОЭ	1,5 (от 0,5 до 4,4)	5,6 (от 1,6 до 19,4)	33,9 (от 3,5 до 328,7)‡	4,1 (от 2,1 до 8,1)
DAS28-СОЭ НАЗ	2,6 (от 1,0 до 6,7)	5,1 (от 1,8 до 14,1)	10,5 (от 3,5 до 31,4)	4,2 (от 2,5 до 7,3)
Ремиссия DAS28-СРБ	2,0 (от 0,8 до 5,3)	4,0 (от 1,5 до 10,9)	18,4 (от 3,8 до 90,0)‡	3,5 (от 2,0 до 6,3)
DAS28-СРБ НАЗ	3,2 (от 1,3 до 7,6)	2,2 (от 1,0 до 5,1)	9,2 (от 3,4 до 24,8)	3,4 (от 2,1 до 5,6)
КИАЗ НАЗ	3,1 (от 1,2 до 7,7)	1,6 (от 0,7 до 3,7)	3,6 (от 1,4 до 9,0)	2,3 (от 1,4 до 3,7)
улучшение $\geq 0,22$ HAQ-DI	1,5 (от 0,7 до 3,2)	1,2 (от 0,5 до 2,8)	5,0 (от 1,9 до 13,2)‡	2,0 (от 1,2 до 3,2)

*Общая популяция биомаркеров, независимо от того, было ли у пациента значение ИЛ-6 на исходном уровне

†Оценка Мантел-Хенселя, стратифицированная факторами рандомизации стратификации исследования.

‡Номинальное $P < 0,05$ для эффекта лечения в зависимости от ИЛ-6 тертиля (высокого или среднего по сравнению с низким) (логистическая регрессия при лечении, факторами рандомизации стратификации исследования исследования [область для обоих исследований и предшествующее биологическое использование для NCT01061736], тертиль ИЛ-6 при исходном уровне и взаимосвязь между тертилем ИЛ-6 при исходном уровне и эффектом лечения в качестве фиксированных эффектов)

ACR20/50/70, $\geq 20/50/70\%$ улучшение по критериям Американской коллегии ревматологов; КИАЗ, клинический индекс активности; ДИ - доверительный интервал; СРБ, С-реактивный белок; DAS28, индекс активности заболевания по 28 суставам; HAQ-DI, оценка состояния здоровья - индекс инвалидно-

сти; ИЛ-6, интерлейкин-6; НАЗ - низкая активность заболевания; mTSS, модифицированная общая шкала оценки Шарпа; МТХ, метотрексат; q2w, один раз в 2 недели.

Табл. 8А и 8В. Среднее отклонение от исходного уровня методом наименьших квадратов (МНК) для параметров эффективности в соответствии с исходным уровнем ИЛ-6 в (А) MOBILITY и (В) MON-ARCH.

Таблица 8А

NCT01061736						
Ответ на 52	Лечебная группа	Среднее отклонение от исходного уровня методом наименьших квадратов (95% ДИ)				
неделе		Низкий ИЛ-6 (n=397)	Средний ИЛ-6 (n=398)	Высокий ИЛ-6 (n=398)	Все (популяция биомаркеров) (n=1194)	
ΔTJC*	Сарилумаб 150 мг q2w+MTX	-18,1 (от -19,8 до -16,3)	-22,1 (от -24,0 до -20,3)**	-22,1 (от -23,5 до -20,7)**	-20,9 (от -21,8 до -19,9)**	
	Сарилумаб 200 мг q2w+MTX	-19,7 (от -21,4 до -17,9)	-19,8 (от -21,6 до -18,0)	-22,4 (от -23,9 до -20,8)**	-20,5 (от -21,5 до -19,5)**	
	Плацебо+MTX	-17,9 (от -19,7 до -16,1)	-17,0 (от -19,3 до -14,7)	-16,1 (от -18,0 до -14,2)	-17,2 (от -18,4 до -16,1)	
ΔSJC*	Сарилумаб 150 мг q2w+MTX	-11,6 (от -12,6 до -10,7)	-13,3 (от -14,6 до -12,0)**	-14,2 (от -15,1 до -13,3)**	-13,1 (от -13,7 до -12,5)**	
	Сарилумаб 200 мг q2w+MTX	-12,9 (от -13,9 до -12,0)	-12,9 (от -14,1 до -11,6)**	-14,4 (от -15,4 до -13,5)**	-13,4 (от -14,0 до -12,8)**	
	Плацебо+MTX	-11,8 (от -12,8 до -10,9)	-9,8 (от -11,4 до -8,2)	-10,0 (от -11,2 до -8,8)	-10,8 (от -11,5 до -10,1)	
ΔDAS 28-СРБ*	Сарилумаб 150 мг q2w+MTX	-2,6 (от -2,8 до -2,3)**	-3,2 (от -3,5 до -2,9)**	-3,5 (от -3,7 до -3,3)**	-3,1 (от -3,2 до -2,9)**	
	Сарилумаб 200 мг q2w+MTX	-2,7 (от -3,0 до -2,5)**	-3,2 (от -3,5 до -3,0)**	-3,9 (от -4,1 до -3,6)**	-3,3 (от -3,4 до -3,1)**	
	Плацебо+MTX	-2,0 (от -2,2 до -1,7)	-2,0 (от -2,3 до -1,7)	-1,8 (от -2,1 до -1,5)	-2,0 (от -2,1 до -1,8)	
ΔКИА 3*	Сарилумаб 150 мг q2w+MTX	-26,2 (от -28,3 до -24,2)	-31,0 (от -33,2 до -28,8)**	-32,7 (от -34,5 до -30,9)**	-30,0 (от -31,2 до -28,9)**	
	Сарилумаб 200 мг q2w+MTX	-27,8 (от -29,8 до -25,7)	-29,3 (от -31,4 до -27,3)**	-34,2 (от -36,1 до -32,2)**	-30,3 (от -31,4 до -29,1)**	
	Плацебо+MTX	-24,9 (от -27,0 до -22,7)	-24,1 (от -26,8 до -21,5)	-23,5 (от -25,9 до -21,1)	-24,5 (от -25,8 до -23,1)	

Средние значения по МНК выводятся из линейной регрессии, представленной на основании изменения критериев эффективности от исходного уровня, значения эффективности на исходном уровне, лечения, факторами рандомизации стратификации исследования (предыдущее биологическое использование и область) в качестве фиксированных эффектов в каждом тертиле биомаркера.

*Зависимость эффективности лечения в лечебной группе тертиля ИЛ-6, $p < 0,05$, для групп с высоким или средним тертилем по сравнению с группами с низким тертилем (линейная регрессия при лечении, факторами рандомизации стратификации исследования [область и предыдущее биологическое использование], значение исходной эффективности, тертиль ИЛ-6 на исходном уровне, и взаимосвязь между тертилем ИЛ-6 при исходном уровне и эффектом лечения в качестве фиксированных эффектов).

** $p < 0,05$ по сравнению с плацебо.

КИАЗ, клинический индекс активности; ДИ, доверительный интервал; СРБ, С-реактивный белок;

DAS28, индекс активности заболевания по 28 суставам; МНК, метод наименьших квадратов; SJC, число припухших суставов; TJC, число болезненных суставов.

Таблица 8В

NCT02332590					
Ответ на 24 недели	Лечебная группа	Среднее отклонение от исходного уровня методом наименьших квадратов (95% ДИ)			
		Низкий ИЛ-6 (n=100)	Средний ИЛ-6 (n=100)	Высокий ИЛ-6 (n=100)	Все (популяция биомаркеров) (n=307)
ΔTJC	Сарилумаб 200 мг q2w	-18,7 (от -20,9 до -16,5)	-18,6 (от -21,8 до -15,4)	-18,6 (от -21,2 до -16,0)	-18,9 (от -20,4 до -17,4)
	Адалимумаб 40 мг q2w	-16,8 (от -19,5 до -14,1)	-18,8 (от -21,6 до -15,9)	-15,9 (от -18,5 до -13,4)	-17,2 (от -18,7 до -15,6)
ΔSJC	Сарилумаб 200 мг q2w	-12,8 (от -13,9 до -11,8)	-13,2 (от -15,1 до -11,3)	-15,1 (от -16,8 до -13,4)**	-13,8 (от -14,7 до -12,9)
	Адалимумаб 40 мг q2w	-12,7 (от -14,0 до -11,5)	-14,0 (от -15,7 до -12,3)	-11,5 (от -13,2 до -9,9)	-12,9 (от -13,8 до -11,9)
ΔDAS28-СРБ*	Сарилумаб 200 мг q2w	-2,5 (от -2,8 to -2,2)**	-2,8 (от -3,2 to -2,4)**	-3,5 (от -3,8 to -3,2)**	-3,0 (от -3,2 to -2,8)**
	Адалимумаб 40 мг q2w	-1,8 (от -2,2 до -1,5)	-2,2 (от -2,6 до -1,8)	-2,1 (от -2,4 до -1,8)	-2,1 (от -2,3 до -1,9)
ΔКИАЗ	Сарилумаб 200 мг q2w	-27,1 (от -29,6 до -24,7)	-28,0 (от -31,6 до -24,4)	-33,1 (от -35,9 до -30,3)**	-29,7 (от -31,3 до -28,1)**
	Адалимумаб 40 мг q2w	-25,0 (от -27,9 до -22,1)	-27,4 (от -30,7 до -24,2)	-25,9 (от -28,6 до -23,2)	-26,4 (от -28,0 до -24,7)

Средние значения по МНК выводятся из линейной регрессии, представленной на основании изменения критериев эффективности от исходного уровня, значения эффективности на исходном уровне, лечения, области в качестве фиксированных эффектов в каждом тертиле биомаркера.

*Зависимость эффективности лечения в лечебной группе, тертиль ИЛ-6, $p < 0,05$, для групп с высоким или средним тертилем по сравнению с группами с низким (линейная регрессия при лечении, факторами рандомизации стратификации исследования [область], значение эффективности на исходном уровне, тертиль ИЛ-6 при исходном уровне, и взаимосвязь между тертилем ИЛ-6 при исходном уровне и эффектом лечения в качестве фиксированных эффектов).

** $p < 0,05$ по сравнению с адалимумабом.

КИАЗ, клинический индекс активности; ДИ, доверительный интервал; СРБ, С-реактивный белок; DAS28, индекс активности заболевания по 28 суставам; МНК, метод наименьших квадратов; SJC, число припухших суставов; TJC, число болезненных суставов.

Таблица 9. Изменение РЛОП в зависимости от исходного уровня ИЛ-6 в тертиле

	Низкий ИЛ-6	Средний ИЛ-6	Высокий ИЛ-6	Значение p для зависимости эффекта лечения от ИЛ-6 тертиля (высокий ИЛ-6 против низкого)
NCT01061736				
Сарилумаб 150 мг q2w / плацебо q2w (оба препарата+MTX)	(n=126/n=143)	(n=129/n=122)	(n=146/n=131)	
Разница среднего изменения методом наименьших квадратов (95% ДИ) по сравнению с плацебо q2w+MTX (24 неделя) [†]				
ΔHAQ-DI [‡]	-0,14 (от -0,26 до -0,02)	-0,20 (от -0,34 до -0,06)	-0,37 (от -0,51 до -0,23)	*
ΔБоль ВАШ	-5,50 (от -11,62 до 0,62)	-15,07 (от -22,63 до -7,50)	-9,50 (от -16,25 до -2,75)	
Δ Общая оценка пациентов ВАШ	-4,22 (от -9,98 до 1,53)	-16,24 (от -23,60 до -8,88)	-10,16 (от -16,64 до -3,68)	
Сарилумаб 200 мг q2w/плацебо q2w (оба препарата +MTX)	(n=128/n=143)	(n=147/n=122)	(n=121/n=131)	
Разница среднего изменения методом наименьших квадратов (95% ДИ) по сравнению с плацебо q2w+MTX (24 неделя) [†]				
ΔHAQ-DI [‡]	-0,09 (от -0,21 до 0,03)	-0,25 (от -0,39 до -0,12)	-0,43 (от -0,58 до -0,28)	*
ΔБоль ВАШ	-9,13 (от -15,22 до -3,05)	-13,44 (от -20,82 до -6,06)	-15,67 (от -22,65 до -8,69)	
Δ Общая оценка пациентов ВАШ	-9,98 (от -15,69 до -4,27)	-14,57 (от -21,83 до -7,32)	-16,43 (от -23,13 до -9,74)	
NCT02332590				
Сарилумаб/адалimumаб	(n=55/n=45)	(n=47/n=53)	(n=46/n=54)	
Разница среднего изменения методом наименьших квадратов (95% ДИ) по сравнению с адалimumабом 40 мг q2w (24 неделя) [†]				
ΔHAQ-DI	-0,01 (от -0,22 до 0,21)	-0,20 (от -0,43 до 0,03)	-0,58 (от -0,84 до -0,32)	*
ΔБоль ВАШ	0,61 (от -9,11 до 10,33)	-6,80 (от -16,96 до 3,37)	-18,99 (от -27,92 до -10,06)	*
Δ Общая оценка пациентов ВАШ	-1,77 (от -11,36 до 7,81)	-7,56 (от -17,11 до 1,98)	-16,10 (от -24,89 до -7,32)	*

*Номинальная зависимость $p < 0,05$ (высокий по сравнению с низким) с использованием линейной регрессии при лечении, факторами рандомизации стратификации исследования (область для обоих исследований и предыдущего биологического использования для NCT01061736), исходное значение РЛОП, тертиль ИЛ-6 при исходном уровне и зависимость эффекта лечения от тертиля ИЛ-6 при исходном уровне в качестве фиксированных эффектов.

[†]Средние значения по МНК выводятся из линейной регрессии в каждом тертиле при исходном зна-

чении РЛОП, лечения, факторами рандомизации стратификации исследования (область для обоих исследований и предыдущее биологическое использование для NCT01061736) в качестве фиксированных эффектов.

‡16 неделя.

ДИ, доверительный интервал; HAQ-DI, оценка состояния здоровья - индекс инвалидности; ИЛ-6, интерлейкин 6; МТХ, метотрексат; РЛОП, результаты, сообщаемые пациентами; q2w, один раз в две недели; ВАШ, визуальная аналоговая шкала.

Влияние сарилумаба на активность заболевания и РЛОП в зависимости от исходных уровней ИЛ-6 в NCT02332590

В общей популяции ИТТ эффективность сарилумаба была значительно выше, чем у адалимумаба (Burmester GR, et al. (2017) Ann Rheum Dis. 76(5): 840-7). Пациенты с высоким исходным уровнем ИЛ-6, получавшие лечение сарилумабом, имели номинально более высокие ответы по сравнению с пациентами с низким исходным уровнем ИЛ-6 по всем конечным точкам, кроме КИАЗ НАЗ (фиг. 17А и 17В). Пациенты с высокими уровнями ИЛ-6, получавшие лечение адалимумабом, имели более низкие показатели ответа на 24-й неделе по сравнению с пациентами с низким ИЛ-6 для большинства конечных точек, за исключением HAQ-DI.

Тест на взаимодействие продемонстрировал наибольшую разницу в ACR20/50/70, DAS28 с использованием скорости оседания эритроцитов (DAS28-СОЭ) и ремиссии DAS28-СРБ, а улучшение HAQ-DI в ответ на сарилумаб по сравнению с адалимумабом было в высоком по сравнению с низким тертиле ИЛ-6. Эти различия в высоком тертиле ИЛ-6 привели к высоким ОШ для достижения ответа по многим клиническим параметрам (табл. 7). В тертиле с высоким ИЛ-6 у пациентов, получавших лечение сарилумабом, вероятность достижения ACR70 была более чем в больше или равно 10 раз выше, чем у пациентов, получавших лечение адалимумабом (табл. 7). Кроме того, большее снижение активности заболевания (DAS28-СОЭ и ремиссия DAS-СРБ) наблюдалось у пациентов с высоким тертилем ИЛ-6, лечившихся сарилумабом, по сравнению с пациентами, лечившимися адалимумабом (табл. 7). Лечение сарилумабом многократно улучшило РЛОП по сравнению с адалимумабом в общей популяции ИТТ (Strand V, et al. (2018) Arthritis Res Ther 20: 129). Тест на взаимодействие для непрерывных изменений в течение 24-недельного периода лечения продемонстрировал, что лечебный эффект от сарилумаба на DAS28-СРБ и РЛОП также был выше в высоком по сравнению с низким тертиле ИЛ-6 (табл. 8В и 9). Подобные заключения были сделаны, при условии, что ИЛ-6 рассматривался как непрерывная мера, хотя влияние на активность заболевания и РЛОП, по-видимому, определялось высокими значениями ИЛ-6 (данные не показаны).

Сравнение перекрестных исследований

Различия в эффективности сарилумаба и препаратов сравнения (плацебо+МТХ или адалимумаб) у пациентов с высоким исходным уровнем ИЛ-6 были сопоставимы с исследованиями по нескольким конечным точкам, включая ACR20, ACR70 и DAS28-СРБ НАЗ (табл. 10).

Прогностичность СРБ анализировалась аналогично ИЛ-6. В обоих исследованиях исходный уровень ИЛ-6 был лучшим прогностическим фактором исходов, чем исходный СРБ (табл. 11), со значительными р-значениями взаимодействия для большего числа конечных точек (табл. 11), в том числе без измерения реактантов острой фазы, например, ремиссия КИАЗ (NCT01061736) и HAQ-DI (оба исследования).

Безопасность

Профили безопасности были одинаковыми среди пациентов с низким, средним и высоким тертилями ИЛ-6 в каждом исследовании (табл. 12), а частота отдельных НЯ при приеме сарилумаба была сопоставима с профилем безопасности при блокаде ИЛ-6. Частота инфицирования и нейтропении была сходной для тертилей ИЛ-6 в каждой группе лечения (табл. 12). У пациентов с высоким тертилем ИЛ-6 частота инфицирования при приеме сарилумаба была сравнима с частотой инфицирования при приеме адалимумаба (34,8% против 31,5%).

Таблица 10. Сравнение наблюдаемой частоты ответов между исследованиями в тертиле с высоким ИЛ-6

конечная точка, неделя 24	Различие в частоте ответов по сравнению с компаратором, %	
	NCT01061736*	NCT02332590
ACR20	38,3	37,2
ACR50	31,8	41,1
ACR70	25,2	26,7
КИАЗ НАЗ	31,6	24,3
DAS28-СРБ НАЗ	44,5	45,7
DAS28-СРБ ремиссия	28,6	33,3
HAQ-DI Улучшение $\geq 0,22$	21,7	33,3

*Сарилумаб 200 мг один раз в 2 недели+МТХ по сравнению с плацебо+МТХ ACR20/50/70, пациенты, достигшие улучшения $\geq 20/50/70\%$ в соответствии с критериями Американской коллегии ревматоло-

гов; КИАЗ, Клинический индекс активности заболевания; СРБ, С-реактивный белок; DAS28, индекс активности заболевания по 28 суставам; СОЭ, скорость оседания эритроцитов; HAQ-DI, оценка состояния здоровья - индекс инвалидности; ИЛ-6, интерлейкин-6; НАЗ, низкая активность заболевания.

Таблица 11. Сравнение отношений шансов по биомаркеру:
высокий уровень ИЛ-6 по сравнению с высоким уровнем СРБ

NCST01061736: Конечные точки на 52 неделе	Все (популяция биомаркеров)	Высокий ИЛ-6 (медиана, 61 пг/мл)	Высокий СРБ (медиана, 36,9 мг/л)
mTSS прогрессия, среднее (СО)	2,8 (7,7)	4,7 (9,8)	3,8 (9,3)
Плацебо+MTX	0,3 (4,6)	0,8 (4,5)	1,3 (4,7)
Сарилумаб 200 мг+MTX			
NCST01061736: Конечные точки на 52 неделе	Отношение шансов (95% ДИ)[†] Сарилумаб 200 мг+MTX по сравнению с плацебо+MTX		
	Все (популяция биомаркеров)	Высокий ИЛ-6 (медиана, 61 пг/мл)	Высокий СРБ (медиана, 37 мг/л)
ACR20	3,1 (от 2,3 до 4,1)	4,9 (от 2,8 до 8,3)*	3,8 (от 2,3 до 6,5)
ACR50	3,4 (от 2,4 до 4,7)	6,4 (от 3,5 до 11,8)*	4,6 (от 2,5 до 8,3)
ACR70	3,7 (от 2,4 до 5,5)	7,3 (от 3,3 до 16,3)*	5,5 (от 2,6 до 11,5)*
DAS28-СРБ ремиссия	5,5 (от 3,7 до 8,3)	39,3 (от 9,4 до 163,9)*	16,3 (от 6,0 до 44,2)*
КИАЗ ремиссия	4,4 (от 2,6 до 7,5)	42,4 (от 4,7 до 383,3)*	19,3 (от 4,3 до 86,2)*
NCST02332590: Конечные точки на 24 неделе	Отношение шансов (95% ДИ)[†] сарилумаб по сравнению с адалимумабом		
	Все (популяция биомаркеров)	Высокий ИЛ-6 (медиана, 65 пг/мл)	Высокий СРБ (медиана, 38 мг/л)
ACR20	2,0 (от 1,2 до 3,2)	6,6 (от 2,3 до 18,6)*	3,7 (от 1,5 до 8,9)*
ACR50	2,4 (от 1,5 до 3,8)	5,5 (от 2,3 до 13,2)*	3,5 (от 1,5 до 7,9)
ACR70	2,4 (от 1,3 до 4,5)	10,5 (от 2,3 до 48,4)*	4,4 (от 1,3 до 14,1)
DAS28-СРБ ремиссия	3,5 (от 2,0 до 6,3)	18,4 (от 3,8 до 90,0)*	7,6 (от 2,0 до 28,5)
КИАЗ НАЗ	2,3 (от 1,4 до 3,7)	3,6 (от 1,4 до 9,0)	2,8 (от 1,1 до 7,0)
HAQ-DI улучшение ≥0,22	2,0 (от 1,2 до 3,2)	5,0 (от 1,9 до 13,2)*	2,8 (от 1,2 до 6,5)

*Номинальный $p < 0,05$ для зависимости эффекта лечения от тертиля ИЛ-6/СРБ (высокий по сравнению с низким) (логистическая регрессия при лечении, факторами рандомизации стратификации исследования - область для NCST01061736 и NCST02332590, предварительное биологическое использование для NCST01061736 - тертиль ИЛ-6/СРБ при исходном уровне и зависимость эффекта лечения от тертиля ИЛ-6/СРБ при исходном уровне в качестве фиксированных эффектов).

[†]Отношение шансов Мантеля-Хенселя, стратифицированное способом факторов рандомизации стратификации исследования.

ACR20/50/70, пациенты, достигшие улучшения $\geq 20/50/70\%$ в соответствии с критериями Американской коллегии ревматологов; КИАЗ, Клинический индекс активности заболевания; ДИ, доверительный интервал; СРБ, С-реактивный белок; DAS28, индекс активности заболевания по 28 суставам; СОЭ, скорость оседания эритроцитов;

HAQ-DI, оценка состояния здоровья - индекс инвалидности; ИЛ-6, интерлейкин-6; НАЗ, низкая активность заболевания; MTX, метотрексат.

Таблица 12. Сводные данные нежелательных явлений НЯ, возникших в результате лечения, в соответствии с исходным тертилем ИЛ-6

NCT01061736 (все группы+MTX)									
НЯ, n (%)	Низкий ИЛ-6			Средний ИЛ-6			Высокий ИЛ-6		
	Плацебо (n=143)	Сарилумаб 150 мг (n=126)	Сарилумаб 200 мг (n=128)	Плацебо (n=122)	Сарилумаб 150 мг (n=129)	Сарилумаб 200 мг (n=147)	Плацебо (n=131)	Сарилумаб 150 мг (n=146)	Сарилумаб 200 мг (n=121)
Любое НЯВЛ	87 (60,8)	92 (73,0)	101 (78,9)	74 (60,7)	98 (76,0)	117 (79,6)	84 (64,1)	110 (75,3)	94 (77,7)
Ифекции инвазии*	44 (30,8)	58 (46,0)	46 (35,9)	44 (36,1)	48 (37,2)	62 (42,2)	39 (29,8)	62 (42,5)	51 (42,1)
Нейтропения†	1 (0,7)	10 (7,9)	16 (12,5)	0	10 (7,8)	20 (13,6)	0	17 (11,6)	20 (16,5)
Любое серьезное НЯВЛ	10 (7,0)	9 (7,1)	14 (10,9)	5 (4,1)	19 (14,7)	19 (12,9)	6 (4,6)	9 (6,2)	12 (9,9)
Любое НЯВЛ, приведшее к смерти	0	1 (0,8)	1 (0,8)	0	1 (0,8)	0	2 (1,5)	0	0
Любые НЯВЛ, ведущие к окончательному прекращению лечения	5 (3,5)	13 (10,3)	17 (13,3)	6 (4,9)	22 (17,1)	21 (14,3)	9 (6,9)	16 (11,0)	16 (13,2)
NCT02332590									
НЯ, n (%)	Низкий ИЛ-6		Средний ИЛ-6		Высокий ИЛ-6				
	Адалимумаб 40 мг (n=45)	Сарилумаб 200 мг (n=55)	Адалимумаб 40 мг (n=53)	Сарилумаб 200 мг (n=47)	Адалимумаб 40 мг (n=54)	Сарилумаб 200 мг (n=46)			
Любое НЯВЛ	31 (68,9)	33 (60,0)	30 (56,6)	30 (63,8)	35 (64,8)	33 (71,7)			
Ифекции инвазии *	15 (33,3)	12 (21,8)	10 (18,9)	13 (27,7)	17 (31,5)	16 (34,8)			
Нейтропения †	1 (2,2)	9 (16,4)	0	3 (6,4)	0	10 (21,7)			
Любое серьезное НЯВЛ	3 (6,7)	2 (3,6)	1 (1,9)	3 (6,4)	5 (9,3)	1 (2,2)			
Любое НЯВЛ, приведшее к смерти	0	0	0	1 (2,1)	0	0			
Любые НЯВЛ, ведущие к окончательному прекращению лечения	6 (13,3)	2 (3,6)	2 (3,8)	4 (8,5)	4 (7,4)	2 (4,3)			

В обоих исследованиях дозы сарилумаба вводили каждые 2 недели. В NCT02332590 адалимумаб вводили каждые 2 недели. В NCT01061736 все пациенты получали фоновый метотрексат.

*MedDRA класс систем и органов.

†MedDRA предпочтительный термин.

НЯ, нежелательное явление; ИЛ-6, интерлейкин-6; MedDRA, Словарь медицинской нормативно-правовой лексики (версия 16,0 для NCT01061736 и 18,1 для NCT02332590); MTX, метотрексат; Серьезное НЯВЛ, серьезное нежелательное явление, возникшее в ходе лечения; НЯВЛ, нежелательное явление, возникшее в ходе лечения.

Заключение

Данный апостериорный анализ 1493 пациентов, страдающих РА, с непереносимостью/НО MTX продемонстрировал, что пациенты с наивысшими исходными уровнями ИЛ-6 имели умеренно повышенную активность заболевания на исходном уровне, но значительно большее исходное повреждение суставов по сравнению с пациентами в пределах диапазона нормального уровня ИЛ-6.

Пациенты с высокими уровнями ИЛ-6 имели больший ответ на сарилумаб по сравнению с плацебо с MTX или адалимумаб. Разница эффективности сарилумаба и компараторов (плацебо с MTX или адалимумаб) у пациентов с РА, имеющими высокий исходный уровень ИЛ-6, были сопоставимы между исследованиями по нескольким конечным точкам. Следует отметить, что большие ОШ были обусловлены низким уровнем ответа у пациентов с высокими уровнями ИЛ-6, получавших препараты сравнения. Пациенты с высокими уровнями ИЛ-6 с большей вероятностью достигали ответа ACR, DAS28-CPB или ремиссии КИАЗ, и улучшения HAQ-DI при применении сарилумаба по сравнению с плацебо, и более вероятно достигали ремиссии DAS28-COЭ или DAS28-CPB, и ответов ACR по сравнению с адалимумабом.

Исследования концентраций циркулирующего ИЛ-6 у пациентов с РА, получавших лечение тоци-

лизумабом, показали противоречивые результаты: некоторые исследования обнаружили, что ответы на лечение улучшились у пациентов с низким уровнем ИЛ-6 (Nishina N KY, et al., (2017) *Arthritis Rheumatology*, 69 (S10); Shimamoto K et al., (2013) *J Rheumatol*, 40 (7): 1074-81), в то время как другие определили, что лучшие ответы на лечение были у пациентов с высоким уровнем ИЛ-6 (Wang J et al., (2013) *BMJ Open*, 3 (8): e003199; Diaz-Tome C et al., (2018) *Semin Arthritis Rheum*, 47 (6): 757-64; Uno K et al., (2015) *PLoS One*, 10 (7): e0132055). В комплексном исследовании, проведенном Wang et al., (*BMJ Open*, (2013) 3 (8): e003199), оценивалось влияние тоцилизумаба на изменение DAS28-СОЭ для каждого трехкратного увеличения исходного уровня ИЛ-6. Данный анализ не проводил прямое сравнение пациентов с наивысшими уровнями ИЛ-6 с пациентами с самыми низкими уровнями ИЛ-6. Непонятно, почему исходный уровень ИЛ-6 не предсказывал значимое изменение DAS28-СОЭ; одна причина состоит в том, что анализ объединял две дозы тоцилизумаба (4 и 8 мг/кг) с разными профилями эффективности. Для представленного в данном документе анализа тертили использовали для сравнения эффективности у пациентов с нормальными уровнями ИЛ-6 (низкий тертиль) и пациентов с исходными уровнями ИЛ-6 больше 3 ВПН (высокий тертиль). В настоящее время не существует установленных пороговых значений ИЛ-6, ни в клинических испытаниях, ни в реальной практике.

Представленные в данном документе данные продемонстрировали, что скорее высокий, чем низкий исходный уровень ИЛ-6 имел прогностическую ценность для дифференциации ответа на сарилумаб по сравнению с препаратами сравнения. В обоих исследованиях исходный ИЛ-6 лучше предсказывал исход, чем исходный СРБ, включая рентгенографическое прогрессирование заболевания и конечные точки без измерения реактантов острой фазы, такие как ремиссия КИАЗ и HAQ-DI. Это заслуживает внимания, потому что, хотя повышенные уровни СРБ были критерием включения в обоих исследованиях, сам по себе СРБ не различал быструю и медленную скорости прогрессирования заболевания.

Пример 7. Высокий исходный уровень ИЛ-6 в сыворотке предсказывает повышенный ответ для результатов, сообщаемых пациентами, на лечение сарилумабом среди пациентов с ревматоидным артритом с неадекватным ответом на метотрексат

Актуальность

ИЛ-6 является ключевым цитокином в патогенезе ревматоидного артрита (РА), и его содержание повышено в сыворотке и синовиальной жидкости пациентов с РА. Однако, влияние исходных уровней ИЛ-6 на результаты, сообщаемые пациентами (РЛОП), не исследовалось в клинических испытаниях, оценивающих блокаду ИЛ-6. Сарилумаб, человеческое моноклональное антитело, нацеленное на рецептор ИЛ-6 альфа, плюс МТХ, значительно улучшили клинические результаты и результаты, сообщаемые пациентами, по сравнению с одним МТХ среди неадекватных ответчиков (НО) на МТХ в рандомизированном контролируемом клиническом исследовании MOBILITY (NCT01061736). Этот апостериорный анализ оценил, могут ли исходные уровни ИЛ-6 прогнозировать более значительные улучшения в РЛОП при приеме сарилумаба с МТХ по сравнению с МТХ.

Способы

1193 пациента из 1197 в популяции пациентов с назначенным лечением, с активным РА умеренно-тяжелой степени, получавших МТХ с плацебо или сарилумаб (150 или 200 мг подкожно каждые 2 недели) с МТХ, с исходными значениями ИЛ-6, были включены. Сывороточный ИЛ-6 измеряли с помощью иммуноанализа (Quantikine ИЛ-6). Пациенты были сгруппированы по тертилям в соответствии с исходными уровнями ИЛ-6 (высокий, средний и низкий, см. табл. 13). РЛОП измеряли на исходном уровне и после лечения (недели [W] 24 и 52): визуальная аналоговая шкала боли (ВАШ), индекс физического (ФК) и психического компонента (ПК) SF-36, FACIT-Утомляемость (FACIT-F) и ВАШ сна. Линейная регрессия изменений от исходного уровня в РСР была выполнена с использованием тертиля ИЛ-6, лечения, предшествующего биологического использования и диапазона в качестве факторов стратификации, а также зависимости исходного тертиля ИЛ-6 от лечения (с плацебо и низким тертилем ИЛ-6 в качестве эталонов) в качестве фиксированных эффектов для оценки прогнозируемости уровней ИЛ-6. Р-значения взаимодействия для каждой группы сарилумаба были предоставлены с использованием плацебо и низкого тертиля в качестве эталонов. Парные сравнения улучшений по РСР между группами лечения также проводились в каждом тертиле; были рассчитаны различия средних значений методом наименьших квадратов по сравнению с плацебо и 95% доверительные интервалы.

Результаты

На исходном уровне пациенты с высоким тертилем ИЛ-6 имели более высокую активность заболевания, более выраженные рентгенографические структурные повреждения, повышенные уровни СРБ и более низкие РЛОП (ВАШ боли, SF36-ФК и ВАШ сна; данные не показаны) по сравнению с пациентами с более низкими уровнями ИЛ-6 ($P < 0,05$) и, как правило, сообщаемыми о более значительном улучшении РЛОП при лечении сарилумабом по сравнению с плацебо (таблица). Существенные различия (значения взаимодействия $P < 0,005$) между высокими и низкими тертилями были очевидны в отношении боли по ВАШ (неделя 52) и SF-36 ФК (неделя 24 и неделя 52) при дозе 200 мг; SF-36 ПК при дозах как 150 мг, так и 200 мг (неделя 52) и индекса FACIT-F как при 150 мг, так и при 200 мг (неделя 24 и неделя 52). Частота возникновения нежелательных явлений, возникающих при лечении, была одинаковой во всех

группах ИЛ-6.

Заключение

Среди пациентов с РА МТХ-НО высокие исходные уровни ИЛ-6 предсказывают более значительное улучшение РСП при лечении сарилумабом по сравнению с плацебо, чем у пациентов с низкими уровнями. Эти результаты подтверждают предыдущий анализ, который показал, что по клиническим и рентгенографическим конечным точкам пациенты с повышенным исходным уровнем ИЛ-6 сообщали о более выраженных ответах на сарилумаб по сравнению с МТХ или адалимумабом, чем пациенты без повышенного уровня ИЛ-6.

Таблица 13. Влияние ИЛ-6 на исходном уровне на различия в улучшении среднего квадратичного РЛОП для сарилумаба по сравнению с плацебо у пациентов с РА и НО на МТХ

Расчетная разница (95% ДИ) среднего изменения методом наименьших квадратов от исходного уровня по сравнению с плацебо	Сарилумаб 150 мг			Сарилумаб 200 мг		
	Низкий 5,0 (1,6- 9,6) пг/мл (n=126)	Средний 17,3 (9,8- 30,7) пг/мл (n=129)	Высокий 61,0 (31,2- 648,7) пг/мл (n=146)	Низкий 5,0 (1,6- 9,6) пг/мл (n=128)	Средний 17,3 (9,8- 30,7) пг/мл (n=147)	Высокий 61,0 (31,2- 648,7) пг/мл (n=121)
Боль ВАШ: Неделя 24	-5,5 (- 11,6; 0,6)	-15,1 (- 22,6; - 7,5)*	-9,5 (-16,3 ; -2,8)	-9,1 (- 15,2; -3,1)	-13,4 (- 20,8; - 6,1)	-15,7 (- 22,7; -8,7)
Неделя 52	-3,9 (- 10,7; 2,8)	-12,5 (- 20,5; -4,5)	-12,3 (- 19,9; -4,7)	-4,4 (- 11,1; 2,3)	-11,7 (- 19,7; - 3,8)	-15,7 (- 23,6; -7,9)*
SF-36 ФК: Неделя 24	1,8 (-0,1; 3,6)	2,5 (0,2; 4,8)	4,7 (2,4; 6,9)	1,9 (0,1; 3,7)	3,1 (0,8; 5,4)	5,1 (2,7; 7,4)*
Неделя 52	2,3 (0,0; 4,6)	1,8 (-0,8; 4,4)	5,4 (2,9; 8,0)	1,3 (-1,0; 3,5)	2,3 (-0,3; 4,9)	6,7 (4,2; 9,3)**
SF-36 ПК: Неделя 24	2,1 (-0,6; 4,7)	1,7 (-1,1; 4,5)	1,2 (-1,4; 3,8)	3,9 (1,4; 6,5)	3,5 (0,8; 6,3)	5,1 (2,4; 7,7)
Неделя 52	-1,0 (-4,1; 2,0)	0,5 (-2,4; 3,4)	5,3 (2,1; 8,5)**	1,5 (-1,5; 4,4)	1,2 (-1,7; 4,2)	7,1 (3,9; 10,4)*
ФАСИТ- утомляемость: Неделя 24	0,6 (-1,4; 2,7)	3,1 (0,7; 5,5)	4,3 (2,0 ; 6,6)*	1,7 (-0,4 ; 3,7)	3,3 (0,9 ; 5,6)	5,2 (2,8; 7,5)*
Неделя 52	0,2 (-2,4; 2,8)	2,0 (-0,6; 4,6)	5,2 (2,7; 7,8)**	-0,3 (-2,9; 2,3)	2,2 (-0,4; 4,8)	7,3 (4,8; 9,9)**
Сон ВАШ: Неделя 24	-4,2 (- 10,6; 2,2)	-6,1 (- 13,7; 1,5)	-8,6 (-15,8; -1,4)	-3,3 (-9,6; 3,1)	-3,3 (- 10,7; 4,1)	-12,0 (- 19,4; -4,5)
Неделя 52	0,5 (-7,0; 7,9)	-5,9 (- 14,0; 2,2)	-9,3 (-16,9; -1,6)	-2,1 (-9,5; 5,3)	-3,4 (- 11,5; 4,7)	-9,7 (-17,7; -1,8)

Сноска: * и ** обозначают значительную разницу (значение взаимодействия $P < 0,05$ и $P < 0,01$, используя плацебо и низкий уровень ИЛ-6 в качестве эталонов) между группой с высоким или средним уровнем ИЛ-6 и группой с низким уровнем ИЛ-6 в улучшении РЛОП разницы между группой лечения и группой плацебо. Средние различия методом наименьших квадратов и 95% доверительные интервалы рассчитываются внутри каждой группы ИЛ-6. Низкие, средние или высокие уровни ИЛ-6 представлены как медиана и варьируются по группам.

Пример 8. Влияние сарилумаба на гликозилированный гемоглобин у пациентов с ревматоидным артритом и диабетом

Сарилумаб, человеческое mAb, блокирующее ИЛ-6R α , одобрен для взрослых пациентов с умеренным и тяжелым активным РА. Диабет 2 типа является частым сопутствующим заболеванием у пациентов с РА, а повышенный уровень ИЛ-6 может быть фактором риска. В данном апостериорном анализе изучалось влияние сарилумаба на гликозилированный гемоглобин (HbA1c) и глюкозу натощак.

TARGET (NCT01709578) представляло собой 24-недельное испытание сарилумаба 150/200 мг один раз в 2 недели по сравнению с плацебо (все с осБМАРП) у пациентов с неадекватным ответом/непереносимостью ФНОi (НО/НП); 78/546 (14,3%) пациентов страдали сахарным диабетом (исходный уровень глюкозы натощак больше или равно 7 ммоль/л или исходный уровень HbA1c больше или равно 6,5%). MONARCH (NCT02332590) представляло собой 24-недельное исследование монотерапии сарилумабом 200 мг один раз в 2 недели по сравнению с адалимумабом 40 мг один раз в 2 недели в груп-

пе МТХ-НО/НП, у пациентов, ранее не получавших ББМАРП; 28/369 (7,6%) пациентов страдали сахарным диабетом.

На 24-й неделе среди пациентов с РА и диабетом среднее изменение HbA1c, рассчитанное методом наименьших квадратов (МНК), от исходного уровня составило -0,33%/-0,6% для сарилумаба 150/200 мг один раз в 2 недели по сравнению с +0,18% для плацебо в комбинированном исследовании и -0,43% против -0,02 для сарилумаба 200 мг один раз в 2 недели по сравнению с монотерапией адалимумабом 40 мг один раз в 2 недели. Не наблюдалось взаимосвязи между изменением уровня HbA1c и применением кортикостероидов, а также изменения HbA1c не коррелировали с изменениями СРБ, DAS28-СРБ или гемоглобина. Пациенты, получавшие лечение сарилумабом с исходным уровнем ИЛ-6 больше 37,5 пг/мл (больше 3xВПН), имели большее снижение HbA1c, по сравнению с пациентами с исходным уровнем ИЛ-6 меньше или равно 37,5 пг/мл (изменение по МНК, -0,27 против -0,11). Профиль безопасности сарилумаба был одинаковым у пациентов с диабетическим и недиабетическим РА.

У пациентов с РА и диабетом, получавших лечение сарилумабом, наблюдалось большее улучшение HbA1c, чем у получавших лечение адалимумабом или плацебо. При монотерапии различия между сарилумабом и адалимумабом были более выраженными у пациентов с более высокими исходными уровнями ИЛ-6.

Пример 9. Высокие уровни интерлейкина-6 (ИЛ-6) у пациентов с ревматоидным артритом связаны с большими улучшениями по результатам, сообщаемым пациентами, для сарилумаба по сравнению с адалимумабом

Введение

Повышенные уровни цитокинов, включая интерлейкин-6 (ИЛ-6), отражают воспаление (Burska A et al., *Mediators Inflamm*, 2014; 2014: 545493) и связаны с активностью заболевания и потенциальными терапевтическими ответами у пациентов с ревматоидным артритом (РА). (Fabre S et al., *Clin Exp Immunol*, 2009; 155: 395-402).

ИЛ-6 вызывает утомляемость, боль и депрессию при РА (Fabre S. et al., *Clin Exp Immunol*, 2009; 155: 395-402), но формальная связь с качеством жизни, обусловленным состоянием здоровья (HRQoL), не исследовалась.

Сарилумаб, полностью человеческое моноклональное антитело, направленное против антагониста рецептора ИЛ-6, одобрено для лечения умеренного и тяжелого активного РА.

На 3 фазе рандомизированного контролируемого исследования MONARCH (NCT01061736) сравнивали эффективность и безопасность подкожной (п/к) монотерапии сарилумабом 200 мг один раз в 2 недели (Q2W) и монотерапии адалимумабом 40 мг п/к 1 один раз в 2 недели у пациентов с РА, которым не следует продолжать лечение метотрексатом из-за непереносимости или неадекватных ответов. Более значительное снижение активности заболевания и улучшение клинических признаков РА, и улучшение физических функций были продемонстрированы при использовании сарилумаба по сравнению с адалимумабом (Burmester GR et al., *Ann Rheum Dis*, 2017; 76: 840-847). Кроме того, монотерапия сарилумабом по сравнению с монотерапией адалимумабом привела к большему улучшению по нескольким конечным точкам HRQoL (Strand V et al., *Arthritis Res Ther*, 2018; 20: 129).

Лучшее понимание связи между уровнями ИЛ-6 и конечными точками HRQoL необходимо для оценки ИЛ-6 в качестве биомаркера для принятия клинических решений при РА, учитывая, что существует несколько одобренных терапевтических препаратов для лечения РА, которые блокируют передачу сигналов ИЛ-6.

Цель

Оценка с помощью апостериорного анализа эффективности исходных уровней ИЛ-6 в дифференциальном прогнозировании улучшения конечных точек HRQoL при применении сарилумаба по сравнению с адалимумабом в клиническом исследовании MONARCH.

Способы

Уровни ИЛ-6 в сыворотке крови измеряли с использованием валидированного ELISA на исходном уровне у 300/369 пациентов из группы с назначенным лечением (ПТ), которые согласились на анализ биомаркеров.

Пациенты были разделены на тертили (высокий, средний и низкий) на основании уровней ИЛ-6.

Исходный уровень и изменение от исходного уровня (ИИУ) на 24 неделе были получены для каждого тертила ИЛ-6 для следующих конечных точек HRQoL:

краткая форма-36 (SF-36) сводные показатели физических и психических компонентов (ФК, ПК); компоненты опросника SF-36: физическое функционирование (ФФ), ролевое физическое (РФ), телесная боль (ТБ), общее состояние здоровья (ОСЗ), жизнеспособность (ЖС), социальное функционирование (СФ), ролево-эмоциональное (РЭ), психическое здоровье (ПЗ); функциональная оценка терапии хронических заболеваний (FACIT); утомляемость и продолжительность утренней скованности по Визуальной аналоговой шкале (ВАШ).

Способность уровней ИЛ-6 прогнозировать улучшения показателей HRQoL была протестирована с использованием линейной модели фиксированного воздействия на ИОИ (изменение относительно исходных значений) в конечных точках HRQoL; показатели: лечение, факторы рандомизации стратификации исследо-

вания (интервал), РЛОП на исходном уровне, тертиль ИЛ-6 на исходном уровне и зависимость эффекта лечения от тертиля ИЛ-6 на исходном уровне были определены в качестве переменных фиксированных эффектов. Показатель зависимости эффекта лечения от тертиля ИЛ-6 на исходном уровне специфически оценивал инкрементальную эффективность лечения (т.е. было ли значительно более высокое изменение в баллах РСП (результаты, сообщаемые пациентами)) для пациентов, получавших лечение сарилумабом по сравнению с адалимумабом в группах с высоким или средним тертилем ИЛ-6, соответственно, по сравнению с группой с низким тертилем ИЛ-6. Р-значения для эффекта взаимодействия рассчитывали с использованием низкого тертиля в качестве эталона.

Чтобы оценить частоту ответа на минимальные клинически важные различия (МКВР), была проведена логистическая регрессия ответа (МКВР на одном и том же пациенте), лечения, факторов рандомизации стратификации исследования, тертиля ИЛ-6 на исходном уровне и зависимости эффекта лечения от тертиля ИЛ-6 на исходном уровне в качестве фиксированных эффектов. Респонденты определялись как пациенты, сообщавшие об улучшении больше или равно МКВР на 24 неделе: 2,5 для ФК и ПК, 4,0 для FACIT, 10,0 для продолжительности утренней скованности. Парные сравнения были выполнены отдельно для каждого тертиля ИЛ-6, и была получена оценка Мантеля-Хенселя (стратифицированная по факторам рандомизации) отношения шансов (ОШ) и определены 95% ДИ.

Результаты

Пациенты с высокими исходными уровнями ИЛ-6 имели значительно худшие результаты по SF-36 ПК, СФ, РЭ, РФ и ТБ, а также по продолжительности утренней скованности, чем пациенты со средними или низкими уровнями ИЛ-6 (критерий Крускала-Уоллиса $p < 0,05$) (данные не показаны).

Значение параметра взаимодействия ρ , сравнивающего различия в улучшении РЛОП в высоких и низких тертилях ИЛ-6, было значимым для ФК по опроснику SF-36, показателя ФФ и продолжительности утренней скованности, что указывает на то, что для пациентов с высоким уровнем ИЛ-6 их улучшения в конечных точках HRQoL при лечении сарилумабом по сравнению с адалимумабом были значительно выше, чем у пациентов с низкими уровнями ИЛ-6 в:

SF-36 ФК (среднее МНК различий: 5,57, 95% ДИ [2,85, 8,28] по сравнению с 0,87 [-1,91, 3,66]), (фиг. 18А) и

продолжительность утренней скованности, (-19,93 [-30,30, -9,56] по сравнению с 1,21 [-8,17, 10,60]) (фиг. 18В).

Хотя значения взаимодействия ρ не были значительными, для сарилумаба по сравнению с адалимумабом наблюдались значительные различия ($p < 0,05$) для РФ, ТБ, ЖС и СФ при высоком тертиле ИЛ-6, но не при низком или среднем тертилях ИЛ-6 (фиг. 19). Также значительное различие ($p < 0,05$) наблюдалось для сарилумаба по сравнению с адалимумабом при высоком тертиле ИЛ-6 только для FACIT-Утомляемости: (4,86 [1,06; 8,65] против 1,21 [-2,59; 5,02]) (фиг. 18С).

Существенное взаимодействие также наблюдалось только для ответа ФК МКВР с отношением шансов (ОШ) в высоком ИЛ-6 = (6,31 [2,37; 16,81]) по сравнению с низким ИЛ-6 (0,97 [0,43; 2,16]), что указывает на то, что для пациентов с высоким уровнем ИЛ-6 их шансы достижения МКВР в ФК с сарилумабом по сравнению с адалимумабом были значительно выше, чем у пациентов с низким уровнем ИЛ-6 (данные не показаны).

Заключение

Оценка ассоциации биомаркера ИЛ-6 с конечными точками HRQoL показывает, что пациенты с РА с высокими уровнями ИЛ-6 сообщают о худшем HRQoL на исходном уровне по сравнению с пациентами со средним или низким уровнями ИЛ-6.

Разница в лечебном эффекте от сарилумаба по сравнению с адалимумабом была статистически выше для пациентов с высоким ИЛ-6 по сравнению с пациентами с низким ИЛ-6 для ФК, для компонента ФФ и продолжительности утренней скованности.

Для ФК результаты были подтверждены анализом частоты ответов на МКВР между тертилями.

Включение путем ссылки

Содержание всех ссылок, патентов, заявок на патенты, находящихся на рассмотрении и опубликованных патентов, цитируемых в данной заявке, явным образом включено в данный документ посредством ссылки.

Эквиваленты

Специалисты в данной области техники поймут или смогут установить, используя не более чем рутинное экспериментирование, многие эквиваленты конкретных вариантов воплощения изобретения, описанные в данном документе. Предполагается, что такие эквиваленты охватываются следующей формулой изобретения.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Способ лечения субъекта, страдающего ревматоидным артритом (РА), включающий определение уровня интерлейкина 6 (ИЛ-6) в образце(ах) сыворотки, полученном(ых) от субъекта, и введение указанному субъекту терапевтически эффективного количества человеческого антитела

против рецептора интерлейкина 6 (ИЛ-6Р) или его антигенсвязывающего фрагмента, если уровень ИЛ-6 в указанном образце(ах) определен как высокий уровень ИЛ-6,

при этом высокий уровень ИЛ-6 примерно в 3 раза или больше превышает верхний предел нормы ($\geq 3 \times \text{ВПН}$),

при этом антитело против ИЛ-6Р или его антигенсвязывающий фрагмент содержит три последовательности определяющей комплементарности области тяжелой цепи (HCDR), HCDR1, HCDR2 и HCDR3, содержащие SEQ ID NO: 21, 23, 25 соответственно, и три последовательности определяющей комплементарности области легкой цепи (LCDR), LCDR1, LCDR2 и LCDR3, содержащие SEQ ID NO: 29, 31, 33 соответственно, и

при этом терапевтически эффективное количество человеческого антитела против рецептора интерлейкина 6 (ИЛ-6Р) или его антигенсвязывающего фрагмента вводят субъекту в дозе примерно 200 мг примерно один раз в две недели (q2w), тем самым осуществляя лечение субъекта.

2. Способ лечения субъекта, страдающего ревматоидным артритом с высоким уровнем интерлейкина 6 (высокий ИЛ-6РА), включающий

выбор субъекта с высоким уровнем ИЛ-6РА,

при этом субъект с высоким уровнем ИЛ-6РА имеет высокий уровень ИЛ-6 в сыворотке, который примерно в 3 раза или больше превышает верхний предел нормы ($\geq 3 \times \text{ВПН}$), и

введение указанному субъекту терапевтически эффективного количества человеческого антитела против рецептора интерлейкина 6 (ИЛ-6Р) или его антигенсвязывающего фрагмента,

при этом антитело против ИЛ-6Р или его антигенсвязывающий фрагмент содержит три последовательности определяющей комплементарности области тяжелой цепи (HCDR), HCDR1, HCDR2 и HCDR3, содержащие SEQ ID NO: 21, 23, 25, соответственно, и три последовательности определяющей комплементарности области легкой цепи (LCDR), LCDR1, LCDR2 и LCDR3, содержащие SEQ ID NO: 29, 31, 33, соответственно, и

при этом терапевтически эффективное количество человеческого антитела против рецептора интерлейкина 6 (ИЛ-6Р) или его антигенсвязывающего фрагмента вводят субъекту в дозе примерно 200 мг примерно один раз в две недели (q2w), тем самым осуществляя лечение субъекта.

3. Способ подавления повреждения суставов у субъекта, включающий

выбор не получавшего ранее лечения субъекта, страдающего ревматоидным артритом с высоким уровнем интерлейкина 6 (высокий ИЛ-6РА),

при этом субъект с высоким уровнем ИЛ-6РА имеет высокий уровень ИЛ-6 в сыворотке, который примерно в 3 раза или больше превышает верхний предел нормы ($\geq 3 \times \text{ВПН}$), и

введение указанному субъекту терапевтически эффективного количества человеческого антитела против рецептора интерлейкина 6 (ИЛ-6Р) или его антигенсвязывающего фрагмента в качестве монотерапии,

при этом антитело против ИЛ-6Р или его антигенсвязывающий фрагмент содержит три последовательности определяющей комплементарности области тяжелой цепи (HCDR), HCDR1, HCDR2 и HCDR3, содержащие SEQ ID NO: 21, 23, 25 соответственно, и три последовательности определяющей комплементарности области легкой цепи (LCDR), LCDR1, LCDR2 и LCDR3, содержащие SEQ ID NO: 29, 31, 33 соответственно,

при этом терапевтически эффективное количество человеческого антитела против рецептора интерлейкина 6 (ИЛ-6Р) или его антигенсвязывающего фрагмента вводят субъекту в дозе примерно 200 мг примерно один раз в две недели (q2w), тем самым подавляя повреждение суставов у субъекта.

4. Способ лечения субъекта, страдающего ревматоидным артритом, включающий

выбор субъекта, ранее получавшего лечение адалимумабом или биоаналогом адалимумаба, имеющего или у которого выявлены высокие уровни ИЛ-6, и который демонстрировал недостаточный ответ на адалимумаб или биоаналог адалимумаба,

при этом высокий уровень ИЛ-6 примерно в 3 раза или больше превышает верхний предел нормы ($\geq 3 \times \text{ВПН}$),

прекращение лечения указанного субъекта адалимумабом и

введение для субъекта лечебного режима, включающего 200 мг один раз в две недели (q2w) сариумаба,

тем самым осуществляя лечение субъекта.

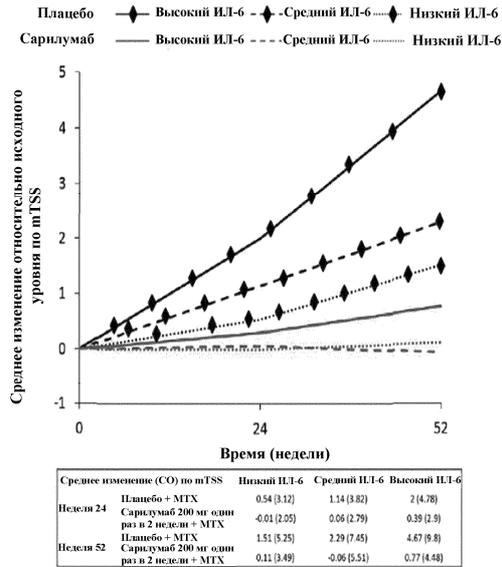
5. Способ по п.1 или 2, где субъект является субъектом с РА, ранее не получавшим лечения.

6. Способ по п.1 или 2, где субъект ранее получал лечение адалимумабом или биоаналогом адалимумаба, при этом субъект имеет или у него выявлены высокие уровни ИЛ-6 в сыворотке, и субъект демонстрировал недостаточный ответ на адалимумаб или биоаналог адалимумаба.

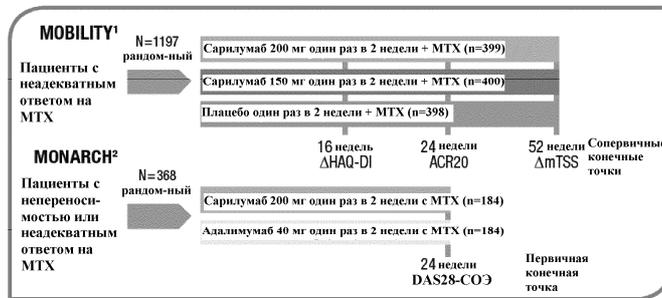
7. Способ по п.1 или 2, где субъекту ранее вводили одно или более терапевтических средств для лечения РА.

8. Способ по п.7, где указанное одно или более терапевтических средств для лечения РА представляют собой болезнь-модифицирующее антиревматическое лекарственное средство (БМАРП).

9. Способ по п.8, где указанное БМАРП представляет собой одно или более из обычных синтетических (ос) БМАРП.
10. Способ по п.9, где указанное осБМАРП представляет собой метотрексат (МТХ), лефлуномид или сульфасалазин.
11. Способ по п.10, где БМАРП представляет собой одно или более из биологических (б) БМАРП.
12. Способ по п.11, где указанное бБМАРП представляет собой один или более из ингибиторов фактора некроза опухоли (ФНО).
13. Способ по п.12, где указанный ингибитор ФНО представляет собой адалимумаб, цертолизумаб пегол, этанерцепт, голимумаб, инфликсимаб или их биоаналог.
14. Способ по п.13, где указанное бБМАРП представляет собой абатацепт, ритуксимаб, тоцилизумаб, клазакизумаб или сирукумаб или их биоаналог.
15. Способ по п.14, где БМАРП представляет собой одно или более целевых синтетических (цс) БМАРП.
16. Способ по п.15, где указанное цсБМАРП представляет собой ингибитор янус-киназы (Jak).
17. Способ по п.16, где указанный ингибитор Jak представляет собой тофацитиниб или барицитиниб.
18. Способ по п.17, где указанное одно или более терапевтических средств для лечения РА представляют собой глюкокортикоид.
19. Способ по любому из пп.1, 2 и 7-18, где субъект является субъектом с недостаточным ответом на БМАРП (БМАРП-НО).
20. Способ по любому из пп.1, 2 и 7-18, где субъект является субъектом с непереносимостью БМАРП.
21. Способ по любому из пп.1, 2, 7 и 12-14, где субъект является субъектом с недостаточным ответом на ингибитор ФНО.
22. Способ по любому из пп.1, 2, 7 и 12-14, где субъект является субъектом с непереносимостью ингибитора ФНО.
23. Способ по любому из пп.1-22, где уровень ИЛ-6 определяют с помощью анализа ИФА.
24. Способ по любому из пп.1-3 и 5-23, где антитело против ИЛ-6Р или его антигенсвязывающий фрагмент содержит HСVР, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 19, и LCVР, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 27.
25. Способ по любому из пп.1-3 и 5-23, где антитело против ИЛ-6Р или его антигенсвязывающий фрагмент представляет собой сарилумаб или его биоаналог.
26. Способ по любому из пп.1-25, где антитело против ИЛ-6Р или его антигенсвязывающий фрагмент вводят субъекту в фармацевтической композиции.
27. Способ по п.26, где указанная фармацевтическая композиция находится в предварительно заполненном шприце.
28. Способ по п.26 или 27, где фармацевтическая композиция содержит от 75 до 300 мг антитела или его антигенсвязывающего фрагмента и 45 мМ аргинина, 21 мМ гистидина, 0,2% мас./об. полисорбата-20, и 5% мас./об. сахарозы.
29. Способ по любому из пп.26-28, где фармацевтическую композицию вводят субъекту подкожно или внутривенно.
30. Способ по любому из пп.26-28, где фармацевтическую композицию вводят субъекту подкожно.
31. Способ по п.30, где указанное подкожное введение представляет собой самостоятельное введение.
32. Способ по любому из пп.1-31, где высокий уровень ИЛ-6РА, представляющий собой $\geq 3 \times \text{ВПН}$, является уровнем 30 пг/мл ИЛ-6 в сыворотке;
33. Набор для лечения ревматоидного артрита, содержащий диагностическое антитело против ИЛ-6; терапевтическое антитело против рецептора человеческого интерлейкина-6 (ИЛ-6Р) или его антигенсвязывающий фрагмент, содержащее три последовательности определяющей комплементарность области тяжелой цепи (HСDР), HСDР1, HСDР2 и HСDР3, содержащие SEQ ID NO: 21, 23, 25 соответственно, и три последовательности определяющей комплементарность области легкой цепи (LСDР), LСDР1, LСDР2 и LСDР3, содержащие SEQ ID NO: 29, 31, 33 соответственно; и письменные инструкции, предписывающие медицинскому работнику вводить дозу примерно 200 мг один раз в две недели (q2w) терапевтического антитела против ИЛ-6Р или его антигенсвязывающего фрагмента пациенту в качестве терапии первой линии, если у пациента обнаруживаются высокие уровни ИЛ-6 в сыворотке, которые в 3 раза или больше превышают верхний предел нормы ($\geq 3 \times \text{ВПН}$), как определено с помощью указанного диагностического антитела против ИЛ-6.



Фиг. 1



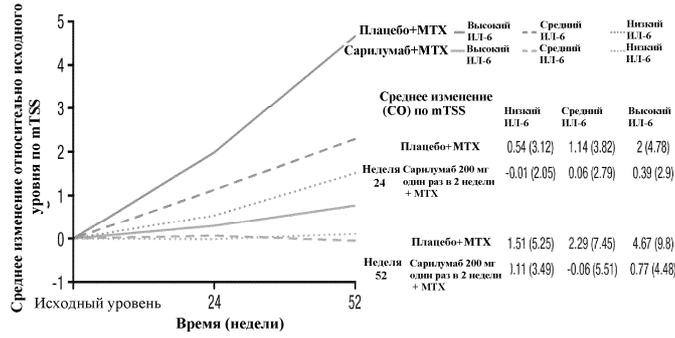
Фиг. 2

MOBILITY			
Исходный параметр, среднее (CO)	Тертья низких нсх. ур. ИЛ-6 (n=397)	Тертья средних нсх. ур. ИЛ-6 (n=398)	Тертья высоких нсх. ур. ИЛ-6 (n=398)
Сарилумаб 150 мг/200 мг + MTX/ПБО+ MTX, n	126/128/143	129/147/122	146/121/131
ИЛ-6, нг/мл, медиана [диапазон]	4.97 [1.6-9.6]	17.30 [9.8-30.7]	61.01 [31.2-648.7]
СРБ (мг/л)	10.5 (11.6)	18.3 (15.5)	36.4 (30.1)*
mTSS	40.8 (56.5)	49.8 (62.1)	58.7 (65.7)*
HAQ-DI	1.58 (0.61)	1.59 (0.64)	1.76 (0.65)*
DAS28- СРБ	5.60 (0.81)	5.91 (0.84)	6.34 (0.83)*
КНАЗ	38.31 (11.64)	40.09 (12.27)	43.01 (12.39)*
TJC	25.93 (14.02)	26.72 (14.15)	27.79 (14.14)
SJC	15.81 (9.07)	16.52 (9.28)	17.72 (9.52)*
MONARCH			
Адалимумаб/Сарилумаб, n	45/55	53/47	54/46
ИЛ-6, нг/мл, медиана [диапазон]	2.36 [1.6-7.1]	16.18 [7.2-39.5]	64.69 [39.6-692.3]
СРБ, мг/л (нормальный <2,87 мг/л)	5.62 (9.18)	15.24 (17.14)	41.51 (34.14)*
HAQ-DI	1.46 (0.57)	1.63 (0.58)	1.83 (0.57)*
DAS28- СРБ	5.50 (0.76)	6.00 (0.74)	6.54 (0.82)*
DAS28- с-оэ	6.54 (0.70)	6.78 (0.68)	7.12 (0.85)*
КНАЗ	40.60 (11.71)	42.85 (11.41)	45.98 (12.20)*
TJC	26.32 (13.07)	28.15 (13.97)	27.76 (13.94)
SJC	15.91 (10.14)	18.58 (10.01)	18.83 (10.74)*

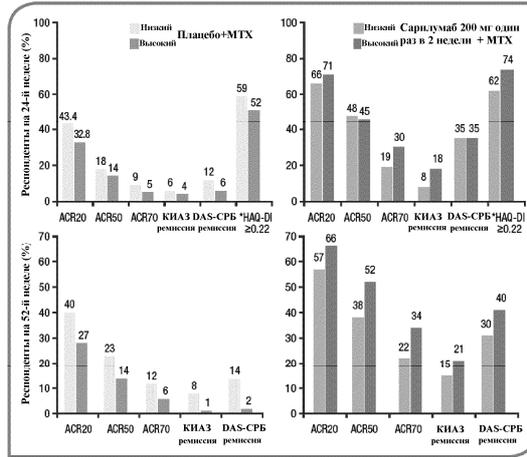
*p<0,05 (критерий Крускала-Уоллиса)

DAS28, индекс активности заболевания по 28 суставам; СРБ, скорость оседания эритроцитов; КНАЗ, низкая активность заболевания

Фиг. 3



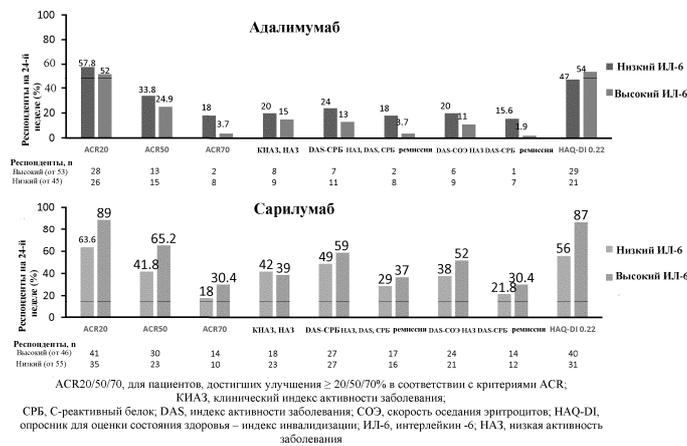
Фиг. 4



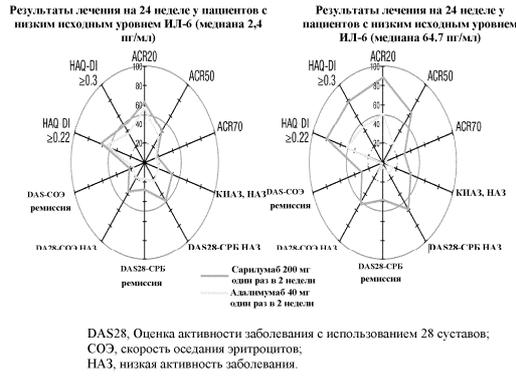
Фиг. 5

Сарилумаб 200 мг один раз в 2 недели/пацибо все+MTX), n	Высокий ИЛ-6 (N=398)	Средний ИЛ-6 (N=398)	Низкий ИЛ-6 (N=397)	p-значение взаимодействия (высокий по сравнению с низким ИЛ-6)
	121/131	147/122	128/143	
Отношение шансов (95% ДИ)[§] Сарилумаб 200 мг один раз в 2 недели + MTX по сравнению с плацебо один раз в 2 недели + MTX (неделя 52)				
mTSS прогрессия	0.3 (0.1, 0.4)	0.6 (0.4, 1.0)	0.7 (0.4, 1.1)	*
ACR20	4.9 (2.8, 8.3)	3.3 (1.9, 5.7)	2.0 (1.2, 3.2)	*
ACR50	6.4 (3.5, 11.8)	3.4 (1.9, 6.2)	2.0 (1.2, 3.4)	*
ACR70	7.3 (3.3, 16.3)	3.5 (1.7, 7.4)	1.9 (1.0, 3.8)	*
DAS28-СРБ <2,6	39.3 (9.4, 163.9)	4.4 (2.2, 8.9)	2.5 (1.4, 4.7)	*
KHAZ ≤ 2.8	42.4 (4.7, 383.3)	3.9 (1.6, 9.5)	1.8 (0.8, 4.0)	*
Улучшение ≥ 0.3 по HAQ-DI (16 недель)	3.1 (1.8, 5.2)	2.2 (1.3, 3.7)	1.1 (0.7, 1.8)	*

Фиг. 6



Фиг. 7



Фиг. 8

Сарилумаб/Адалимумаб, n	Высокий ИЛ-6 (N=100) 46/54	Средний ИЛ-6 (N=100) 47/53	Низкий ИЛ-6 (N=100) 55/45	P-значение взаимодействия (Высокий по сравнению с низким ИЛ-6)
Отношение шансов (95% ДИ) ^a Сарилумаб по сравнению с адалимумабом (неделя 24)				
ACR20	6.6 (2.3, 18.6)	1.2 (0.5, 3.0)	1.4 (0.6, 3.1)	*
ACR50	5.5 (2.3, 13.2)	1.5 (0.6, 3.5)	1.6 (0.7, 3.7)	*
ACR70	10.5 (2.3, 48.4)	1.7 (0.6, 4.6)	1.1 (0.4, 3.2)	*
DAS28-CO ₂ <2.6	33.9 (3.5, 328.7)	5.6 (1.6, 19.4)	1.5 (0.5, 4.4)	*
DAS28-CO ₂ <3.2	10.5 (3.5, 31.4)	5.1 (1.8, 14.1)	2.6 (1.0, 6.7)	
DAS28-CRB <2.6	18.5 (3.8, 90.0)	4.0 (1.5, 10.9)	2.0 (0.8, 5.3)	*
DAS28-CRB <3.2	9.2 (3.4, 24.8)	2.2 (1.0, 5.1)	3.2 (1.3, 7.6)	
KHAZ ≤ 10	3.6 (1.4, 9.0)	1.6 (0.7, 3.7)	3.1 (1.2, 7.7)	
Улучшение $\geq 0,3$ по HAQ-DI	4.5 (1.8, 10.9)	1.4 (0.6, 3.2)	1.4 (0.6, 3.2)	

Фиг. 9

MOBILITY: Конечные точки на 52 неделе	Отношение шансов (95% ДИ) сарилумаб 200 мг + MTX по сравнению с плацебо + MTX ^a		
	Все (популяция биомаркеров)	Высокий ИЛ-6 (медиана 61 нг/мл)	Высокий CRP (медиана 37 мг/л)
ACR20	3.1 (2.3, 4.1)	4.9 (2.8, 8.3)*	3.8 (2.3, 6.5)
ACR50	3.4 (2.4, 4.7)	6.4 (3.5, 11.8)*	4.6 (2.5, 8.3)
ACR70	3.7 (2.4, 5.5)	7.3 (3.3, 16.3)*	5.5 (2.6, 11.5)*
DAS28-CRB < 2.6	5.5 (3.7, 8.3)	39.3 (9.4, 163.9)*	16.3 (6.0, 44.2)*
KHAZ ≤ 2.8	4.4 (2.6, 7.5)	42.4 (4.7, 383.3)*	19.3 (4.3, 86.2)*

MONARCH: Конечные точки на 24 неделе	Отношение шансов (95% ДИ) сарилумаб по сравнению с адалимумабом ^b		
	Все (популяция биомаркеров)	Высокий ИЛ-6 (медианное значение 65 нг/мл)	Высокий CRP (медианное значение 38 мг/л)
ACR20	2.0 (1.2, 3.2)	6.6 (2.3, 18.6)*	3.7 (1.5, 8.9)*
ACR50	2.4 (1.5, 3.8)	5.5 (2.3, 13.2)*	3.5 (1.5, 8.0)
ACR70	2.4 (1.3, 4.5)	10.5 (2.3, 48.4)*	4.4 (1.3, 14.1)
DAS28-CRB < 2.6	3.5 (2.0, 6.3)	18.5 (3.8, 90.0)*	7.6 (2.0, 28.5)
KHAZ ≤ 10	2.3 (1.4, 3.7)	3.6 (1.4, 9.0)	2.8 (1.1, 7.0)
Улучшение $\geq 0,22$ по HAQ-DI	2.0 (1.2, 3.2)	5.0 (1.9, 13.2)*	2.8 (1.2, 6.5)

^aНоминальное p<0,05 для эффекта лечения в зависимости от ИЛ-6 тертила (высокого по сравнению с низким) (логистическая регрессия при лечении, исследование факторов рандомизированной стратификации [область MOBILITY и MONARCH, преимущественно биологическое использование для MOBILITY], ИЛ-6 тертиль при исходном уровне и взаимосвязь между ИЛ-6 тертилем при исходном уровне и лечением в качестве фиксированных эффектов).

^bОтношение шансов Мантл-Хенделя, стратифицированное путем исследования факторов рандомизированной стратификации

Фиг. 10А

Конечные точки на 52 неделе	ОШ (95% ДИ) Сарилумаб 200 мг + MTX по сравнению с плацебо + MTX**		
	Все (популяция биомаркеров)	Высокий ИЛ-6 (медиана 61 нг/л)	Высокий CRP (медиана 37 мг/л)
ACR20	3.0 (2.2, 4.1)	4.9 (2.8, 8.3)*	3.8 (2.2, 6.5)
ACR50	3.4 (2.4, 4.6)	6.4 (3.5, 11.8)*	4.6 (2.5, 8.3)
ACR70	3.7 (2.4, 5.5)	7.3 (3.3, 16.3)*	5.4 (2.6, 11.5)*
DAS-CRB ремиссия (<2.6)	5.5 (3.7, 8.3)	39.3 (9.4, 163.9)*	16.3 (6.0, 44.2)*
KHAZ ремиссия	4.4 (2.5, 7.4)	42.4 (4.7, 383.4)*	19.3 (4.3, 86.1)*
mTSS прогрессия Низкое ОШ = меньше прогрессирование	0.49 (0.4, 0.7)	0.26 (0.1, 0.4)*	0.39 (0.23, 0.67)
ОЭ прогрессирования	0.46 (0.3, 0.6)	0.26 (0.1, 0.4)*	0.42 (0.25, 0.7)

*Конечные точки со значительной величиной в результате эффекта лечения в ИЛ-6 тертиль при сравнении высокого и низкого значений (логистическая регрессия при лечении, исследование факторов рандомизированной стратификации [область MOBILITY и MONARCH, преимущественно биологическое использование для MOBILITY], ИЛ-6 тертиль при исходном уровне и взаимосвязь между ИЛ-6 тертилем при исходном уровне и лечением в качестве фиксированных эффектов). ОШ, выделенное жирным шрифтом, является значимым (p<0.05) по сравнению с плацебо + MTX.

**Оценка Мантл-Хенделя, стратифицированная по количеству предельных анти-ФНО и области ACR20/50/70, доли пациентов, достигших улучшения $\geq 20/50/70\%$ в соответствии с критериями ACR, CDAl, клинический индекс активности заболевания, CRP, С-реактивный белок; DAS - оценка активности заболевания; ES - оценка эрозий; IL-6, интерлейкин-6; mTSS, модифицированная общая шкала оценки Шарпа; MTX, ОШ, отношение шансов; q2w, один раз в 2 недели; ФНО, фактор некроза опухоли.

Фиг. 10В

Конечная точка на 24 неделе, различие в частоте ответа по сравнению с компаратором (%)	MONARCH	MOBILITY*
ACR20	37.2	38.3
ACR50	41.1	31.8
ACR70	26.7	25.2
КИАЗ, НАЗ	24.5	31.6
КИАЗ ремиссия	4.3	14.4
DAS-СРБ НАЗ	45.7	44.5
DAS-СРБ ремиссия	33.3	28.6
HAQ-DI ≥ 0.22	33.3	21.7

*Сарилумаб 200 мг
НАЗ, низкая активность заболевания

Фиг. 11А

Конечная точка на 24 неделе, респонденты (%)	MONARCH	MOBILITY
	ИЛ-6 >39 пг/мл	ИЛ-6 >31 пг/мл
ACR20	37	38.2
ACR50	40.3	32
ACR70	26	25
КИАЗ, НАЗ	24	32
КИАЗ ремиссия	4.3	14
DAS-СРБ НАЗ	46	45
DAS-СРБ ремиссия	33	29
HAQ-DI * 0.22	33	23

ACR20/50/70, для пациентов, достигших улучшения $\geq 20/50/70\%$ в соответствии с критериями ACR; КИАЗ, клинический индекс активности заболевания;
СРБ, С-реактивный белок; DAS28, Оценка активности заболевания с использованием 28 суставов; СОЭ, скорость оседания эритроцитов; HAQ-DI, опросник для оценки состояния здоровья – индекс инвалидизации; ИЛ-6, интерлейкин-6; НАЗ, низкая активность заболевания; MTX, метотрексат
* MOBILITY HAQ-DI измерили на 16 неделе

Фиг. 11В

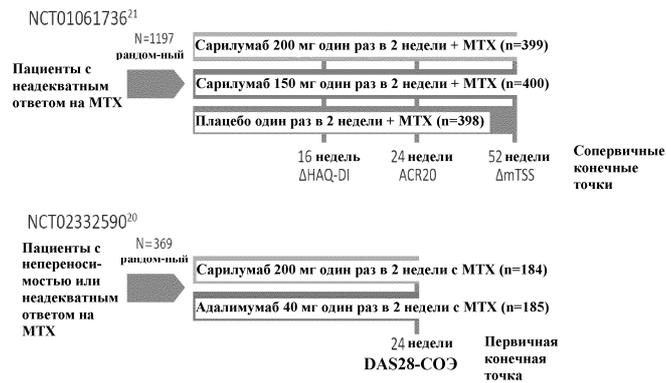
MOBILITY n (%)	Низкий тертип ИЛ-6			Средний тертип ИЛ-6			Высокий тертип ИЛ-6		
	Плацебо+MTX Сарилумаб 150мг (n=143) q2w + MTX (n=128)	Сарилумаб 200 мг q2w + MTX (n=128)	Плацебо+MTX Сарилумаб 150 мг (n=122) q2w + MTX (n=129)	Сарилумаб 200мг q2w + MTX (n=147)	Плацебо+MTX Сарилумаб 150мг (n=131) q2w + MTX (n=146)	Сарилумаб 200 мг q2w + MTX (n=121)			
Любое НЯ	87 (60.8)	92 (73.0)	101 (78.8)	74 (60.7)	99 (76.0)	84 (64.1)	110 (75.3)	94 (77.7)	
Любое СНЯ	10 (7.0)	9 (7.1)	14 (10.9)	5 (4.1)	19 (14.7)	19 (12.9)	6 (4.6)	9 (7.5)	
Любое НЯ, прив-е к смерти	0	1 (0.8)	1 (0.8)	0	1 (0.8)	0	2 (1.5)	0	
Любое НЯ, прив-е к смерти, прекращение лечения	5 (3.5)	13 (10.3)	17 (13.3)	6 (4.9)	22 (17.1)	21 (14.3)	9 (6.9)	16 (13.2)	

MONARCH n (%)	Низкий тертип ИЛ-6		Средний тертип ИЛ-6		Высокий тертип ИЛ-6	
	Адалимумаб 40 мг q2w (n=45)	Сарилумаб 200 мг q2w (n=53)	Адалимумаб 40 мг q2w (n=47)	Сарилумаб 200 мг q2w (n=47)	Адалимумаб 40 мг q2w (n=54)	Сарилумаб 200 мг q2w (n=48)
Любое НЯ	31 (68.9)	33 (62.1)	30 (64.0)	30 (63.6)	33 (64.8)	33 (71.7)
Любое СНЯ	3 (6.7)	2 (3.8)	1 (1.9)	3 (6.4)	5 (9.8)	1 (2.2)
Любое НЯ, прив-е к смерти	0	0	0	1 (2.1)	0	0
Любое НЯ, прив-е к смерти, прекращение лечения	6 (13.3)	2 (3.8)	2 (3.8)	4 (8.5)	4 (7.4)	2 (4.3)

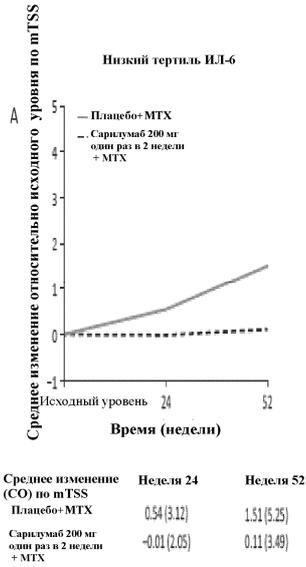
НЯ, нежелательное явление;
СНЯ, серьезное нежелательное явление

ИЛ-6, интерлейкин-6; MTX, метотрексат; q2w, один раз в две недели; СНЯ, серьезное нежелательное явление; НЯВЛ, нежелательное явление, возникшее в ходе лечения.

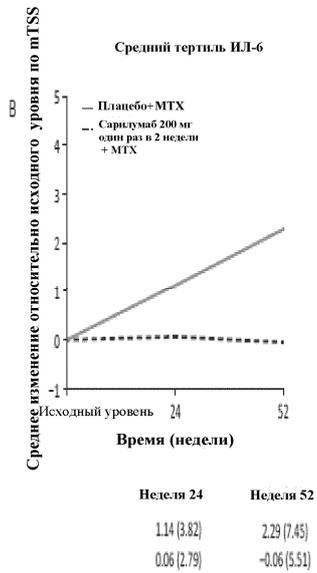
Фиг. 12



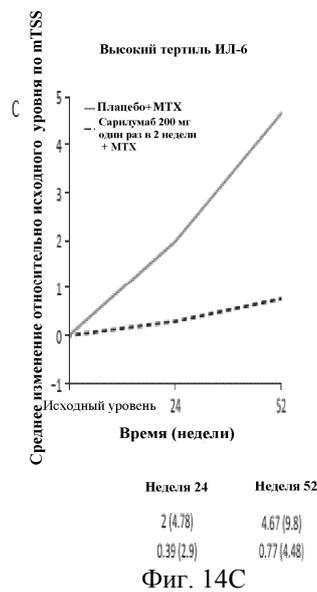
Фиг. 13



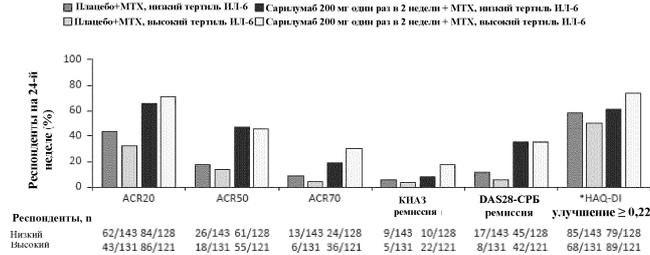
Фиг. 14А



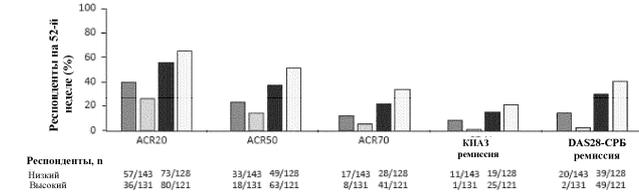
Фиг. 14В



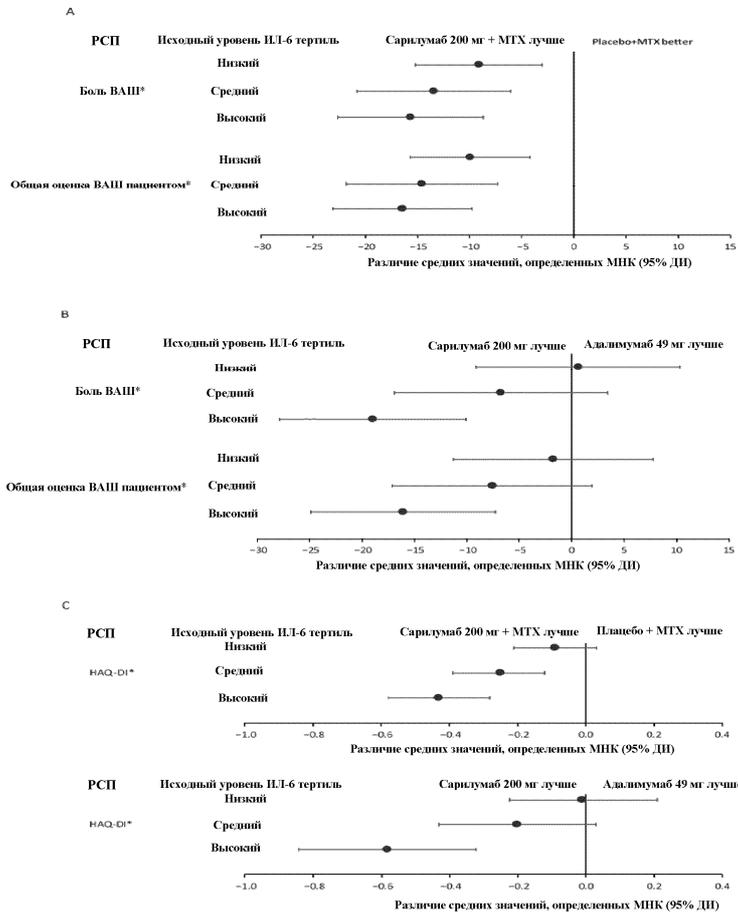
Фиг. 14С



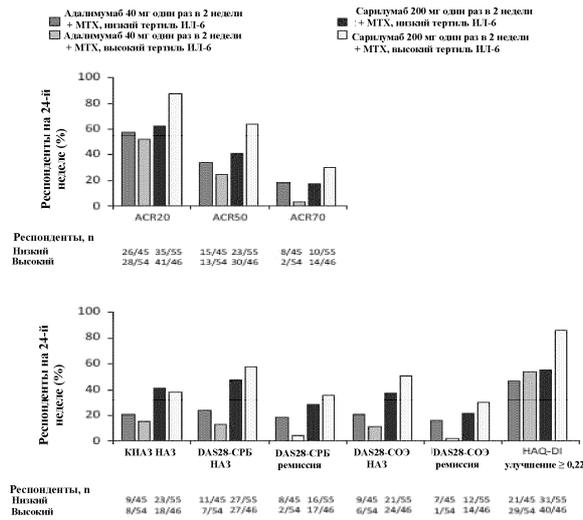
Фиг. 15А



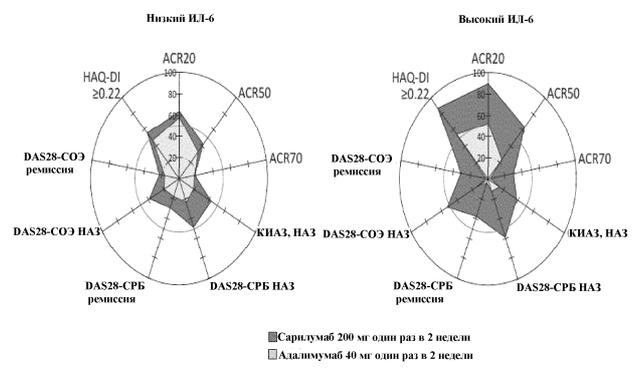
Фиг. 15В



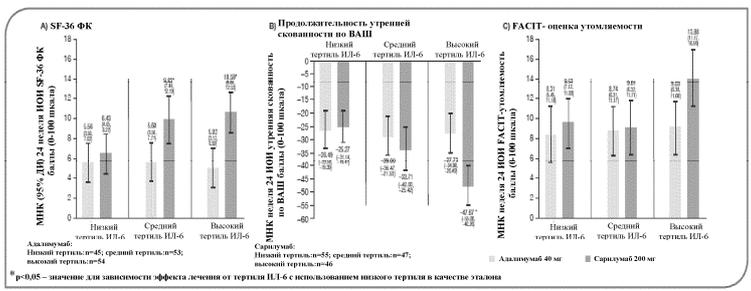
Фиг. 16



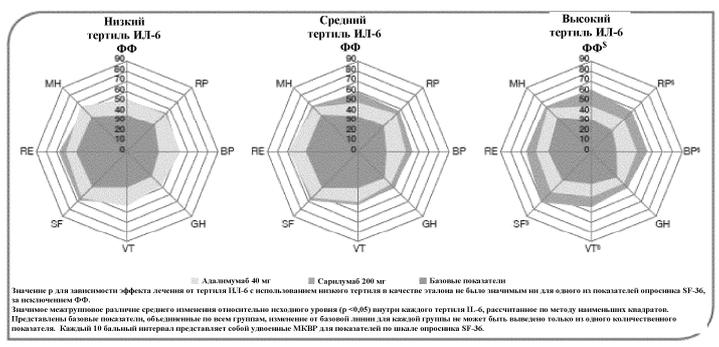
Фиг. 17А



Фиг. 17В



Фиг. 18



Фиг. 19