

## **DOSIFICACIÓN MODIFICADA DE TOCILIZUMAB SUBCUTÁNEO PARA LA ARTRITIS REUMATOIDE**

### **SOLICITUDES RELACIONADAS**

5           Esta solicitud reivindica el beneficio de la Solicitud Provisional de EE. UU. Núm. 62/860.611 presentada el 12 de junio de 2019, y la Solicitud E.P. 20305192.5 presentada el 27 de febrero de 2020, cuyas descripciones completas se incorporan a la presente memoria como referencia.

### **LISTA DE SECUENCIAS**

10           La presente solicitud contiene una Lista de Secuencias que se ha enviado electrónicamente en formato ASCII y se incorpora a la presente por referencia en su totalidad. Dicha copia ASCII, creada el 11 de junio de 2020, se denomina 706369\_Sequence\_Listing.txt y tiene un tamaño de 11 kilobytes.

15

### **ANTECEDENTES**

          El control de la artritis reumatoide (AR) se basa principalmente en el uso de fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (FARME). Las pautas actuales recomiendan los FARME sintéticos convencionales (FARMEsc) como  
20   tratamiento de primera línea, con el objetivo de lograr la remisión de la enfermedad o reducir la actividad de la enfermedad. Aunque los FARMEsc forman la base de la atención en la AR, una proporción de pacientes con AR de moderada a grave no responde a los FARMEsc. En tales casos, las directrices recomiendan empezar a utilizar un FARME biológico (FARMEb) combinado con un FARMEsc.

25           Se encuentran disponibles múltiples FARMEb para el tratamiento de la AR. Tocilizumab (TCZ) es un anticuerpo monoclonal anti-receptor de interleucina-6 (IL-6) humanizado que se une a los receptores de IL-6 solubles y unidos a la membrana, inhibiendo la señalización de IL-6. TCZ está indicado para monoterapia o combinado con FARMEsc para el tratamiento de pacientes con AR activa de moderada a grave  
30   que han tenido una respuesta inadecuada a más de un FARME.

### **COMPENDIO**

          Varios aspectos proporcionados en la presente memoria presentan un método para tratar la artritis reumatoide (AR) utilizando un anticuerpo que se une  
35   específicamente al receptor de IL-6 que comprende una secuencia de región variable de cadena pesada de SEQ ID NO: 2 y una secuencia de región variable de cadena

ligera de SEQ ID NO: 1.

En diversas realizaciones, el anticuerpo comprende una región variable de cadena pesada (VH) y una región variable de cadena ligera (VL), en donde la VH comprende las tres regiones determinantes de complementariedad (CDR) que se encuentran dentro de la secuencia de SEQ ID NO: 1 y en donde la VL comprende las tres CDR que se encuentran dentro de la secuencia de SEQ ID NO: 2. En diversas realizaciones, el anticuerpo anti-IL-6R o fragmento de unión a antígeno del mismo comprenden tres HCDR (es decir, HCDR1, HCDR2 y HCDR3) y tres LCDR (es decir, LCDR1, LCDR2 y LCDR3), en donde la HCDR1 comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 6; la HCDR2 comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 7; la HCDR3 comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 8; la LCDR1 comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 3; la LCDR2 comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 4; y la LCDR3 comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 5.

En diversas realizaciones, el anticuerpo es tocilizumab.

En diversas realizaciones, esta divulgación presenta un método para administrar a un sujeto que lo necesita, un anticuerpo contra el receptor de IL-6 como se describió anteriormente (p. ej., tocilizumab), que comprende seleccionar un sujeto al que no se le ha administrado previamente el anticuerpo contra el receptor de IL-6, o a quien se le ha administrado el anticuerpo contra el receptor de IL-6 durante menos de tres meses y no tiene anemia; y administrar 162 mg del anticuerpo contra el receptor de IL-6, una vez por semana al sujeto, en donde el anticuerpo contra el receptor de IL-6 se administra por vía subcutánea; u 8 mg/kg del anticuerpo contra el receptor de IL-6, una vez cada 4 semanas al sujeto, en donde el anticuerpo contra el receptor de IL-6 se administra por vía intravenosa.

En diversas realizaciones, esta divulgación presenta un método para tratar la artritis reumatoide en un sujeto que lo necesita, que comprende seleccionar un sujeto al que no se le ha administrado previamente el anticuerpo contra el receptor de IL-6, o al que se le ha administrado el anticuerpo contra el receptor de IL-6 durante menos de tres meses, y que tiene entre 18 y 34 años de edad; y administrar (a) 162 mg del anticuerpo contra el receptor de IL-6, una vez por semana al sujeto, en donde el anticuerpo contra el receptor de IL-6 se administra por vía subcutánea; o (b) 8 mg/kg del anticuerpo contra el receptor de IL-6, una vez cada 4 semanas al sujeto, en donde el anticuerpo contra el receptor de IL-6 se administra por vía intravenosa.

En diversas realizaciones, esta divulgación presenta un método para tratar la artritis reumatoide en un sujeto que lo necesita, que comprende seleccionar un sujeto

al que no se le ha administrado previamente el anticuerpo contra el receptor de IL-6, o al que se le ha administrado el anticuerpo contra el receptor de IL-6 durante menos de tres meses y al que no se le haya administrado un corticosteroide en el plazo de 90 días; y administrar (a) 162 mg del anticuerpo contra el receptor de IL-6, una vez  
5 por semana al sujeto, en donde el anticuerpo se administra por vía subcutánea; o (b) 8 mg/kg del anticuerpo contra el receptor de IL-6, una vez cada 4 semanas al sujeto, en donde el anticuerpo se administra por vía intravenosa.

En diversas realizaciones, esta divulgación presenta un método para tratar la artritis reumatoide en un sujeto que lo necesita, que comprende seleccionar un sujeto  
10 al que no se le ha administrado previamente el anticuerpo contra el receptor de IL-6, o al que se le ha administrado el anticuerpo contra el receptor de IL-6 durante menos de tres meses y que tiene depresión; y administrar (a) 162 mg del anticuerpo contra el receptor de IL-6, una vez por semana al sujeto, en donde el anticuerpo contra el receptor de IL-6 se administra por vía subcutánea; o (b) 8 mg/kg del anticuerpo contra  
15 el receptor de IL-6, una vez cada 4 semanas al sujeto, en donde el anticuerpo contra el receptor de IL-6 se administra por vía intravenosa.

En diversas realizaciones, el método comprende administrar 162 mg del anticuerpo contra el receptor de IL-6, una vez por semana al sujeto, por vía subcutánea. En diversas realizaciones, el método comprende administrar 8 mg/kg  
20 del anticuerpo contra el receptor de IL-6 una vez cada 4 semanas al sujeto, por vía intravenosa.

En diversas realizaciones, el sujeto tiene artritis reumatoide activa de moderada a grave. En diversas realizaciones, no se ha administrado sarilumab al sujeto. En diversas realizaciones, el sujeto pesa menos de 100 kg. En diversas  
25 realizaciones, el sujeto no tiene espondilitis anquilosante, enfermedad de Crohn, artritis idiopática juvenil, psoriasis, artritis psoriásica, colitis ulcerosa, leucemia linfocítica crónica, linfoma no Hodgkin o arteritis de células gigantes.

En algunas realizaciones, el sujeto se selecciona si el sujeto no tiene anemia y tiene entre 18 y 34 años de edad. En algunas realizaciones, el sujeto se selecciona  
30 si el sujeto no tiene anemia y no se le ha administrado un corticosteroide en el plazo de 90 días. En diversas realizaciones, el sujeto se selecciona si el sujeto tiene entre 18 y 34 años de edad y no se le ha administrado un corticosteroide en el plazo de 90 días. En diversas realizaciones, el sujeto se selecciona si el sujeto no tiene anemia, no se le ha administrado un corticosteroide en el plazo de 90 días y tiene entre 18 y  
35 34 años de edad. En diversas realizaciones, se selecciona un sujeto si el sujeto no tiene anemia y tiene depresión.

En diversas realizaciones, el sujeto se selecciona si el sujeto tiene depresión y no se le ha administrado un corticosteroide en el plazo de 90 días. En algunas realizaciones, el sujeto se selecciona si el sujeto tiene entre 18 y 34 años de edad y tiene depresión. En algunas realizaciones, el sujeto se selecciona si el sujeto no tiene anemia, tiene depresión y tiene entre 18 y 34 años de edad. En diversas realizaciones, el sujeto se selecciona si el sujeto no tiene anemia, tiene depresión y no se le ha administrado un corticosteroide en el plazo de 90 días. En diversas realizaciones, el sujeto se selecciona si el sujeto tiene entre 18 y 34 años de edad, tiene depresión y no se le ha administrado un corticosteroide en el plazo de 90 días. En diversas realizaciones, el sujeto se selecciona si el sujeto no tiene anemia, no se le ha administrado un corticosteroide en el plazo de 90 días, tiene entre 18 y 34 años de edad y tiene depresión.

En diversas realizaciones, el sujeto está en el plazo 90 días, en el plazo de 90 días desde la primera administración del anticuerpo contra el receptor de IL-6 por parte del sujeto. En diversas realizaciones, el sujeto en el plazo de 90 días, en el plazo de 90 días desde la selección. En diversas realizaciones, el corticosteroide es prednisona.

En diversas realizaciones, al sujeto no se le administra ningún otro FARME en el curso de la administración del anticuerpo contra el receptor de IL-6. En diversas realizaciones, se administran al sujeto uno o más FARME adicionales con el anticuerpo contra el receptor de IL-6. En diversas realizaciones, los uno o más FARME adicionales comprenden metotrexato. En diversas realizaciones, el sujeto tuvo previamente una respuesta inadecuada a un FARME sintético o un FARME biológico convencionales. En diversas realizaciones, el FARME sintético convencional es metotrexato. En algunas realizaciones, el FARME biológico es un inhibidor de TNF $\alpha$ . En diversas realizaciones, el inhibidor de TNF $\alpha$  es adalimumab.

En diversas realizaciones, al sujeto no se le ha administrado previamente el anticuerpo contra el receptor de IL-6. En diversas realizaciones, se le ha administrado al sujeto el anticuerpo contra el receptor de IL-6 durante menos de tres meses. En diversas realizaciones, al sujeto se le ha administrado el anticuerpo contra el receptor de IL-6 durante menos de dos meses. En diversas formas de realización, al sujeto se le ha administrado el anticuerpo contra el receptor de IL-6 durante menos de un mes.

En diversas realizaciones, el sujeto es una mujer.

En diversas realizaciones, el anticuerpo contra el receptor de IL-6 es tocilizumab.

### **BREVE DESCRIPCIÓN DE LAS FIGURAS**

La **FIG. 1** muestra el diagrama de flujo de abandono para pacientes de Truven MarketScan y Optum Clinformatics.

La **FIG. 2A** muestra un análisis de Kaplan-Meier para el tiempo hasta el  
5 aumento de la primera dosis para TCZ SC en pacientes de Truven. La **FIG. 2B** muestra el mismo análisis para pacientes de Optum.

### **DESCRIPCIÓN DETALLADA**

TCZ se puede administrar por vía subcutánea (SC) o como una infusión  
10 intravenosa (IV). La información de prescripción de los Estados Unidos recomienda diferentes regímenes de dosificación dependiendo de si un paciente recibe una inyección intravenosa o subcutánea de TCZ. El régimen posológico recomendado para la administración intravenosa es de 4 mg/kg cada 4 semanas, seguido de un aumento a 8 mg/kg cada 4 semanas según la respuesta clínica. La pauta posológica  
15 recomendada para la administración subcutánea varía según el peso del paciente. En pacientes que pesan <100 kg, TCZ se administra en una cantidad de 162 mg cada 2 semanas (Q2W), mientras que en pacientes que pesan ≥100 kg, TCZ se administra en una cantidad de 162 mg cada semana (QW). Basándose en la respuesta clínica del paciente, y a discreción del médico, los pacientes que comienzan con la dosis  
20 más baja de 162 mg Q2W pueden pasar a recibir TCZ SC 162 mg cada semana, y las pautas de EE.UU. recomiendan que los agentes terapéuticos se administren durante al menos 3 meses antes de que se considere la intensificación de la terapia.

Aunque los médicos pueden adaptar la dosificación de TCZ intravenoso y subcutáneo en función de la respuesta clínica, son escasos los datos de las  
25 condiciones reales que demuestren modificaciones de la dosis real entre los pacientes que reciben TCZ subcutáneo.

La presente divulgación proporciona datos que muestran que es más probable que ciertas poblaciones de sujetos requieran un aumento de la dosis cuando reciben tratamiento con tocilizumab (TCZ). En diversas realizaciones, estas  
30 poblaciones de sujetos tienen artritis reumatoide (AR). En diversas realizaciones, los sujetos con AR que son mujeres, no tienen anemia, tienen entre 18 y 34 años de edad, no se les ha administrado un corticosteroide en el plazo de 90 días y/o tienen depresión, comienzan el tratamiento con la dosis más alta de TCZ, en lugar de recibir un dosis más baja que a continuación se aumenta. En diversas realizaciones, los  
35 sujetos con AR que son mujeres, no tienen anemia, tienen entre 18 y 34 años de edad, no se les ha administrado un corticosteroide en el plazo de 90 días y/o tienen

depresión se tratan administrando la dosis aumentada de TCZ en el plazo de 3 meses posteriores a la comienzo de la terapia con TCZ.

En diversas realizaciones, una dosis no aumentada de TCZ es menor de 8 mg/kg administrados por vía intravenosa (IV) una vez cada cuatro semanas. En  
5 diversas realizaciones, una dosis no aumentada de TCZ es menor de 162 mg administrados por vía subcutánea (SC) una vez cada dos semanas. En diversas realizaciones, una dosis no aumentada de TCZ es de 4 mg/kg administrados IV una vez cada cuatro semanas. En diversas realizaciones, una dosis no aumentada de TCZ es de 162 mg administrados SC una vez cada dos semanas.

10 En diversas realizaciones, una dosis aumentada de TCZ es de al menos 8 mg/kg administrados por vía intravenosa (IV) una vez cada cuatro semanas. En diversas realizaciones, una dosis aumentada de TCZ es de al menos 162 mg administrados SC una vez a la semana. En diversas realizaciones, una dosis aumentada de TCZ es de 8 mg/kg administrados por vía intravenosa una vez cada  
15 cuatro semanas. En diversas realizaciones, una dosis aumentada de TCZ es de 162 mg administrados SC una vez a la semana.

Como se emplea en las reivindicaciones, el Compendio y la Descripción Detallada en la presente memoria, el término "aproximadamente" en términos cuantitativos se refiere a más o menos 10% del valor que modifica (redondeado al  
20 número entero más cercano si el valor no es subdivisible, tal como varias moléculas o nucleótidos). Por ejemplo, la frase "aproximadamente 100 mg" abarcaría de 90 mg a 110 mg, inclusive; la frase "aproximadamente 2500 mg" abarcaría de 2250 mg a 2750 mg. Cuando se aplica a un porcentaje, el término "aproximadamente" se refiere a más o menos 10% con relación a ese porcentaje. Por ejemplo, la frase  
25 "aproximadamente 20%" abarcaría 18-22% y "aproximadamente 80%" abarcaría 72-88%, inclusive. Por otra parte, cuando "aproximadamente" se utiliza en la presente memoria junto con un término cuantitativo, se entiende que además del valor más o menos 10%, también se contempla y describe el valor exacto del término cuantitativo. Por ejemplo, el término "aproximadamente 23%" contempla, describe e incluye  
30 expresamente exactamente 23%.

Cabe señalar que el término "una" entidad se refiere a una o más de esa entidad; por ejemplo, se entiende que "un síntoma" representa uno o más síntomas. Como tales, los términos "uno", "uno o más" y "al menos uno" se pueden utilizar indistintamente en la presente memoria.

35 Además, "y/o", cuando se utiliza en la presente memoria, se debe tomar como divulgación específica de cada uno de los dos rasgos o componentes especificados

con o sin el otro. Por lo tanto, se pretende que el término "y/o" como se emplea en una frase tal como "A y/o B" en la presente memoria incluya "A y B", "A o B", "A" (solo) y "B" (solo). Asimismo, se pretende que el término "y/o" como se emplea en una frase tal como "A, B y/o C" abarque cada uno de los siguientes aspectos: A, B y C; A, B o C; A o C; A o B; B o C; A y C; A y B; B y C; A (solo); B (solo); y C (solo).

Se entiende que siempre que se describen en la presente memoria aspectos con la expresión "que comprende", también se proporcionan aspectos análogos descritos en términos de "que consiste en" y/o "que consiste esencialmente en".

### **Anticuerpos**

La presente divulgación incluye métodos que comprenden administrar a un sujeto un anticuerpo, o un fragmento de unión a antígeno del mismo, que se une específicamente a hIL-6R. Como se emplea en la presente memoria, el término "hIL-6R" significa un receptor de citocina humano que se une específicamente a interleucina-6 (IL-6) humana. En ciertas realizaciones, el anticuerpo que se administra al paciente se une específicamente al dominio extracelular de hIL-6R.

El término "anticuerpo", como se emplea en la presente memoria, se refiere a moléculas de inmunoglobulina que comprenden cuatro cadenas polipeptídicas, dos cadenas pesadas (H) y dos cadenas ligeras (L) interconectadas por enlaces disulfuro, así como multímeros de las mismas (p. ej., IgM). Cada cadena pesada comprende una región variable de cadena pesada (abreviada en la presente memoria como HCVR o VH) y una región constante de cadena pesada. La región constante de la cadena pesada comprende tres dominios, CH1, CH2 y CH3. Cada cadena ligera comprende una región variable de cadena ligera (abreviada en la presente memoria como LCVR o VL) y una región constante de cadena ligera. La región constante de cadena ligera comprende un dominio (CL1). Las regiones VH y VL se pueden subdividirse adicionalmente en regiones de hipervariabilidad, denominadas regiones determinantes de complementariedad (CDR), intercaladas con regiones que están más conservadas, denominadas regiones marco (FR). Cada VH y VL está compuesta por tres CDR y cuatro FR, ordenadas desde el extremo amino terminal al extremo carboxi terminal en el siguiente orden: FR1, CDR1, FR2, CDR2, FR3, CDR3, FR4. En algunas realizaciones, las FR del anticuerpo (o la porción de unión a antígeno del mismo) pueden ser idénticas a las secuencias de la línea germinal humana, o pueden estar modificadas de forma natural o artificial. Se puede definir una secuencia consenso de aminoácidos basándose en un análisis en paralelo de dos o más CDR.

El término "anticuerpo", como se emplea en la presente memoria, también incluye fragmentos de unión a antígeno de moléculas de anticuerpo completas. Los

términos "porción de unión a antígeno" de un anticuerpo, "fragmento de unión a antígeno" de un anticuerpo, y similares, como se emplean en la presente memoria, incluyen cualquier polipéptido o glicoproteína natural, obtenible enzimáticamente, sintético o genéticamente modificado que se una específicamente a un antígeno para formar un complejo. Los fragmentos de unión a antígeno de un anticuerpo se pueden obtener, p. ej., a partir de moléculas de anticuerpo completas utilizando cualquier técnica convencional adecuada tal como digestión proteolítica o técnicas de ingeniería genética recombinante que implican la manipulación y expresión del ADN que codifica el anticuerpo variable y opcionalmente dominios constantes. Tal ADN es conocido y/o está fácilmente disponible en, por ejemplo, fuentes comerciales, bibliotecas de ADN (incluidas, p. ej., bibliotecas de anticuerpos en fagos), o se puede sintetizar. El ADN se puede secuenciar y manipular químicamente o mediante el uso de técnicas de biología molecular, por ejemplo, para organizar uno o más dominios variables y/o constantes en una configuración adecuada, o para introducir codones, crear restos de cisteína, modificar, añadir o eliminar aminoácidos. etc.

Los ejemplos no limitantes de fragmentos de unión a antígeno incluyen: (i) fragmentos Fab; (ii) fragmentos F(ab')<sub>2</sub>; (iii) fragmentos Fd; (iv) fragmentos Fv; (v) moléculas Fv de cadena sencilla (scFv); (vi) fragmentos dAb; y (vii) unidades de reconocimiento mínimo que consisten en los restos de aminoácidos que imitan la región hipervariable de un anticuerpo (p. ej., una región determinante de complementariedad (CDR) aislada tal como un péptido CDR3), o un péptido FR3-CDR3-FR4 restringido. Otras moléculas modificadas mediante ingeniería genética, tales como anticuerpos de dominio específico, anticuerpos de dominio único, anticuerpos con dominio suprimido, anticuerpos quiméricos, anticuerpos injertados con CDR, dianticuerpos, trianticuerpos, tetraanticuerpos, minianticuerpos, nanoanticuerpos (p. ej., nanoanticuerpos monovalentes y nanoanticuerpos bivalentes), inmunofármacos modulares pequeños (SMIP) y dominios IgNAR variables de tiburón también se incluyen dentro de la expresión "fragmento de unión a antígeno", como se emplea en la presente memoria.

Un fragmento de unión a antígeno de un anticuerpo comprenderá típicamente al menos un dominio variable. El dominio variable puede ser de cualquier tamaño o composición de aminoácidos y generalmente comprenderá al menos una CDR que sea adyacente o esté en marco con una o más secuencias marco. En los fragmentos de unión a antígeno que tienen un dominio VH asociado con un dominio VL, los dominios VH y VL pueden estar situados entre sí en cualquier disposición adecuada. Por ejemplo, la región variable puede ser dimérica y contener dímeros VH-VH, VH-

VL o VL-VL. Alternativamente, el fragmento de unión a antígeno de un anticuerpo puede contener un dominio VH o VL monomérico.

En ciertas realizaciones, un fragmento de unión a antígeno de un anticuerpo puede contener al menos un dominio variable unido covalentemente a al menos un dominio constante. Las configuraciones ilustrativas no limitantes de dominios variables y constantes que se pueden encontrar dentro de un fragmento de unión a antígeno de un anticuerpo incluyen: (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; y (xiv) VL-CL. En cualquier configuración de dominios variables y constantes, incluyendo cualquiera de las configuraciones ilustrativas enumeradas anteriormente, los dominios variables y constantes pueden estar conectados entre sí directamente o pueden estar conectados por una región bisagra o conectora total o parcial. Una región bisagra puede consistir en diversas realizaciones en al menos 2 (p. ej., 5, 10, 15, 15, 20, 40, 60 o más) aminoácidos que dan como resultado un enlace flexible o semiflexible entre dominios adyacentes variables y/o constantes en una sola molécula de polipéptido. Por otra parte, un fragmento de unión a antígeno de un anticuerpo puede comprender en diversas realizaciones un homodímero o heterodímero (u otro multímero) de cualquiera de las configuraciones de dominio variable y constante enumeradas anteriormente en asociación no covalente entre sí y/o con uno o más dominios VH o VL monoméricos (p. ej., mediante uno o varios enlaces disulfuro).

En ciertas realizaciones, el anticuerpo o fragmento de anticuerpo para uso en un método divulgado en la presente memoria puede ser un anticuerpo monoespecífico. En ciertas realizaciones, el anticuerpo o fragmento de anticuerpo para uso en un método divulgado en la presente memoria puede ser un anticuerpo multiespecífico, que puede ser específico para diferentes epítomos de un polipéptido diana o puede contener dominios de unión a antígeno específicos para epítomos de más de un polipéptido diana. Un formato de anticuerpo biespecífico ilustrativo que se puede utilizar en el contexto de ciertas realizaciones implica el uso de un primer dominio CH3 de inmunoglobulina (Ig) y un segundo dominio CH3 de Ig, en donde el primer y segundo dominios CH3 de Ig se diferencian entre sí en al menos un aminoácido, y en donde al menos una diferencia de aminoácidos reduce la unión del anticuerpo biespecífico a la Proteína A en comparación con un anticuerpo biespecífico que carece de la diferencia de aminoácidos. En diversas realizaciones, el primer dominio CH3 de Ig se une a la Proteína A y el segundo dominio CH3 de Ig

contiene una mutación que reduce o anula la unión a la Proteína A tal como una modificación H95R (por la numeración del exón IMGT; H435R por la numeración de EU). El segundo CH3 puede comprender adicionalmente una modificación Y96F (por IMGT; Y436F por EU). Otras modificaciones que se pueden encontrar dentro del  
5 segundo CH3 incluyen: D16E, L18M, N44S, K52N, V57M y V82I (por IMGT; D356E, L358M, N384S, K392N, V397M y V422I por EU) en el caso de anticuerpos IgG1; N44S, K52N y V82I (IMGT; N384S, K392N y V422I de EU) en el caso de anticuerpos IgG2; y Q15R, N44S, K52N, V57M, R69K, E79Q y V82I (por IMGT; Q355R, N384S, K392N, V397M, R409K, E419Q y V422I por EU) en el caso de anticuerpos IgG4. Las  
10 variaciones en el formato de anticuerpo biespecífico descrito anteriormente se contemplan dentro del alcance de ciertas realizaciones. Cualquier formato de anticuerpo multiespecífico, incluidos los formatos de anticuerpos biespecíficos ilustrativos divulgados en la presente memoria, se puede adaptarse en diversas realizaciones para uso en el contexto de un fragmento de unión a antígeno de un  
15 anticuerpo anti-IL-6R utilizando mecanismos de rutina disponibles en la técnica.

Los anticuerpos anti-IL-6R completamente humanos descritos en la presente memoria pueden comprender una o más sustituciones, inserciones y/o deleciones de aminoácidos en las regiones marco y/o CDR de los dominios variables de cadena pesada y ligera en comparación con las secuencias de la línea germinal  
20 correspondientes. Tales mutaciones se pueden determinar fácilmente comparando las secuencias de aminoácidos divulgadas en la presente memoria con las secuencias de la línea germinal disponibles, por ejemplo, en bases de datos públicas de secuencias de anticuerpos. La presente divulgación incluye anticuerpos y fragmentos de unión a antígeno de los mismos, que se obtienen a partir de cualquiera  
25 de las secuencias de aminoácidos divulgadas en la presente memoria, en donde uno o más aminoácidos dentro de una o más regiones marco y/o CDR se retromutan al resto o restos de la línea germinal correspondiente o a una sustitución de aminoácidos (natural o no natural) conservativa del resto o restos de la línea germinal correspondiente (tales cambios de secuencia se denominan en la presente memoria  
30 "retromutaciones de la línea germinal"). Un experto con un conocimiento práctico normal de la técnica, comenzando con las secuencias de la región variable de la cadena pesada y ligera divulgadas en la presente memoria, puede producir fácilmente numerosos anticuerpos y fragmentos de unión a antígeno que comprenden una o más retromutaciones de la línea germinal individuales o  
35 combinaciones de las mismas. En ciertas realizaciones, todos los restos del marco y/o restos de las CDR dentro de los dominios VH y/o VL se retromutan a la secuencia

de la línea germinal. En diversas realizaciones, solo ciertos restos se retromutan a la secuencia de la línea germinal, p. ej., solo los restos mutados que se encuentran dentro de los primeros 8 aminoácidos de FR1 o dentro de los últimos 8 aminoácidos de FR4, o solo los restos mutados que se encuentran dentro de CDR1, CDR2 o CDR3. Además, en la presente memoria se incluyen anticuerpos que pueden 5 contener cualquier combinación de dos o más retromutaciones de la línea germinal dentro del marco y/o de las regiones CDR, es decir, en donde ciertos restos individuales se retromutan a la secuencia de la línea germinal mientras que ciertos otros restos que difieren de la secuencia de la línea germinal se mantienen. Una vez 10 obtenidos, los anticuerpos y los fragmentos de unión a antígeno que contienen una o más retromutaciones de la línea germinal se pueden probar fácilmente para determinar una o más propiedades deseadas tales como, mejora de la especificidad de unión, aumento de la afinidad de unión, mejora o aumento de las propiedades biológicas antagónicas o agonísticas (según sea el caso), reducción de la 15 inmunogenicidad, etc. Los anticuerpos y fragmentos de unión a antígeno obtenidos de esta manera general se incluyen en la presente divulgación.

La región constante de un anticuerpo es importante en la capacidad de un anticuerpo para fijar el complemento y mediar la citotoxicidad dependiente de células. Por tanto, el isotipo de un anticuerpo se puede seleccionar basándose en si es 20 deseable que el anticuerpo medie la citotoxicidad.

Se pretende que el término "anticuerpo humano", como se emplea en la presente memoria, incluya anticuerpos que tienen regiones variables y constantes obtenidas a partir de secuencias de inmunoglobulina de línea germinal humana. No obstante, los anticuerpos humanos presentados en la divulgación pueden incluir en 25 diversas realizaciones restos de aminoácidos no codificados por secuencias de inmunoglobulina de la línea germinal humana (p. ej., mutaciones introducidas por mutagénesis aleatoria o específica de sitio *in vitro* o mediante mutación somática *in vivo*), por ejemplo en las CDR y en algunas realizaciones CDR3. Sin embargo, no se pretende que el término "anticuerpo humano", como se emplea en la presente 30 memoria, incluya anticuerpos en los que se hayan injertado secuencias de CDR obtenidas a partir de la línea germinal de otra especie de mamífero, tal como un ratón, en secuencias marco humanas.

Se pretende que el término "anticuerpo humano recombinante", como se emplea en la presente memoria, incluya todos los anticuerpos humanos que se 35 preparan, expresan, crean o aíslan por medios recombinantes, tales como anticuerpos expresados utilizando un vector de expresión recombinante transfectado

en una célula anfitriona (descritos adicionalmente más adelante), anticuerpos aislados de una biblioteca combinatoria de anticuerpos humanos recombinantes (descritos adicionalmente más adelante), anticuerpos aislados de un animal (p. ej., un ratón) que es transgénico para genes de inmunoglobulina humana (véase, p. ej., Taylor et al., (1992) Nucl. Acids Res. 20:6287-6295, incorporada en la presente memoria por referencia en su totalidad) o anticuerpos preparados, expresados, creados o aislados por cualquier otro medio que implique el corte y empalme de secuencias de genes de inmunoglobulina humana con otras secuencias de ADN. Tales anticuerpos humanos recombinantes tienen regiones variables y constantes derivadas de secuencias de inmunoglobulina de la línea germinal humana. En ciertas realizaciones, sin embargo, tales anticuerpos humanos recombinantes se someten a mutagénesis *in vitro* (o, cuando se utiliza un animal transgénico para secuencias de Ig humana, mutagénesis somática *in vivo*) y, por lo tanto, las secuencias de aminoácidos de las regiones VH y VL de los anticuerpos recombinantes son secuencias que, aunque se obtienen a partir de las secuencias VH y VL de la línea germinal humana y están relacionadas con ellas, pueden no existir naturalmente dentro del repertorio de la línea germinal de anticuerpos humanos *in vivo*.

Los anticuerpos humanos pueden existir en dos formas que están asociadas con la heterogeneidad de la bisagra. En una realización, una molécula de inmunoglobulina comprende una construcción estable de cuatro cadenas de aproximadamente 150-160 kDa en la que los dímeros se mantienen unidos por un enlace disulfuro de cadena pesada entre cadenas. En otra realización, los dímeros no están conectados mediante enlaces disulfuro entre cadenas y se forma una molécula de aproximadamente 75-80 kDa compuesta por una cadena ligera y pesada acopladas covalentemente (semianticuerpo). Estas realizaciones/formas han sido extremadamente difíciles de separar, incluso después de la purificación por afinidad.

La frecuencia de aparición de la segunda forma en varios isotipos de IgG intactos se debe, pero no se limita a, diferencias estructurales asociadas con el isotipo de la región bisagra del anticuerpo. Una sustitución de un solo aminoácido en la región bisagra de la bisagra de IgG4 humana puede reducir significativamente la apariencia de la segunda forma (Angal et al., (1993) Molecular Immunology 30:105, incorporada por referencia en su totalidad) a niveles típicamente observados utilizando una bisagra de IgG1 humana. La presente divulgación abarca en diversas realizaciones anticuerpos que tienen una o más mutaciones en la bisagra, la región CH2 o CH3 que pueden ser deseables, por ejemplo, en la producción, para mejorar el rendimiento de la forma de anticuerpo deseada.

Un "anticuerpo aislado", como se emplea en la presente memoria, significa un anticuerpo que ha sido identificado y separado y/o recuperado de al menos un componente de su entorno natural. Por ejemplo, un anticuerpo que se ha separado o eliminado de al menos un componente de un organismo, o de un tejido o célula en el que el anticuerpo existe de forma natural o se produce de forma natural, es un "anticuerpo aislado". En diversas realizaciones, el anticuerpo aislado también incluye un anticuerpo in situ dentro de una célula recombinante. En diversas realizaciones, los anticuerpos aislados son anticuerpos que se han sometido a al menos una etapa de purificación o aislamiento. En diversas realizaciones, un anticuerpo aislado puede estar sustancialmente exento de otro material celular y/o productos químicos.

El término "se une específicamente", o similar, significa que un anticuerpo o fragmento de unión a antígeno del mismo forman un complejo con un antígeno que es relativamente estable en condiciones fisiológicas. Los métodos para determinar si un anticuerpo se une específicamente a un antígeno son bien conocidos en la técnica e incluyen, por ejemplo, diálisis de equilibrio, resonancia de plasmón de superficie y similares. Por ejemplo, un anticuerpo que "se une específicamente" a IL-6R, como se emplea en la presente memoria, incluye anticuerpos que se unen a IL-6R (p. ej., IL-6R humano) o una porción del mismo con una KD de menos de aproximadamente 1000 nM, menos de aproximadamente 500 nM, menos de aproximadamente 300 nM, menos de aproximadamente 200 nM, menos de aproximadamente 100 nM, menos de aproximadamente 90 nM, menos de aproximadamente 80 nM, menos de aproximadamente 70 nM, menos de aproximadamente 60 nM, menos de aproximadamente 50 nM, menos de aproximadamente 40 nM, menos de aproximadamente 30 nM, menos de aproximadamente 20 nM, menos de aproximadamente 10 nM, menos de aproximadamente 5 nM, menos de aproximadamente 4 nM, menos de aproximadamente 3 nM, menos de aproximadamente 2 nM, menos de aproximadamente 1 nM o aproximadamente 0,5 nM, medida en un ensayo de resonancia de plasmón de superficie. En algunas realizaciones, el anticuerpo se une a IL-6R (p. ej., IL-6R $\alpha$  humano) con una KD de aproximadamente 0,1 nM a aproximadamente 1000 nM o de aproximadamente 1 nM a aproximadamente 100 nM. En algunas realizaciones, el anticuerpo se une a IL-6R (p. ej., IL-6R $\alpha$  humano) con una KD de aproximadamente 1 pM a aproximadamente 100 pM o de aproximadamente 40 pM a aproximadamente 60 pM. La unión específica también se puede caracterizar por una constante de disociación de al menos aproximadamente  $1 \times 10^{-6}$  M o menor. En diversas realizaciones, la constante de disociación es al menos aproximadamente  $1 \times 10^{-7}$  M,  $1 \times 10^{-8}$  M o  $1 \times 10^{-9}$  M. Sin

embargo, un anticuerpo aislado que se une específicamente a IL-6R humano puede tener reactividad cruzada con otros antígenos, tales como moléculas de IL-6R de otras especies (no humanas).

5 El término "resonancia de plasmón de superficie", como se emplea en la presente memoria, se refiere a un fenómeno óptico que permite el análisis de interacciones en tiempo real mediante la detección de alteraciones en las concentraciones de proteínas dentro de una matriz de biosensor, por ejemplo, utilizando el sistema BIACORE (división Biacore Life Sciences de GE Healthcare, Piscataway, Nueva Jersey).

10 Se pretende que el término "KD", como se emplea en la presente memoria, haga referencia a la constante de disociación en equilibrio de una interacción anticuerpo-antígeno.

El término "epítopo" se refiere a un determinante antigénico que interactúa con un sitio de unión a antígeno específico en la región variable de una molécula de anticuerpo conocida como parátopo. Un solo antígeno puede tener más de un epítopo. Por tanto, diferentes anticuerpos pueden unirse a diferentes zonas de un antígeno y pueden tener diferentes efectos biológicos. Los epítopos pueden ser conformacionales o lineales. Un epítopo conformacional se produce mediante aminoácidos yuxtapuestos espacialmente de diferentes segmentos de la cadena polipeptídica lineal. Un epítopo lineal es uno producido por restos de aminoácidos adyacentes en una cadena polipeptídica. En determinadas circunstancias, un epítopo puede incluir radicales de sacáridos, grupos fosforilo o grupos sulfonilo en el antígeno.

15  
20

Los anticuerpos anti-IL-6R útiles para los métodos descritos en la presente memoria pueden incluir en diversas realizaciones una o más sustituciones, inserciones y/o deleciones de aminoácidos en las regiones marco y/o CDR de los dominios variables de cadena pesada y ligera en comparación con las correspondientes secuencias de la línea germinal de las que se obtuvieron los anticuerpos. Tales mutaciones se pueden determinar fácilmente comparando las secuencias de aminoácidos divulgadas en la presente memoria con las secuencias de la línea germinal disponibles, por ejemplo, en bases de datos públicas de secuencias de anticuerpos. La presente divulgación incluye en diversas realizaciones métodos que implican el uso de anticuerpos y fragmentos de unión a antígeno de los mismos, que se obtienen a partir de cualquiera de las secuencias de aminoácidos divulgadas en la presente memoria, en donde uno o más aminoácidos dentro de una o más regiones marco y/o CDR se mutan al resto o restos correspondientes de la

25  
30  
35

secuencia de la línea germinal de la que se obtuvo el anticuerpo, o al resto o restos correspondientes de otra secuencia de la línea germinal humana, o a una sustitución conservativa de aminoácidos del resto o restos correspondientes de la línea germinal (tales cambios de secuencia se denominan en la presente memoria colectivamente como "mutaciones de la línea germinal"). Se pueden construir numerosos anticuerpos y fragmentos de unión a antígeno que comprenden una o más mutaciones de la línea germinal individuales o combinaciones de las mismas. En ciertas realizaciones, todos los restos del marco y/o de la CDR dentro de los dominios VH y/o VL se retromutan a los restos encontrados en la secuencia de la línea germinal original de la que se obtuvo el anticuerpo. En diversas realizaciones, solo ciertos restos se retromutan a la secuencia de la línea germinal original, p. ej., solo los restos mutados que se encuentran dentro de los primeros 8 aminoácidos de FR1 o dentro de los últimos 8 aminoácidos de FR4, o solo los restos mutados que se encuentran dentro de CDR1, CDR2 o CDR3. En diversas realizaciones, uno o más de los restos del marco y/o de la CDR se mutan al resto o restos correspondientes de una secuencia de la línea germinal diferente (es decir, una secuencia de la línea germinal que es diferente de la secuencia de la línea germinal de la que se obtuvo el anticuerpo originalmente). Además, los anticuerpos pueden contener cualquier combinación de dos o más mutaciones de la línea germinal dentro de las regiones marco y/o CDR, p. ej., en donde ciertos restos individuales se mutan al resto correspondiente de una determinada secuencia de la línea germinal mientras que ciertos otros determinados restos que difieren de la secuencia de la línea germinal original se mantienen o se mutan al resto correspondiente de una secuencia de la línea germinal diferente. Una vez obtenidos, los anticuerpos y los fragmentos de unión a antígeno que contienen una o más mutaciones de la línea germinal se pueden probar fácilmente para determinar una o más propiedades deseadas, tales como la mejora de la especificidad de unión, el aumento de la afinidad de unión, la mejora o el aumento de las propiedades biológicas antagónicas o agonísticas (según sea el caso), la reducción de la inmunogenicidad, etc. El uso de anticuerpos y fragmentos de unión a antígeno obtenidos de esta manera general se engloba dentro de la presente divulgación.

La presente divulgación también incluye métodos que implican el uso de anticuerpos anti-IL-6R que comprenden variantes de cualquiera de las secuencias de aminoácidos de HCVR, LCVR y/o CDR divulgadas en la presente memoria que tienen una o más sustituciones conservativas. Por ejemplo, la presente divulgación incluye el uso de anticuerpos anti-IL-6R que tienen secuencias de aminoácidos de HCVR,

LCVR y/o CDR con, p. ej., 10 o menos, 8 o menos, 6 o menos, 4 o menos, etc. sustituciones conservativas de aminoácidos con respecto a cualquiera de las secuencias de aminoácidos de HCVR, LCVR y/o CDR divulgadas en la presente memoria.

5 Según la presente divulgación, el anticuerpo anti-IL-6R, o fragmento de unión a antígeno del mismo, en diversas realizaciones comprende una región variable de cadena pesada (HCVR), región variable de cadena ligera (LCVR) y/o regiones determinantes de complementariedad (CDR) que comprende cualquiera de las secuencias de aminoácidos de los anticuerpos anti-IL-6R descritos en la Patente de  
10 Estados Unidos Núm. 7.521.052, incorporada en la presente memoria por referencia en su totalidad. La línea celular de hibridoma que produce TCZ ha sido depositada internacionalmente en el Depósito Internacional de Organismos de Patentes (AIST Tsukuba Central 6, 1-1, Higashi 1-chome, Tsukuba-shi, Ibaraki Pref.) basándose en el Tratado de Budapest como FERM BP-2998 el 12 de julio de 1989. En ciertas  
15 realizaciones, el anticuerpo anti-IL-6R o fragmento de unión a antígeno del mismo comprenden las regiones determinantes de complementariedad de cadena pesada (HCDR) y/o las regiones determinantes de complementariedad de cadena ligera (LCDR) de una HCVR que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2 y las regiones determinantes de complementariedad de la cadena ligera (LCDR) de  
20 una LCVR que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 1. Según ciertas realizaciones, el anticuerpo anti-IL-6R o el fragmento de unión al antígeno del mismo comprende tres HCDR (es decir, HCDR1, HCDR2 y HCDR3) y tres LCDR (es decir, LCDR1, LCDR2 y LCDR3), en donde la HCDR1 comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 6; la HCDR2 comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 7; la HCDR3 comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID  
25 NO: 8; la LCDR1 comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 3; la LCDR2 comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 4; y la LCDR3 comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 5. En diversas realizaciones, el anticuerpo anti-IL-6R o su fragmento de unión al antígeno  
30 comprenden una cadena pesada que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2 y una cadena ligera que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 1.

En otra realización, el anticuerpo anti-IL-6R o fragmento de unión a antígeno del mismo comprenden una cadena pesada que comprende la secuencia de  
35 aminoácidos de la cadena pesada de TCZ y una cadena ligera que comprende la secuencia de aminoácidos de la cadena ligera de TCZ. En algunas realizaciones, el

dominio extracelular de hIL-6R comprende la secuencia de aminoácidos del dominio extracelular de TCZ. Según ciertas realizaciones ilustrativas, los métodos de la presente divulgación comprenden el uso del anticuerpo anti-IL-6R al que se hace referencia y conocido en la técnica como tocilizumab, o un bioequivalente del mismo.

5 La secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 1 es

DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDISSYLNWYQQKPGKAPKLLIYYTSRLHS  
GVPSRFSGSGSGTDFTFTISSLQPEDATYYCQQGNTLPYTFGGGTKVEIKRTVAA  
PSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNFPYAPRAKVKQWKVDNALQSGNSQESVTEQD  
SKDSTYSLSSLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

10 La secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2 es,

VQLQESGPGGLVRPSQTLSTCTVSGYSITSDHAWSWVRQPPGRGLEWIGYISYSG  
ITTYNPSLKSRVTMLRDTSKNQFSLRLSSVTAADTAVYYCARSLARTTAMDYWGQ  
GSLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALT  
SGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSC  
15 DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFN  
WYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPA  
PIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQ  
PENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCFSVMHEALHNHYTQKS  
LSLSPG

20 La secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 3 es RASQDISSYLN

La secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 4 es YTSRLHS

La secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 5 es QQGNTLPYT

La secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 6 es, SDHAWS

La secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 7 es YISYSGITTYNPSLK

25 La secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 8 es, SLARTTAMDY

El término "bioequivalente", como se emplea en la presente memoria, se refiere a una molécula que tiene una biodisponibilidad similar (tasa y grado de disponibilidad) después de la administración a la misma dosis molar y en condiciones similares (p. ej., la misma vía de administración), de modo que se puede esperar que  
30 el efecto, con respecto a la eficacia y a la seguridad, sea esencialmente el mismo que el de la molécula comparadora. Dos composiciones farmacéuticas que comprenden un anticuerpo anti-IL-6R son bioequivalentes si son farmacéuticamente equivalentes, lo que significa que contienen la misma cantidad de ingrediente activo (p. ej., anticuerpo contra IL-6R), en la misma forma de dosificación, para la misma  
35 vía de administración y cumpliendo las mismas normas o normas comparables. La bioequivalencia se puede determinar, por ejemplo, mediante un estudio *in vivo*

comparando un parámetro farmacocinético para las dos composiciones. Los parámetros que se utilizan habitualmente en los estudios de bioequivalencia incluyen la concentración plasmática máxima (C<sub>max</sub>) y el área bajo la curva de concentración plasmática del fármaco en el tiempo (AUC).

## 5 FARME

Los fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (FARME) son fármacos definidos por su uso en la artritis reumatoide para ralentizar la progresión de la enfermedad.

Los FARME se han clasificado como sintéticos (sFARME) y biológicos (FARMEb). Los FARME sintéticos incluyen de forma no exhaustiva metotrexato, sulfasalazina, leflunomida e hidroxicloroquina. Los FARME biológicos incluyen de forma no exhaustiva adalimumab, golimumab, etanercept, abatacept, infliximab, rituximab y sarilumab.

### Métodos de administración y formulaciones

Los métodos descritos en la presente memoria comprenden administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de un anticuerpo anti-IL-6R a un sujeto. Como se emplea en la presente memoria, una "cantidad eficaz" o "cantidad terapéuticamente eficaz" es una dosis del agente terapéutico que da como resultado el tratamiento de la artritis reumatoide (AR). Como se emplea en la presente memoria, "tratar" se refiere a causar una mejora detectable en uno o más síntomas asociados con la AR o causar un efecto biológico (p. ej., una disminución en el nivel de un biomarcador particular) que se correlaciona con el mecanismo o los mecanismos patológicos subyacentes que dan lugar a la afección o síntomas. Por ejemplo, una dosis de anticuerpo anti-IL-6R que causa una mejora en cualquiera de los siguientes síntomas o afecciones asociados con la AR se considera una "cantidad terapéuticamente eficaz": articulaciones sensibles, articulaciones inflamadas, rigidez articular, fatiga, fiebre o pérdida de apetito.

En diversas realizaciones, los sujetos con artritis reumatoide activa de moderada a grave tienen al menos 6 de 66 articulaciones inflamadas y 8 de 68 articulaciones sensibles, según el recuento realizado por el médico en un examen cuantitativo típico de recuento de articulaciones inflamadas y sensibles y/o proteína C reactiva de alta sensibilidad (hs-PCR)  $\geq 8$  mg/L o tasa de sedimentación de eritrocitos (ESR)  $\geq 28$  mm/H y/o Puntuación de Actividad de la Enfermedad 28 – Tasa de Sedimentación de Eritrocitos (PAE28ESR)  $> 5,1$ .

En diversas realizaciones, un sujeto tiene una Puntuación de Actividad de Enfermedad (PAE) de 3,2 a 5,1. En diversas realizaciones, un sujeto tiene una PAE

superior a 5,1. En diversas realizaciones, el sujeto tiene una PAE de 3,2 o más. En diversas realizaciones, el sujeto tiene una PAE de 5 a 6, de 5 a 7, de 5 a 8, de 5 a 9, de 5 a 10 o de 7,5 a 10. La PAE de un sujeto puede ser calculada fácilmente por los expertos en la técnica. Fransen y van Riel (Clin Exp Rheumatol. 2005 sep-oct; 23 (5  
5 Supl 39): S93-9), cuyo contenido completo se incorpora en la presente memoria como referencia proporcionan descripciones no limitantes relacionadas con PAE.

Una "mejora" en un síntoma asociado a la AR en diversas realizaciones se refiere a la reducción en la incidencia de los síntomas de AR que puede correlacionarse con una mejora en una o más pruebas, puntuaciones o métricas  
10 asociadas con la AR (como se describe en la presente memoria). En una realización, la mejora puede comprender una disminución en el valor inicial de la rigidez (p. ej., una articulación con movimiento limitado). Como se emplea en la presente memoria, el término "valor inicial", con respecto a un parámetro asociado a AR, significa el valor numérico del parámetro asociado a AR para un paciente antes o en el momento de  
15 la administración del anticuerpo de la presente invención. También se puede detectar una "mejora" detectable utilizando al menos una prueba, puntuación o métrica descritas en la presente memoria. En diversas realizaciones, la mejora se detecta utilizando al menos una seleccionada del grupo que consiste en: American College of Rheumatism (ACR), (p. ej., ACR30, ACR50 y ACR70). En diversas realizaciones,  
20 la mejora se caracteriza por al menos una puntuación o métrica, tal como la evaluación global del médico de la puntuación de la actividad de la enfermedad, evaluación por el paciente o por los padres del bienestar general, número de articulaciones con artritis activa, número de articulaciones con movimiento limitado y/o proteína C reactiva de alta sensibilidad. En diversas realizaciones, la mejora se  
25 caracteriza por al menos un biomarcador.

En otro ejemplo, un tratamiento no ha sido efectivo cuando una dosis de anticuerpo anti-IL-6R no da como resultado una mejora detectable en uno o más parámetros o síntomas asociados con la AR o que no causa un efecto biológico que se correlacione con el mecanismo o los mecanismos patológicos subyacentes que  
30 dan lugar a la afección o los síntomas de la AR.

Según algunas de estas realizaciones, el anticuerpo contra IL-6R se administra por vía subcutánea. Según algunas de estas realizaciones, el anticuerpo contra IL-6R es tocilizumab.

Según algunos métodos divulgados en la presente memoria, una cantidad  
35 terapéuticamente eficaz de anticuerpo anti-IL-6R que se administra al sujeto varía dependiendo de la edad y el tamaño (p. ej., peso corporal o área de superficie

corporal) del sujeto, así como de la vía de administración y otros factores bien conocidos por los expertos en la técnica. En diversas realizaciones, la dosis varía según el peso corporal del sujeto.

En diversas realizaciones, la dosis del anticuerpo varía dependiendo del sexo, la edad o los síntomas de un sujeto. En diversas realizaciones, ciertas poblaciones de sujetos se seleccionan basándose en estos criterios. En diversas realizaciones, a estas poblaciones de sujetos seleccionadas se les administra una dosis aumentada de anticuerpo en el plazo de los 30 días posteriores al comienzo del tratamiento con el anticuerpo. En diversas realizaciones, a los sujetos seleccionados se les administra una dosis aumentada de anticuerpo después de que se les haya administrado el anticuerpo no más de 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 35, 40, 45, 50, 55 o 60 días. En diversas realizaciones, a los sujetos seleccionados se les administra una dosis aumentada de anticuerpo cuando el anticuerpo se administra por primera vez al sujeto. En diversas realizaciones, a los sujetos seleccionados no se les administró el anticuerpo durante más de 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25 o 30 años antes de que se les administrara una dosis aumentada del anticuerpo.

En diversas realizaciones, el anticuerpo se administra a una dosis no aumentada. En diversas realizaciones, una dosis no aumentada es menor de 8 mg/kg administrados por vía intravenosa cada 4 semanas. En diversas realizaciones, una dosis no aumentada es de aproximadamente 8 mg/kg administrados por vía intravenosa cada 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15 o 16 semanas. En diversas realizaciones, una dosis no aumentada es de 8 mg/kg administrados por vía intravenosa cada 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15 o 16 semanas. En diversas realizaciones, una dosis no aumentada es aproximadamente 1,0, aproximadamente 1,5, aproximadamente 2,0, aproximadamente 2,5, aproximadamente 3,0, aproximadamente 3,5, aproximadamente 4,0, aproximadamente 4,5, aproximadamente 5,0, aproximadamente 5,5, aproximadamente 6,0, aproximadamente 6,5, aproximadamente 7,0 o aproximadamente 7,5 mg/kg administrados por vía intravenosa cada cuatro semanas. En diversas realizaciones, una dosis no aumentada es 1,0, 1,5, 2,0, 2,5, 3,0, 3,5, 4,0, 4,5, 5,0, 5,5, 6,0, 6,5, 7,0 o 7,5 mg/kg administrados por vía intravenosa cada cuatro semanas. En diversas realizaciones, una dosis no aumentada es de 2 a 6 mg/kg administrados por vía intravenosa cada cuatro semanas. En diversas realizaciones, una dosis no aumentada es de aproximadamente 4 mg/kg administrados por vía intravenosa cada cuatro semanas. En diversas realizaciones, una dosis no aumentada es de 4 mg/kg

administrados por vía intravenosa cada cuatro semanas.

En diversas realizaciones, una dosis no aumentada es menor de 162 mg administrados por vía subcutánea cada semana. En diversas realizaciones, una dosis no aumentada es aproximadamente 50, aproximadamente 75, aproximadamente 100, aproximadamente 125, aproximadamente 150 o aproximadamente 162 mg administrados por vía subcutánea cada 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 o 10 semanas. En diversas realizaciones, una dosis no aumentada es 50, 75, 100, 125, 150 o 162 mg administrados por vía subcutánea cada 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 o 10 semanas. En diversas realizaciones, una dosis no aumentada es de aproximadamente 50, aproximadamente 75, aproximadamente 100, aproximadamente 125 o aproximadamente 150 mg administrados por vía subcutánea cada semana. En diversas realizaciones, una dosis no aumentada es 50, 75, 100, 125 o 150 mg administrados por vía subcutánea cada semana. En diversas realizaciones, una dosis no aumentada es de aproximadamente 162 mg administrados por vía subcutánea cada dos semanas. En diversas realizaciones, una dosis no aumentada es de 162 mg administrados por vía subcutánea cada dos semanas.

En diversas realizaciones, el anticuerpo se administra en dosis aumentadas. En diversas realizaciones, una dosis aumentada es de al menos 8 mg/kg administrados por vía intravenosa cada 4 semanas. En diversas realizaciones, una dosis aumentada es de al menos 4 mg/kg administrados por vía intravenosa cada 1, 2 o 3 semanas. En diversas realizaciones, una dosis aumentada es de aproximadamente 4, aproximadamente 5, aproximadamente 6, aproximadamente 7, aproximadamente 8, aproximadamente 9, aproximadamente 10, aproximadamente 11, aproximadamente 12, aproximadamente 13, aproximadamente 14, aproximadamente 15 o aproximadamente 16 mg/kg administrados por vía intravenosa cada 1, 2 o 3 semanas. En diversas realizaciones, una dosis aumentada es de 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15 o 16 mg/kg administrados por vía intravenosa cada 1, 2 o 3 semanas. En diversas realizaciones, una dosis aumentada es aproximadamente 8, aproximadamente 9, aproximadamente 10, aproximadamente 11, aproximadamente 12, aproximadamente 13, aproximadamente 14, aproximadamente 15 o aproximadamente 16 mg/kg administrados por vía intravenosa cada cuatro semanas. En diversas realizaciones, una dosis aumentada es de 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15 o 16 mg/kg administrados por vía intravenosa cada cuatro semanas. En diversas realizaciones, una dosis aumentada es de aproximadamente 8 mg/kg administrados por vía intravenosa cada cuatro semanas. En diversas realizaciones, una dosis aumentada es de 8 mg/kg

administrados por vía intravenosa cada cuatro semanas.

En diversas realizaciones, una dosis aumentada es de al menos 162 mg administrados por vía subcutánea cada semana. En diversas realizaciones, una dosis aumentada es aproximadamente 162, aproximadamente 175, aproximadamente 200, aproximadamente 225, aproximadamente 250, aproximadamente 275 o aproximadamente 300 mg administrados por vía subcutánea cada semana. En diversas realizaciones, una dosis aumentada es 162, 175, 200, 225, 250, 275 o 300 mg administrados por vía subcutánea cada semana. En diversas realizaciones, una dosis aumentada es de aproximadamente 175, aproximadamente 200, aproximadamente 225, aproximadamente 250, aproximadamente 275 o aproximadamente 300 mg administrados por vía subcutánea cada dos semanas. En diversas realizaciones, una dosis aumentada es de 175, 200, 225, 250, 275 o 300 mg administrados por vía subcutánea cada dos semanas. En diversas realizaciones, una dosis aumentada es de aproximadamente 162 mg administrados por vía subcutánea cada semana. En diversas realizaciones, una dosis aumentada es de 162 mg administrados por vía subcutánea cada semana.

En diversas realizaciones, los sujetos y las poblaciones de sujetos se seleccionan para la administración de una dosis aumentada de anticuerpo como se describió anteriormente. En diversas realizaciones, los sujetos o poblaciones de sujetos se seleccionan basándose en el sexo. En diversas realizaciones, las mujeres se seleccionan para la administración de una dosis aumentada de anticuerpo como se describió anteriormente. En diversas realizaciones, los sujetos o poblaciones de sujetos se seleccionan basándose en su edad. En diversas realizaciones, se seleccionan sujetos de 18 a 34 años para la administración de una dosis aumentada de anticuerpo como se describió anteriormente.

En las realizaciones, los sujetos o poblaciones de sujetos se seleccionan basándose en los fármacos que se administran o no a los sujetos o poblaciones de sujetos. En diversas realizaciones, los sujetos a los que no se les ha administrado un corticosteroide en el plazo de 90 días se seleccionan para la administración de una dosis aumentada de anticuerpo como se describió anteriormente. En diversas realizaciones, los sujetos a los que no se les ha administrado un corticosteroide en el plazo de 10, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 100, 110 o 120 días se seleccionan para la administración de una dosis aumentada de anticuerpo como se describió anteriormente. En diversas realizaciones, los corticosteroides incluyen betametasona, prednisona, prednisolona, triamcinolona, metilprednisolona o dexametasona. En diversas realizaciones, el corticosteroide es prednisona.

En diversas realizaciones, los sujetos o poblaciones de sujetos se seleccionan basándose en ciertos síntomas o patologías que tienen o están ausentes. En diversas realizaciones, se seleccionan sujetos sin anemia para la administración de una dosis aumentada de anticuerpo como se describió anteriormente. En diversas realizaciones, los sujetos con depresión se seleccionan para la administración de una

En diversas realizaciones, la anemia incluye enfermedades asociadas con la deficiencia de hierro y la mala distribución del hierro. En diversas realizaciones, la anemia incluye anemia por enfermedad crónica, anemia por inflamación, anemia por deficiencia de hierro, deficiencia de hierro funcional y anemia microcítica. Los términos "anemia por enfermedad crónica" o "anemia por inflamación" se refieren a cualquier anemia que se desarrolle como resultado de, por ejemplo, una infección prolongada, inflamación, trastornos neoplásicos, etc. Sin desear vincularse a ninguna teoría científica, la anemia que se desarrolla a menudo se caracteriza por una vida útil más corta de los glóbulos rojos y el secuestro de hierro en los macrófagos, lo que da como resultado una disminución en la cantidad de hierro disponible para producir nuevos glóbulos rojos.

En diversas realizaciones, la depresión incluye depresión menor y mayor. Los síntomas de la depresión incluyen anhedonia, bajo estado de ánimo, cambios en el sueño, el apetito, el nivel de energía, la concentración, el comportamiento diario o la autoestima.

En diversas realizaciones, un sujeto o población de sujetos seleccionados tienen uno o más de los rasgos descritos anteriormente, es decir, un sujeto seleccionado puede ser una mujer, tener entre 18 y 34 años de edad, no tener anemia, tener depresión y/o no haber hecho de un corticosteroide en varios días como se describió anteriormente.

Se conocen varios sistemas de suministro y se pueden utilizar para administrar la composición farmacéutica descrita en la presente memoria, p. ej., encapsulación en liposomas, micropartículas, microcápsulas, endocitosis mediada por receptores (véase, p. ej., Wu et al. (1987) J. Biol. Chem. 262:4429-4432, incorporada en la presente memoria por referencia en su totalidad). Los métodos de introducción incluyen, pero no se limitan a, las vías intradérmica, intramuscular, intraperitoneal, intravenosa, subcutánea, intranasal, epidural y oral. La composición se puede administrar por cualquier vía conveniente, por ejemplo mediante infusión o inyección en bolo, mediante absorción a través de revestimientos epiteliales o mucocutáneos (p. ej., mucosa oral, mucosa rectal e intestinal, etc.) y se puede

administrar junto con otros agentes biológicamente activos. La administración puede ser sistémica o local. El anticuerpo contra IL-6R se puede administrar por vía subcutánea o intravenosa.

La composición farmacéutica también se puede suministrar en una vesícula, tal como un liposoma (véase Langer (1990) Science 249:1527-1533, incorporada en la presente memoria por referencia en su totalidad). En determinadas situaciones, la composición farmacéutica se puede suministrar en un sistema de liberación controlada, por ejemplo, con el uso de una bomba o materiales poliméricos. En otra realización, se puede colocar un sistema de liberación controlada cerca de la diana de la composición, requiriendo así solo una fracción de la dosis sistémica.

Las preparaciones inyectables pueden incluir formas de dosificación para inyecciones intravenosas, subcutáneas, intracutáneas e intramusculares, inyección local, infusiones por goteo, etc. Estas preparaciones inyectables se pueden preparar mediante métodos públicamente conocidos. Por ejemplo, las preparaciones inyectables se pueden preparar, p. ej., disolviendo, suspendiendo o emulsionando el anticuerpo o su sal descrita anteriormente en un medio acuoso estéril o un medio oleoso utilizado convencionalmente para inyectables. Como medio acuoso para inyectables, se encuentran, por ejemplo, solución salina fisiológica, una solución isotónica que contiene glucosa y otros agentes auxiliares, etc., que se pueden utilizar combinados con un agente solubilizante apropiado tal como un alcohol (p. ej., etanol), un polialcohol (p. ej., propilenglicol, polietilenglicol), un tensioactivo no iónico [p. ej., polisorbato 80, HCO-50 (aducto de polioxietileno (50 moles) de aceite de ricino hidrogenado)], etc.). Como medio oleoso, se emplean, p. ej., aceite de sésamo, aceite de soja, etc., que se pueden utilizar combinados con un agente solubilizante tal como benzoato de bencilo, alcohol bencílico, etc. La inyección así preparada se puede cargar en un ampolla apropiada.

### **EJEMPLO**

El objetivo del presente estudio es comprender los patrones de modificación de dosis de TCZ SC en condiciones reales entre pacientes con AR de los Estados Unidos. El estudio examinó retrospectivamente la dosis inicial de TCZ SC entre los pacientes con AR que empezaron la terapia con TCZ SC, la frecuencia de modificaciones de la dosis de TCZ SC durante el seguimiento de 1 año, el tiempo para modificar la dosis y los predictores del aumento de la dosis.

#### **Características del valor inicial**

La muestra del estudio incluyó datos de 1266 pacientes en la base de datos Truven MarketScan y 512 pacientes en la base de datos Optum Clinformatics entre

el 1 de octubre de 2012 y el 30 de junio de 2017 (período de estudio) (**Figura 1**). Los adultos que cumplieron con los criterios de inclusión entre el 1 de octubre de 2013 y el 30 de junio de 2016 (período de identificación del paciente) fueron incluidos en la muestra del estudio. La primera fecha de cumplimentación de tocilizumab (TCZ) subcutáneo (SC) durante el período de identificación del paciente fue la fecha índice. Las principales variables de agrupación utilizadas en el estudio fueron Medicare y Commercial, y los pacientes con cobertura Complementaria de Medicare durante todo el período de estudio se incluyeron en el grupo "Medicare", mientras que los pacientes restantes se incluyeron en el grupo "Commercial".

#### 10 *Los criterios de inclusión y exclusión*

Los pacientes se incluyeron si: tenían  $\geq 1$  reclamación farmacéutica para TCZ SC durante el período de identificación del paciente; tenían  $>1$  reclamación médica por pacientes hospitalizados o  $>2$  reclamaciones médicas por pacientes ambulatorios con códigos de diagnóstico de AR (Clasificación Internacional de Enfermedades [CIE] -9: 714.XX; CIE 10: M05.XX o M06.XX) antes de la fecha de índice; tenían  $>18$  años en la fecha de índice; y tenían  $>12$  meses de inscripción continua en un plan de salud comercial antes y después de la fecha de índice (períodos de referencia y de seguimiento, respectivamente).

Se excluyeron los pacientes con  $\geq 1$  reclamación médica durante el estudio relacionado con los siguientes diagnósticos: espondilitis anquilosante (CIE-9: 720.0x; CIE-10: M08.1, M45.xx), enfermedad de Crohn (CIE-9: 555.xxx) ; CIE-10: K50.00), artritis idiopática juvenil (CIE 9: 714.3x; CIE-10: M08.xx), psoriasis (CIE-9: 696.1x; CIE-10: L40.x), artritis psoriásica (CIE-9: 696.xx; CIE-10: L40.xx), colitis ulcerosa (CIE-9: 556.xx: CIE-10: K51.xx), leucemia linfocítica crónica (CIE-9: 204.1x; CIE- 10: C91.10), linfoma no Hodgkin (CIE-9: 202.8x; CIE-10: C85.90) o arteritis de células gigantes (CIE-9: 446.5x; CIE-10: M13.6x).

#### *Criterios de valoración del estudio*

La dosis mensual promedio (DMP) de TCZ SC se calculó como la cantidad dispensada x concentración/días de suministro x 28.

En el estudio se utilizaron las siguientes categorías de dosis de TCZ SC:  $<324$  mg/28 días (iniciado con una dosis más baja que la indicada en la etiqueta); 324 mg/28 días (es decir, 162 mg Q2W; dosis inicial recomendada para pacientes que pesan  $<100$  kg); entre 324 mg/28 días y 648 mg/28 días; 648 mg/28 días (es decir, 162 mg QW; dosis inicial recomendada para pacientes que pesan  $>100$  kg o dosis aumentada para pacientes que pesan  $<100$  kg); y  $>648$  mg/28 días (dosis más alta que la recomendada en la etiqueta del producto).

Se evaluaron las siguientes características demográficas y clínicas durante el período inicial para la muestra de estudio: edad en la fecha índice, sexo, región de residencia de los pacientes, condiciones comórbidas, puntuación del índice de comorbilidad de Elixhauser (ICE) y tratamiento previo de AR (FARMEsc y productos biológicos). La terapia de índice, incluido el tipo de terapia de índice (monoterapia o terapia combinada), y la dosis de índice se evaluaron en la fecha de índice o más 90 días a partir de la fecha de índice.

El número de cumplimentaciones de TCZ SC por 28 días se calculó utilizando distintas fechas de cumplimentación asociadas con TCZ SC. El aumento de la dosis se definió como un índice de DMP de 324 mg/28 días, seguido de un DMP de 648 mg/28 días después de la fecha de índice. La reducción de la dosis se definió como una DMP de índice de 648 mg/28 días, después una DMP de 324 mg/28 días después de la fecha de índice.

El tiempo hasta el aumento de la primera dosis fue el número de días entre la fecha de índice y la primera cumplimentación de TCZ SC a una dosis aumentada. El tiempo hasta la primera reducción de la dosis fue el número de días entre la fecha de índice y la primera cumplimentación de TCZ SC a una dosis reducida.

Durante el período de seguimiento, se contó el número de días que el paciente estuvo cubierto por TCZ SC, según la fecha de cumplimentación de la receta y el número de días de suministro. Si el número de días de suministro de las recetas de TCZ SC se solapaba, la fecha de inicio de la receta de la segunda cumplimentación se ajustó al día posterior a la finalización de la cumplimentación anterior. Esto ayudó a considerar los días no solapantes cubiertos por las recetas de TCZ SC. Para calcular la proporción de días cubiertos como porcentaje para cada paciente, el número de días cubiertos se dividió por el número de días en el período de seguimiento (365 en este estudio) y se multiplicó por 100.

#### *Análisis estadístico*

Se realizaron análisis descriptivos para todos los resultados del estudio, y se informó sobre las estadísticas descriptivas para todos los resultados del estudio para la muestra general del estudio, así como por variables de agrupación primarias (Medicare y Commercial). Se informó sobre los valores de la media, la desviación típica (DT) y la mediana para las variables continuas, y la frecuencia (N y porcentaje) para las variables categóricas.

El tiempo hasta la primera modificación de la dosis (aumento y reducción) se analizó mediante el análisis de Kaplan-Meier para aquellos pacientes con una modificación de la dosis.

Se utilizó un modelo de regresión logística que incluía variables de agrupación primaria, terapia de índice (monoterapia TCZ SC frente a terapia combinada TCZ SC/FARMEsc) y las características del paciente en el momento inicial para identificar los factores predictivos de probabilidad de aumento de la dosis en la muestra del estudio. Se utilizó un modelo de regresión de riesgos proporcionales de Cox, que incluía variables de agrupación primarias, terapia de índice (monoterapia frente a terapia combinada) y características de los pacientes en el momento inicial, para identificar los predictores de tiempo hasta el aumento de la dosis entre los pacientes en los que se aumentó.

## Resultados

### *Características en el momento inicial*

La edad media (DT) fue de 52,3 ( $\pm$  10,7) años para los pacientes Truven y de 54,9 ( $\pm$  13,3) años para Optum; la proporción de mujeres fue de 82% en Truven y del 83% en Optum; el seguimiento medio (DT) fue de 25,8 ( $\pm$  9,2) meses para los pacientes Truven y 27,9 ( $\pm$  9,1) meses para de Optum; y la puntuación ICE media (DT) fue de 1,8 ( $\pm$  1,9) para pacientes Truven y de 2,3 ( $\pm$  2,4) para Optum (Tabla 1). Los pacientes de las cohortes Truven y Optum con cobertura de Commercial y de Medicare, respectivamente, tenían una edad media (DT) de 50,3 (9,2) y 69,1 (6,6) años (Truven) y 50,3 (11,9) y 64,7 (10,3) (Optum); la proporción de mujeres fue de 83% y 70% (Truven) y 80% y 89% (Optum); y la puntuación ICE media (DT) fue 1,7 (1,8) y 2,8 (2,3) (Truven) y 1,7 (7,7) y 3,9 (2,9).

Doce meses antes de la fecha de índice, se utilizaban comúnmente FARMEsc, fármacos biológicos y corticosteroides entre los pacientes de Truven y Optum (Truven: 72%, 75% y 74%; y Optum: 71%, 71% y 79%, respectivamente; Tabla 1). Los patrones de tratamiento de la AR en el momento inicial por cobertura entre los pacientes de Truven y Optum también se muestran en la Tabla 1.

**Tabla 1. Características Demográficas y Clínicas Iniciales, y Patrones de Tratamiento**

| Características                              | Truven MarketScan        |                       |                      | Optum Clinformatics     |                       |                     |
|----------------------------------------------|--------------------------|-----------------------|----------------------|-------------------------|-----------------------|---------------------|
|                                              | Commercial<br>(N = 1127) | Medicare<br>(N = 139) | Global<br>(N = 1266) | Commercial<br>(N = 351) | Medicare<br>(N = 161) | Global<br>(N = 512) |
| Edad en la fecha de índice, media, años (DT) | 50,3 (9,2)               | 69,1 (6,6)            | 52,3 (10,7)          | 50,3 (11,9)             | 64,7 (10,3)           | 54,9 (13,3)         |
| Mujeres, N (%)                               | 939 (83)                 | 97 (70)               | 1036 (82)            | 282 (80)                | 143 (89)              | 425 (83)            |
| Región, N (%)                                |                          |                       |                      |                         |                       |                     |

|                                             |            |            |            |            |            |            |
|---------------------------------------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|
| Centro Norte                                | 184 (16)   | 35 (25)    | 219 (17)   | 73 (21)    | 20 (12)    | 93 (18)    |
| Noreste                                     | 167 (15)   | 43 (31)    | 210 (17)   | 22 (6)     | 18 (11)    | 40 (8)     |
| Sur                                         | 567 (50)   | 45 (32)    | 612 (48)   | 185 (53)   | 76 (47)    | 261 (51)   |
| Oeste                                       | 197 (17)   | 15 (11)    | 212 (17)   | 71 (20)    | 48 (30)    | 119 (23)   |
| Desconocido                                 | 12 (1)     | 1 (1)      | 13 (1)     | 0 (0)      | 1 (1)      | 1 (0)      |
| Duración del, seguimiento media, meses (DT) | 26,0 (9,3) | 24,4 (9,1) | 25,8 (9,2) | 27,9 (9,0) | 28,0 (9,3) | 27,9 (9,1) |
| Año de índice, N (%)                        |            |            |            |            |            |            |
| 2013                                        | 60 (5)     | 10 (7)     | 70 (6)     | 6 (2)      | 8 (5)      | 14 (3)     |
| 2014                                        | 478 (42)   | 49 (35)    | 527 (42)   | 164 (47)   | 53 (33)    | 217 (42)   |
| 2015                                        | 417 (37)   | 57 (41)    | 474 (37)   | 132 (38)   | 55 (34)    | 187 (37)   |
| 2016                                        | 172 (15)   | 23 (17)    | 195 (15)   | 49 (14)    | 45 (28)    | 94 (18)    |
| Puntuación ICE, media (DT)                  | 1,7 (1,8)  | 2,8 (2,3)  | 1,8 (1,9)  | 1,7 (1,7)  | 3,8 (2,9)  | 2,3 (2,4)  |
| Grupo ICE, N (%)                            |            |            |            |            |            |            |
| 0                                           | 341 (30)   | 22 (16)    | 363 (29)   | 104 (30)   | 15 (9)     | 119 (23)   |
| 1                                           | 304 (27)   | 21 (15)    | 325 (26)   | 100 (28)   | 24 (15)    | 124 (24)   |
| 2                                           | 202 (18)   | 33 (24)    | 235 (19)   | 61 (17)    | 25 (16)    | 86 (17)    |
| ≥3                                          | 280 (25)   | 63 (45)    | 343 (27)   | 86 (25)    | 97 (60)    | 183 (36)   |
| Patrones de tratamiento de AR iniciales     |            |            |            |            |            |            |
| FARMEsc <sup>a</sup>                        | 814 (72)   | 103 (74)   | 917 (72)   | 244 (70)   | 118 (73)   | 362 (71)   |
| Biológicos <sup>b</sup>                     | 857 (76)   | 98 (71)    | 955 (75)   | 249 (71)   | 116 (72)   | 365 (71)   |
| Corticosteroides <sup>c</sup>               | 828 (73)   | 104 (75)   | 932 (74)   | 267 (76)   | 136 (84)   | 403 (79)   |

<sup>a</sup>Los FARMEsc incluyen sulfato de hidroxiquina, leflunomida, metotrexato, y sulfasalazina.

<sup>b</sup>Los fármacos biológicos incluyen inhibidores del factor de necrosis tumoral (certolizumab, etanercept, golimumab, adalimumab e infliximab) e inhibidores del factor de necrosis no tumoral (abatacept, rituximab, tofacitinib y tocilizumab intravenoso).

<sup>c</sup> Los corticosteroides incluyen prednisona, dexametasona, hidrocortisona, metilprednisolona, prednisolona, triamcinolona, acetato de cortisona y betametasona.

Los FARMEsc indican fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad sintéticos convencionales; ICE: índice de comorbilidad de Elixhauser; AR, artritis reumatoide; DT: desviación típica.

5

### Patrones de tratamiento

En la muestra del estudio, 90 días antes de la fecha de índice, 22% de los pacientes de Truven y el 25% de los pacientes de Optum estaban sin terapia; 47% de cada uno de los pacientes de Truven y Optum estaban recibiendo monoterapia; 31% de los pacientes de Truven y 29% de los pacientes de Optum recibieron tratamiento combinado con FARMEsc y fármacos biológicos; y 51% de los pacientes de Truven y 57% de los pacientes de Optum habían utilizado corticosteroides. Entre los pacientes de Truven y Optum con cobertura de Commercial y de Medicare, respectivamente, 47% y 44% (Truven) y 46% y 48% (Optum) recibieron monoterapia, y 30% y 35% (Truven) y 29% y 27% (Optum) recibieron tratamiento combinado con FARMEsc y fármacos biológicos (**Tabla 2**).

**Tabla 2: Patrones de Tratamiento de AR Proxiales**

| Tratamiento de AR Proximal (90 días antes de la fecha de índice pero lo más próximo a la fecha de índice), N (%) | Truven MarketScan     |                    |                   | Optum Clinformatics  |                    |                  |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------|--------------------|-------------------|----------------------|--------------------|------------------|
|                                                                                                                  | Commercial (N = 1127) | Medicare (N = 139) | Global (N = 1266) | Commercial (N = 351) | Medicare (N = 161) | Global (N = 512) |
| Sin terapia                                                                                                      | 253 (22)              | 30 (22)            | 283 (22)          | 86 (25)              | 40 (25)            | 126 (25)         |
| Monoterapia                                                                                                      | 535 (47)              | 61 (44)            | 596 (47)          | 163 (46)             | 77 (48)            | 240 (47)         |
| Solo FARMEsc                                                                                                     | 275 (24)              | 36 (26)            | 311 (25)          | 78 (22)              | 47 (29)            | 125 (24)         |
| Sulfato de hidroxycloquina                                                                                       | 75 (7)                | 13 (9)             | 88 (7)            | 13 (4)               | 12 (7)             | 25 (5)           |
| Leflunomida                                                                                                      | 53 (5)                | 10 (7)             | 63 (5)            | 17 (5)               | 8 (5)              | 25 (5)           |
| Metotrexato                                                                                                      | 173 (15)              | 18 (13)            | 191 (15)          | 46 (13)              | 32 (20)            | 78 (15)          |
| Sulfasalazina                                                                                                    | 24 (2)                | 5 (4)              | 29 (2)            | 13 (4)               | 7 (4)              | 20 (4)           |
| Solo fármacos biológicos                                                                                         | 260 (33)              | 25 (18)            | 285 (23)          | 85 (24)              | 30 (19)            | 115 (22)         |
| TNFi                                                                                                             | 158 (14)              | 15 (11)            | 173 (14)          | 57 (16)              | 15 (9)             | 72 (14)          |
| Certolizumab                                                                                                     | 22 (2)                | 0 (0)              | 22 (2)            | 13 (4)               | 2 (1)              | 15 (3)           |
| Etanercept                                                                                                       | 64 (6)                | 5 (4)              | 69 (5)            | 20 (6)               | 5 (3)              | 25 (5)           |
| Golimumab                                                                                                        | 10 (1)                | 1 (1)              | 11 (1)            | 8 (2)                | 3 (2)              | 11 (2)           |
| Adalimumab                                                                                                       | 62 (6)                | 9 (6)              | 71 (6)            | 19 (5)               | 5 (3)              | 24 (5)           |

|                                                                         |          |         |             |          |          |             |
|-------------------------------------------------------------------------|----------|---------|-------------|----------|----------|-------------|
| Infliximab                                                              | 1 (0)    | 0 (0)   | 1 (0)       | 0 (0)    | 0 (0)    | 0 (0)       |
| Abatacept                                                               | 50 (4)   | 7 (5)   | 57 (5)      | 14 (4)   | 11 (7)   | 25 (5)      |
| Rituximab                                                               | 1 (0)    | 0 (0)   | 1 (0)       | 0 (0)    | 0 (0)    | 0 (0)       |
| Tofacitinib                                                             | 40 (4)   | 5 (4)   | 45 (4)      | 14 (4)   | 5 (3)    | 19 (4)      |
| TCZ IV                                                                  | 53 (5)   | 5 (4)   | 58 (5)      | 15 (4)   | 5 (3)    | 20 (4)      |
| Terapia combinada                                                       |          |         |             |          |          |             |
| FARMEsc +<br>biológicos                                                 | 339 (30) | 48 (35) | 387<br>(31) | 102 (29) | 44 (27)  | 146<br>(29) |
| Uso de<br>corticosteroides<br>(+90 días antes de<br>la fecha de índice) | 576 (51) | 72 (52) | 648<br>(51) | 189 (54) | 105 (65) | 294<br>(57) |
| Prednisona                                                              | 498 (44) | 64 (46) | 562<br>(44) | 158 (45) | 94 (58)  | 252<br>(49) |
| Dexametasona                                                            | 5 (0)    | 0 (0)   | 5 (0)       | 1 (0)    | 2 (1)    | 3 (1)       |
| Hidrocortisona                                                          | 4 (0)    | 1 (1)   | 5 (0)       | 1 (0)    | 1 (1)    | 2 (0)       |
| Metilprednisolona                                                       | 101 (9)  | 16 (12) | 117 (9)     | 36 (10)  | 13 (8)   | 49 (10)     |
| Prednisolona                                                            | 1 (0)    | 0 (0)   | 1 (0)       | 0 (0)    | 0 (0)    | 0 (0)       |
| Triamcinolona                                                           | 14 (1)   | 2 (1)   | 16 (1)      | 0 (0)    | 5 (3)    | 5 (1)       |
| Acetato de<br>cortisona                                                 | 0 (0)    | 0 (0)   | 0 (0)       | 0 (0)    | 0 (0)    | 0 (0)       |
| Betametasona                                                            | 5 (0)    | 0 (0)   | 5 (0)       | 1 (0)    | 0 (0)    | 1 (0)       |

FARMEsc indica fármaco antirreumático modificador de la enfermedad sintético convencional; IV, intravenoso; ARA, artritis reumatoide; TCZ, tocilizumab; TNFi, inhibidor del factor de necrosis tumoral.

Aproximadamente la mitad de los pacientes empezaron con TCZ SC como monoterapia (Truven, 44%; y Optum, 47%), mientras que la otra mitad empezó con TCZ SC como terapia combinada (Truven, 56%; y Optum, 53%). Entre los pacientes de Truven y Optum con cobertura de Commercial y de Medicare, respectivamente, 44% y 39% (Truven) y 50% y 42% (Optum) empezaron con TCZ SC como monoterapia, mientras que 56% y 61% (Truven) y 50% y 58% (Optum) empezaron con TCZ SC como terapia combinada. Entre los pacientes que empezaron con TCZ SC con FARMEsc (Truven, 49%; y Optum, 48%), el metotrexato fue el FARMEsc más utilizado (Truven, 32%; y Optum, 30%). Una pequeña proporción de pacientes inició TCZ SC con otro FARMEb (Truven, 3%; y Optum, 1%) (Tabla 3).

**Tabla 3: Terapia de Índice con Tocilizumab Subcutáneo, Dosis, Cumplimentaciones, Modificaciones de Dosis**

| Terapia de índice y dosis, N (%)                                                           | Truven MarketScan     |                    |                   | Optum Clinformatics  |                    |                  |
|--------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------|--------------------|-------------------|----------------------|--------------------|------------------|
|                                                                                            | Commercial (N = 1127) | Medicare (N = 139) | Global (N = 1266) | Commercial (N = 351) | Medicare (N = 161) | Global (N = 512) |
| Monoterapia                                                                                | 499 (44)              | 54 (39)            | 553 (44)          | 174 (50)             | 67 (42)            | 241 (47)         |
| Terapia combinada (fecha de índice [inclusive] +90 días) con fármacos biológicos o FARMEsc | 628 (56)              | 85 (61)            | 713 (56)          | 177 (50)             | 94 (58)            | 271 (53)         |
| TCZ SC+ FARMEsc                                                                            | 546 (48)              | 75 (54)            | 621 (49)          | 163 (46)             | 81 (50)            | 244 (48)         |
| Sulfato de hidroxiclороquina                                                               | 150 (13)              | 20 (14)            | 170 (13)          | 32 (9)               | 18 (11)            | 50 (10)          |
| Leflunomida                                                                                | 104 (9)               | 13 (9)             | 117 (9)           | 28 (8)               | 16 (10)            | 44 (9)           |
| Metotrexato                                                                                | 363 (32)              | 48 (35)            | 411 (32)          | 104 (30)             | 50 (31)            | 154 (30)         |
| Sulfasalazina                                                                              | 41 (4)                | 4 (3)              | 45 (4)            | 15 (4)               | 10 (6)             | 25 (5)           |
| TCZ SC+ biológicos                                                                         | 39 (3)                | 4 (3)              | 43 (3)            | 0 (0)                | 5 (3)              | 5 (1)            |
| TNFi                                                                                       | 28 (2)                | 3 (2)              | 31 (2)            | 0 (0)                | 1 (1)              | 8 (2)            |
| Certolizumab                                                                               | 6 (1)                 | 0 (0)              | 6 (0)             | 0 (0)                | 0 (0)              | 1 (0)            |
| Etanercept                                                                                 | 9 (1)                 | 2 (1)              | 11 (1)            | 0 (0)                | 1 (1)              | 3 (1)            |
| Golimumab                                                                                  | 4 (0)                 | 0 (0)              | 4 (0)             | 0 (0)                | 0 (0)              | 0 (0)            |
| Adalimumab                                                                                 | 8 (1)                 | 1 (1)              | 9 (1)             | 0 (0)                | 0 (0)              | 4 (1)            |
| Infliximab                                                                                 | 1 (0)                 | 0 (0)              | 1 (0)             | 0 (0)                | 0 (0)              | 0 (0)            |
| Abatacept                                                                                  | 3 (0)                 | 1 (1)              | 4 (0)             | 0 (0)                | 2 (1)              | 5 (1)            |
| Rituximab                                                                                  | 0 (0)                 | 0 (0)              | 0 (0)             | 0 (0)                | 0 (0)              | 0 (0)            |
| Tofacitinib                                                                                | 0 (0)                 | 0 (0)              | 0 (0)             | 0 (0)                | 0 (0)              | 0 (0)            |
| TCZ IV                                                                                     | 8 (1)                 | 0 (0)              | 8 (1)             | 0 (0)                | 3 (2)              | 5 (1)            |
| TCZ SC + FARMEsc + biológicos                                                              | 43 (4)                | 6 (4)              | 49 (4)            | 14 (4)               | 8 (5)              | 22 (4)           |
| Uso de corticosteroides (fecha de índice [inclusive] +90 días)                             | 539 (48)              | 72 (52)            | 611 (48)          | 171 (49)             | 96 (60)            | 267 (52)         |

|                                                                                           |           |           |           |           |           |           |
|-------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|
| Prednisona                                                                                | 444 (39)  | 63 (45)   | 507 (40)  | 139 (40)  | 84 (52)   | 223 (44)  |
| Dexametasona                                                                              | 2 (0)     | 0 (0)     | 2 (0)     | 1 (0)     | 4 (2)     | 5 (1)     |
| Hidrocortisona                                                                            | 7 (1)     | 0 (0)     | 7 (1)     | 1 (0)     | 0 (0)     | 1 (0)     |
| Metilprednisolona                                                                         | 110 (10)  | 14 (10)   | 124 (10)  | 27 (8)    | 13 (8)    | 40 (8)    |
| Prednisolona                                                                              | 1 (0)     | 0 (0)     | 1 (0)     | 0 (0)     | 0 (0)     | 0 (0)     |
| Triamcinolona                                                                             | 28 (2)    | 4 (3)     | 32 (3)    | 11 (3)    | 4 (2)     | 15 (3)    |
| Acetato de cortisona                                                                      | 0 (0)     | 0 (0)     | 0 (0)     | 0 (0)     | 0 (0)     | 0 (0)     |
| Betametasona                                                                              | 3 (0)     | 1 (1)     | 4 (0)     | 1 (0)     | 1 (1)     | 2 (0)     |
| Dosis de índice de TCZ SC, N (%)                                                          |           |           |           |           |           |           |
| <324 mg/28 días                                                                           | 68 (6)    | 3 (2)     | 71 (6)    | 4 (1)     | 7 (4)     | 11 (2)    |
| 324 mg/28 días (ie, 162 mg Q2W)                                                           | 533 (47)  | 75 (54)   | 608 (48)  | 168 (48)  | 77 (48)   | 245 (48)  |
| Entre 324 y 648 mg/28 días                                                                | 43 (4)    | 4 (3)     | 47 (4)    | 4 (1)     | 1 (1)     | 5 (1)     |
| 648 mg/28 días (ie, 162 mg QW)                                                            | 477 (42)  | 54 (39)   | 531 (42)  | 174 (50)  | 76 (47)   | 250 (49)  |
| >648 mg/28 días                                                                           | 5 (0)     | 0 (0)     | 5 (0)     | 1 (0)     | 0 (0)     | 1 (0)     |
| Dosis perdida                                                                             | 1 (0)     | 3 (2)     | 4 (0)     | 0 (0)     | 0 (0)     | 0 (0)     |
| Núm. de cumplimentaciones de TCZ SC/28 días durante el período de seguimiento, media (DT) |           |           |           |           |           |           |
|                                                                                           | 6,8 (4,3) | 6,0 (3,9) | 6,7 (4,3) | 7,0 (4,4) | 7,3 (4,8) | 7,1 (4,5) |
| <b>Modificaciones de dosis</b>                                                            |           |           |           |           |           |           |
| Terapia de índice con 324 mg/28 días (ie, 162 mg Q2W)                                     | 533 (47)  | 75 (55)   | 608 (48)  | 168 (48)  | 77 (48)   | 245 (48)  |
| Aumento de dosis                                                                          | 204 (38)  | 19 (25)   | 223 (37)  | 73 (43)   | 24 (31)   | 97 (40)   |
| Terapia de índice con 648 mg/28 días (ie, 162 mg QW)                                      | 477 (42)  | 54 (40)   | 531 (42)  | 174 (50)  | 76 (47)   | 250 (49)  |
| Reducción de dosis                                                                        | 14 (0)    | 3 (6)     | 17 (3)    | 5 (3)     | 4 (5)     | 9 (4)     |

|                                          |           |           |           |           |           |           |
|------------------------------------------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|
| Proporción de días cubiertos, media (DT) | 0,5 (0,3) | 0,5 (0,3) | 0,5 (0,3) | 0,4 (0,3) | 0,5 (0,3) | 0,4 (0,3) |
|------------------------------------------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|

La mayoría de los pacientes empezó con una de las dosis recomendadas de TCZ SC 162 mg Q2W (Truven, 48%; y Optum, 48%) o 162 mg QW (Truven, 42%; y Optum, 49%). Los pacientes restantes (Truven, 10%; y Optum, 3%) empezaron con una dosis más baja que la indicada en la etiqueta (<324 mg/28 días) o estaban entre las categorías de dosis de 162 mg Q2W y QW (324 mg/28 días y 648 mg/28 días) (Tabla 3).

#### *Modificaciones de dosis*

Durante el período de seguimiento de 1 año, de los pacientes que empezaron con la dosis de 162 mg Q2W de TCZ SC, 37% de Truven y 40% de Optum aumentaron a 162 mg QW. Entre los pacientes que empezaron con la dosis de 162 mg QW de TCZ SC, solo 3% (Truven) y 4% (Optum) tuvieron una reducción de la dosis a 162 mg Q2W (Tabla 2). En general, 60% y 68% de los pacientes de Truven y Optum empezaron con, o aumentaron a, la dosis semanal más alta. Entre los pacientes de Truven y Optum con cobertura de Commercial y de Medicare, respectivamente, 60% y 53% (Truven) y 70% y 62% (Optum) empezaron con, o aumentaron a, la dosis semanal más alta, mientras que 0% y 6% (Truven) y 3% y 5% (Optum) tuvieron una reducción de dosis de 162 mg QW a 162 mg Q2W. El número medio (DT) de complementaciones de TCZ SC por 28 días durante el período de seguimiento fue de 6,7 ( $\pm 4,3$ ) para los pacientes de Truven y 7,1 ( $\pm 4,5$ ) para los pacientes de Optum (Tabla 3). La proporción media (DT) de días cubiertos en la muestra del estudio fue de alrededor del 50% (Truven, 0,5 [ $\pm 0,3$ ]; y Optum, 0,4 [ $\pm 0,3$ ]; Tabla 3).

#### *Tiempo para aumentar la dosis*

Entre los pacientes que tuvieron un aumento de la dosis, el tiempo medio (DT) para el aumento de la dosis fue de 126 ( $\pm 6,1$ ) días para los pacientes de Truven y 112 ( $\pm 7,7$ ) días para los pacientes de Optum (Figuras 2A y 2B).

#### *Regresión logística para la probabilidad de aumento de la dosis*

Entre los pacientes de Truven, el uso de corticosteroides, la edad y la anemia (definida mediante los códigos de diagnóstico CIE-9/CIE-10) fueron los tres predictores principales del aumento de la dosis. El uso de corticosteroides en el plazo de 90 días a partir de la fecha de índice (razón de probabilidades [RP]: 0,70; P = 0,02), pacientes de 35 a 44 años frente a pacientes de 18 a 34 años (RP: 0,54; P = 0,05) o pacientes con anemia frente a sin anemia (RP: 0,50; P = 0,04) tuvieron menos

probabilidades de aumento de la dosis (**Tabla 4**).

5

**Tabla 4. Regresión logística para la probabilidad de aumento de la primera dosis en pacientes de Truven y Optum que aumentaron la dosis**

| Parámetro                   | Referencia | Razón de probabilidades | Límites de confianza de la razón de riesgo 95% |       | Valor P |
|-----------------------------|------------|-------------------------|------------------------------------------------|-------|---------|
| Truven MarketScan           |            |                         |                                                |       |         |
| Terapia combinada de índice | Si vs no   | 1,11                    | −0,21                                          | 0,39  | ,50     |
| Uso de corticosteroides     |            | 0,70                    | −0,65                                          | −0,05 | ,02     |
| Commercial                  | Medicare   | 1,09                    | −0,80                                          | 1,12  | ,86     |
| Edad, años                  |            |                         |                                                |       |         |
| 35–44                       | 18–34 años | 0,54                    | −1,23                                          | 0,01  | ,05     |
| 45–54                       |            | 0,59                    | −1,08                                          | 0,04  | ,06     |
| 55–64                       |            | 0,79                    | −0,78                                          | 0,33  | ,40     |
| Género, femenino            | Masculino  | 1,10                    | −0,30                                          | 0,52  | ,64     |
| Región geográfica           |            |                         |                                                |       |         |
| Centro Norte                | Sur        | 1,19                    | −0,25                                          | 0,59  | ,41     |
| Noreste                     |            | 0,94                    | −0,52                                          | 0,37  | ,77     |
| Oeste                       |            | 1,14                    | −0,28                                          | 0,54  | ,52     |
| Desconocida                 |            | 1,96                    | −0,68                                          | 1,85  | ,29     |
| Puntuación ICE              |            |                         |                                                |       |         |
| 1                           | ICE = 0    | 1,32                    | −0,15                                          | 0,70  | ,20     |
| 2                           |            | 1,32                    | −0,27                                          | 0,81  | ,31     |
| ≥3                          |            | 0,89                    | −0,82                                          | 0,58  | ,76     |
| Año de índice               |            |                         |                                                |       |         |
| 2013                        | 2016       | 1,80                    | −0,08                                          | 1,25  | ,08     |
| 2014                        |            | 1,00                    | −0,44                                          | 0,47  | ,99     |
| 2015                        |            | 0,93                    | −0,52                                          | 0,40  | ,77     |

|                             |            |      |       |       |     |
|-----------------------------|------------|------|-------|-------|-----|
| Afecciones comórbidas       |            |      |       |       |     |
| Diabetes                    |            | 1,63 | −0,09 | 1,11  | ,11 |
| ECV                         |            | 0,85 | −0,61 | 0,30  | ,47 |
| Hipertensión                |            | 1,23 | −0,20 | 0,61  | ,32 |
| Cáncer                      |            | 1,24 | −0,65 | 1,25  | ,65 |
| Asma                        |            | 1,01 | −0,86 | 0,86  | ,98 |
| EPOC                        | Si vs no   | 1,18 | −0,48 | 0,89  | ,62 |
| Anemia                      |            | 0,50 | −1,32 | −0,02 | ,04 |
| Vasculitis reumatoide       |            | 0,32 | −2,62 | 0,48  | ,13 |
| Osteoporosis                |            | 0,84 | −0,53 | 0,20  | ,36 |
| Depresión                   |            | 0,89 | −0,71 | 0,48  | ,70 |
| Enfermedad mental           |            | 1,29 | −0,18 | 0,72  | ,26 |
| <b>Optum</b>                |            |      |       |       |     |
| Terapia combinada de índice | Si vs no   | 1,46 | −0,19 | 0,93  | ,19 |
| Uso de corticosteroides     |            | 0,70 | −1,09 | 0,31  | ,32 |
| Commercial                  | Medicare   | 1,88 | −0,06 | 1,36  | ,08 |
| Edad, años                  |            |      |       |       |     |
| 35–44                       | 18–34 años | 0,85 | −1,20 | 0,90  | ,76 |
| 45–54                       |            | 0,74 | −1,24 | 0,69  | ,53 |
| 55–64                       |            | 0,96 | −0,99 | 0,95  | ,93 |
| Género, femenino            | Masculino  | 2,54 | 0,18  | 1,78  | ,02 |
| Región geográfica           |            |      |       |       |     |
| Centro Norte                | Sur        | 0,50 | −1,42 | −0,03 | ,05 |
| Noreste                     |            | 0,27 | −2,78 | −0,22 | ,04 |
| Oeste                       |            | 0,75 | −0,89 | 0,29  | ,34 |
| Puntuación ICE              | ICE = 0    |      |       |       |     |

|                       |          |      |       |      |     |
|-----------------------|----------|------|-------|------|-----|
| 1                     |          | 0,91 | −0,79 | 0,60 | ,80 |
| 2                     |          | 0,77 | −1,17 | 0,63 | ,57 |
| ≥3                    |          | 0,41 | −2,06 | 0,23 | ,13 |
| Año de índice         |          |      |       |      |     |
| 2013                  | 2016     | 0,91 | −1,73 | 1,30 | ,90 |
| 2014                  |          | 0,80 | −0,89 | 0,46 | ,51 |
| 2015                  |          | 0,80 | −0,91 | 0,48 | ,53 |
| Afecciones comórbidas |          |      |       |      |     |
| Diabetes              | Si vs no | 0,98 | −0,79 | 0,77 | ,95 |
| ECV                   |          | 1,08 | −0,65 | 0,84 | ,83 |
| Hipertensión          |          | 1,11 | −0,57 | 0,77 | ,77 |
| Cáncer                |          | 0,69 | −1,44 | 0,87 | ,53 |
| Asma                  |          | 1,64 | −0,55 | 1,53 | ,35 |
| EPOC                  |          | 0,47 | −1,60 | 0,12 | ,08 |
| Anemia                |          | 0,77 | −1,16 | 0,71 | ,57 |
| Vasculitis reumatoide |          | 0,86 | −1,76 | 1,88 | ,87 |
| Osteoporosis          |          | 0,70 | −0,89 | 0,19 | ,20 |
| Depresión             |          | 1,47 | −0,47 | 1,25 | ,38 |
| Enfermedad mental     |          | 0,78 | −0,89 | 0,42 | ,46 |

ECV indica enfermedad cardiovascular; EPOC, enfermedad pulmonar obstructiva crónica; ICE, índice de comorbilidad de Elixhauser.

5 Entre los pacientes de Optum, las mujeres (RP: 2,54; P = 0,02) tenían mayores probabilidades de aumento de la dosis en comparación con los hombres, mientras que los pacientes de las regiones centro norte (RP: 0,50; P = 0,05) y noreste (RP: 0,27; P = 0,04) tenían menores probabilidades de aumento de la dosis que los pacientes del sur (**Tabla 4**). Otros factores no fueron significativos.

10 Cuando se utilizó el modelo de Cox entre pacientes con aumento de dosis, los pacientes de Truven del noreste tuvieron un mayor índice de riesgo (RR) de aumento de dosis que los pacientes del sur (RR: 1,82; P = 0,01). Los pacientes con

depresión de Optum tuvieron un aumento de la RR de aumento de dosis en comparación con los pacientes sin depresión (RR: 3,51; P = 0,04), y los pacientes con un año de índice de 2014 o 2015 tuvieron una RR de aumento de dosis más baja en comparación con los pacientes con un año de índice de 2016 (RR: 0,33; P = 0,01 y RR: 0,35, respectivamente; P = 0,01) (**Tabla 5**).

**Tabla 5. Regresión de Cox para el tiempo hasta el (primer) aumento de dosis entre los pacientes de Truven y Optum a los que se aumentó la dosis**

| Parámetro                   | Referencia | Razón de Riesgo | Límites de confianza de la razón de riesgo 95% |      | Valor P |
|-----------------------------|------------|-----------------|------------------------------------------------|------|---------|
| Truven MarketScan           |            |                 |                                                |      |         |
| Terapia combinada de índice | Si vs no   | 0,96            | −0,49                                          | 0,41 | ,85     |
| Uso de corticosteroides     |            | 1,03            | −0,29                                          | 0,34 | ,87     |
| Commercial                  | Medicare   | 1,54            | −0,44                                          | 1,31 | ,33     |
| Edad, años                  |            |                 |                                                |      |         |
| 35–44                       | 18–34 años | 1,10            | −0,50                                          | 0,70 | ,75     |
| 45–54                       |            | 1,05            | −0,51                                          | 0,61 | ,86     |
| 55–64                       |            | 1,48            | −0,15                                          | 0,93 | ,15     |
| Género, femenino            | Masculino  | 1,05            | −0,34                                          | 0,44 | ,80     |
| Región geográfica           |            |                 |                                                |      |         |
| Centro Norte                | Sur        | 1,18            | −0,24                                          | 0,57 | ,42     |
| Noreste                     |            | 1,82            | 0,16                                           | 1,04 | ,01     |
| Oeste                       |            | 0,80            | −0,62                                          | 0,18 | ,28     |
| Desconocida                 |            | 0,40            | −2,04                                          | 0,21 | ,11     |
| Puntuación ICE              |            |                 |                                                |      |         |
| 1                           | ICE = 0    | 1,28            | −0,17                                          | 0,66 | ,24     |
| 2                           |            | 1,06            | −0,52                                          | 0,64 | ,84     |
| ≥3                          |            | 0,91            | −0,83                                          | 0,65 | ,81     |

| Año de índice               |            |      |       |      |     |
|-----------------------------|------------|------|-------|------|-----|
| 2013                        | 2016       | 0,77 | −0,88 | 0,36 | ,41 |
| 2014                        |            | 0,87 | −0,59 | 0,30 | ,53 |
| 2015                        |            | 0,99 | −0,47 | 0,45 | ,97 |
| Afecciones comórbidas       |            |      |       |      |     |
| Diabetes                    | Si vs no   | 1,10 | −0,55 | 0,75 | ,77 |
| ECV                         |            | 1,60 | −0,01 | 0,95 | ,06 |
| Hipertensión                |            | 1,01 | −0,40 | 0,43 | ,95 |
| Cáncer                      |            | 1,09 | −0,97 | 1,14 | ,88 |
| Asma                        |            | 2,34 | −0,06 | 1,76 | ,07 |
| EPOC                        |            | 0,53 | −1,35 | 0,08 | ,08 |
| Anemia                      |            | 0,96 | −0,66 | 0,58 | ,90 |
| Vasculitis reumatoide       |            | 2,31 | −0,53 | 2,20 | ,23 |
| Osteoporosis                |            | 0,90 | −0,49 | 0,27 | ,58 |
| Depresión                   |            | 1,04 | −0,54 | 0,62 | ,89 |
| Enfermedad mental           |            | 1,02 | −0,43 | 0,47 | ,93 |
| Optum                       |            |      |       |      |     |
| Terapia combinada de índice | Si vs no   | 1,08 | −0,52 | 0,67 | ,81 |
| Uso de corticosteroides     |            | 1,26 | −0,33 | 0,78 | ,42 |
| Commercial                  | Medicare   | 1,38 | −0,65 | 1,29 | ,52 |
| Edad, años                  |            |      |       |      |     |
| 35–44                       | 18–34 años | 0,69 | −1,36 | 0,61 | ,45 |
| 45–54                       |            | 0,66 | −1,36 | 0,54 | ,39 |
| 55–64                       |            | 0,90 | −1,06 | 0,84 | ,82 |
| Género, femenino            | Masculino  | 1,34 | −0,60 | 1,19 | ,52 |
| Región geográfica           | Sur        |      |       |      |     |

|                       |          |      |       |       |     |
|-----------------------|----------|------|-------|-------|-----|
| North central         |          | 1,54 | −0,35 | 1,21  | ,28 |
| Noreste               |          | 2,02 | −0,76 | 2,16  | ,35 |
| Oeste                 |          | 1,07 | −0,56 | 0,68  | ,84 |
| Puntuación ICE        |          |      |       |       |     |
| 1                     | ICE = 0  | 1,72 | −0,21 | 1,30  | ,16 |
| 2                     |          | 0,88 | −1,08 | 0,82  | ,79 |
| ≥3                    |          | 2,71 | −0,34 | 2,34  | ,15 |
| Año de índice         |          |      |       |       |     |
| 2013                  | 2016     | 0,55 | −2,16 | 0,96  | ,45 |
| 2014                  |          | 0,33 | −1,87 | −0,32 | ,01 |
| 2015                  |          | 0,35 | −1,86 | −0,24 | ,01 |
| Afecciones comórbidas |          |      |       |       |     |
| Diabetes              | Si vs no | 1,08 | −0,83 | 0,99  | ,86 |
| ECV                   |          | 0,69 | −1,31 | 0,58  | ,45 |
| Hipertensión          |          | 1,63 | −0,25 | 1,23  | ,20 |
| Cáncer                |          | 1,28 | −1,05 | 1,54  | ,71 |
| Asma                  |          | 0,92 | −1,25 | 1,09  | ,89 |
| EPOC                  |          | 1,35 | −0,61 | 1,22  | ,52 |
| Anemia                |          | 2,45 | −0,20 | 1,99  | ,11 |
| Vasculitis reumatoide |          | 1,40 | −1,45 | 2,12  | ,71 |
| Osteoporosis          |          | 0,75 | −0,88 | 0,30  | ,34 |
| Depresión             |          | 3,51 | 0,09  | 2,42  | ,04 |
| Enfermedad mental     |          | 0,61 | −1,18 | 0,20  | ,17 |

ECV indica enfermedad cardiovascular; EPOC, enfermedad pulmonar obstructiva crónica; ICE, índice de comorbilidad de Elixhauser.

## 5 Patrones de modificación de la dosis de tocilizumab subcutáneo en

### **condiciones reales entre pacientes con artritis reumatoide**

El TCZ ha sido aprobado en varios países para adultos con AR de moderada a grave (entre otras indicaciones), que han tenido una respuesta inadecuada a  $\geq 1$  FARME. Durante la última década, múltiples estudios han demostrado la seguridad y eficacia de TCZ en pacientes con AR.<sup>7-12</sup> Se han examinado los patrones de modificación de dosis entre pacientes con AR que reciben TCZ IV; sin embargo, los datos similares entre los pacientes con AR que reciben TCZ SC son limitados. El presente estudio es uno de los primeros en investigar la modificación de la dosis de TCZ SC en un entorno en condiciones reales, y encontró que muchos pacientes utilizaron una dosis QW de TCZ SC al inicio o después del aumento, mientras que pocos pacientes que empezaron con la dosis QW de TCZ SC tuvieron reducción de dosis.

Los patrones de aumento de dosis observados en este estudio están alineados con un estudio de Pappas y colaboradores que analizó prospectivamente los patrones de dosificación de TCZ IV en pacientes con AR de los EE. UU., y encontró que 51,6% de los pacientes aumentó de 4 mg/kg a 8 mg/kg. Aunque hubo una diferencia en el modo de administración de TCZ entre el estudio actual y el de Pappas y colaboradores, ambos estudios demostraron que alrededor de 50% de los pacientes con TCZ (IV o SC) requieren aumento a la dosis más alta.

Otros estudios han examinado los resultados clínicos en pacientes que recibieron la dosis más baja de TCZ IV frente a la dosis más alta de TCZ IV. Un ensayo clínico doble ciego, aleatorizado y controlado encontró que los pacientes que recibieron una dosis más alta de TCZ IV (8 mg/kg) lograron una mayor reducción en el puntuación de actividad de la enfermedad-28 (PAE-28) que los pacientes que recibieron TCZ IV a 2 mg/kg o 4 mg/kg. Además, dos ensayos aleatorizados, doble ciego y controlados con placebo demostraron que más pacientes lograron respuestas del American College of Rheumatology a los 6 meses con una dosis de TCZ IV de 8 mg/kg que los pacientes que recibieron una dosis de TCZ IV de 4 mg/kg.

Un estudio de ampliación sin enmascaramiento entre pacientes japoneses con AR examinó la eficacia de TCZ SC QW frente a TCZ SC Q2W, y encontró que los pacientes que recibieron TCZ SC QW tuvieron una mejoría mayor en las puntuaciones PAE-28 que aquellos que recibieron TCZ SC Q2W. Aunque el estudio de los autores de la presente invención no examinó el razonamiento médico para el aumento de la dosis, los estudios comentados aquí pueden proporcionar algunas ideas sobre por qué los médicos aumentaron la dosis de TCZ SC en casi la mitad de los pacientes.

La otra mitad de los pacientes de este estudio empezó con la dosis más alta de TCZ SC de 162 mg QW. Sin embargo, solo una pequeña proporción de estos pacientes (Truven, 3%; y Optum, 4%) tuvieron una reducción en la dosis de TCZ SC. De los pacientes que aumentaron su dosis, el tiempo para aumentar la dosis se observó en alrededor de 4 meses tanto en los pacientes de Truven como en los de Optum. Estos resultados se correlacionan con las pautas de tratamiento de EE. UU., que recomiendan que se administre un tratamiento terapéutico durante al menos 3 meses antes de que se considere la intensificación de la terapia.

Entre los pacientes de Truven, el uso de corticosteroides en el plazo de 90 días posteriores a la fecha de índice, entre los 35 y los 44 años de edad y la presencia de anemia tuvo una RP de <1,0 para el aumento de la dosis. Las pacientes tanto de Optum como de Truven tuvieron un aumento en la RP de aumento de la dosis; esto fue significativo en los pacientes de Optum.

Es de destacar que cuando se utilizó el modelo de Cox entre pacientes con aumento de dosis, los pacientes de Optum con depresión tenían un mayor riesgo de aumento de dosis. En pacientes con AR, la depresión es un trastorno común, que afecta a entre 14% y 39% de los pacientes. Se ha descubierto que la aparición simultánea de AR y depresión está asociada con mayores niveles de dolor, fatiga y actividad de la enfermedad, lo que puede llevar al médico a aumentar la dosis de un paciente para controlar los síntomas de la enfermedad y mejorar la calidad de vida, y podría explicar los resultados observados en el estudio actual. Además, los pacientes de Optum que empezaron con la terapia de TCZ SC en 2014 o 2015 tenían un riesgo menor de aumento de la dosis que los pacientes que empezaron con la terapia TCZ SC en 2016. El mayor número de pacientes de Optum que empezaron con TCZ SC en 2014 y 2015 después de la aprobación de TCZ SC en 2013 explicaría por qué hubo un menor riesgo de aumento de dosis en estos años en comparación con 2016. Mientras tanto, la menor absorción de TCZ SC en 2016 entre los pacientes de Optum podría deberse a una mayor experiencia de los reumatólogos con relación al aumento de dosis entre los pacientes con AR que recibieron una dosis menor de TCZ SC.

Estos hallazgos del estudio deben interpretarse a la luz de las limitaciones. En primer lugar, los estudios observacionales retrospectivos están sujetos a incertidumbre debido a la generalización de los hallazgos. La muestra del estudio se extrajo de una población de pacientes con seguro comercial en los EE. UU. y es posible que no se pueda generalizar a todos los pacientes con AR ni a otros países. Además, el pequeño tamaño de la muestra significa que los resultados del estudio

deben interpretarse con cautela. Finalmente, el estudio solo examinó las reclamaciones farmacéuticas administrativas para los pacientes que empezaron con TCZ SC. Por lo tanto, no fue posible determinar el razonamiento exacto detrás de las tendencias observadas con respecto al aumento y la reducción de la dosis.

## 5 Conclusiones

Utilizando datos de condiciones reales, este estudio demostró que, en general, la utilización de una dosis QW de TCZ SC al inicio o tras el aumento fue de 60% y 68% en los pacientes de Truven y Optum, respectivamente. El aumento de la dosis de TCZ SC se produjo en más de un tercio de los pacientes que empezaron con una dosis Q2W de TCZ SC, y el tiempo para el aumento de la dosis fue de aproximadamente 4 meses. Por el contrario, <5% de los pacientes que empezaron con la dosis QW tuvieron una reducción de la dosis de TCZ SC a Q2W. Estos resultados indican que los médicos parecen aprovechar la opción de aumentar la dosis de TCZ SC en función de la respuesta clínica, pero pocos optan por reducir la dosis de TCZ SC, lo que hace que muchos pacientes que reciben TCZ SC finalmente reciban la dosis más alta.

## REFERENCIAS

1. Singh JA, Saag KG, Bridges SL, Jr., et al. 2015 American College of Rheumatology guideline for the treatment of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheumatol* 2016;68:1-26. 10.1002/art.39480
- 5 2. Smolen JS, Landewé R, Bijlsma J, et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: actualización 2016. *Ann Rheum Dis* 2017;76:960-977. 10.1136/annrheumdis-2016-210715
3. Nishimoto N, Kishimoto T. Humanized antihuman IL-6 receptor antibody, tocilizumab. *Handb Exp Pharmacol* 2008;151-160. 10.1007/978-3-540-73259-4\_7
- 10 4. Actemra Prescribing Information Genentech. Actemra (tocilizumab): full prescribing information. 2017.  
[https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2017/125276s114lbl.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2017/125276s114lbl.pdf). Acceso 17 de septiembre, 2018.
- 15 5. United States Census Bureau. Census Regions and Divisions of the United States. 2018. [https://www2.census.gov/geo/pdfs/maps-data/maps/reference/us\\_regdiv.pdf](https://www2.census.gov/geo/pdfs/maps-data/maps/reference/us_regdiv.pdf). Acceso 8 de abril, 2019.
6. Elixhauser A, Steiner C, Harris DR, Coffey RM. Comorbidity measures for use with administrative data. *Med Care* 1998;36:8-27.
- 20 7. Jones G, Sebba A, Gu J, et al. Comparison of tocilizumab monotherapy versus methotrexate monotherapy in patients with moderate to severe rheumatoid arthritis: the AMBITION study. *Ann Rheum Dis* 2010;69:88-96. 10.1136/ard.2008.105197
8. Genovese MC, McKay JD, Nasonov EL, et al. Interleukin-6 receptor inhibition with tocilizumab reduces disease activity in rheumatoid arthritis with inadequate response to disease-modifying antirheumatic drugs: the tocilizumab in combination with traditional disease-modifying antirheumatic drug therapy study. *Arthritis Rheum* 2008;58:2968-2980. 10.1002/art.23940
- 25 9. Smolen JS, Beaulieu A, Rubbert-Roth A, et al. Effect of interleukin-6 receptor inhibition with tocilizumab in patients with rheumatoid arthritis (OPTION study): a double-blind, placebo-controlled, randomised trial. *Lancet* 2008;371:987-997. 10.1016/s0140-6736(08)60453-5
- 30 10. Kremer JM, Blanco R, Brzosko M, et al. Tocilizumab inhibits structural joint damage in rheumatoid arthritis patients with inadequate responses to methotrexate: results from the double-blind treatment phase of a randomized placebo-controlled trial of tocilizumab safety and prevention of structural joint damage at one year. *Arthritis Rheum* 2011;63:609-621. 10.1002/art.30158
- 35

11. Emery P, Keystone E, Tony HP, et al. IL-6 receptor inhibition with tocilizumab improves treatment outcomes in patients with rheumatoid arthritis refractory to anti-tumour necrosis factor biologicals: results from a 24-week multicentre randomised placebo-controlled trial. *Ann Rheum Dis* 2008;67:1516-1523.  
5 10.1136/ard.2008.092932
12. Kaneko A. Tocilizumab in rheumatoid arthritis: efficacy, safety and its place in therapy. *Ther Adv Chronic Dis* 2013;4:15-21. 10.1177/2040622312466908
13. Dhillon S. Intravenous tocilizumab: a review of its use in adults with rheumatoid arthritis. *BioDrugs* 2014;28:75-106. 10.1007/s40259-013-0076-8
- 10 14. Pappas DA, John A, Curtis JR, et al. Dosing of intravenous tocilizumab in a real-world setting of rheumatoid arthritis: analyses from the Corrona Registry. *Rheumatol Ther* 2016;3:103-115. 10.1007/s40744-016-0028-0
- 15 15. Maini RN, Taylor PC, Szechinski J, et al. Double-blind randomized controlled clinical trial of the interleukin-6 receptor antagonist, tocilizumab, in European patients with rheumatoid arthritis who had an incomplete response to methotrexate. *Arthritis Rheum* 2006;54:2817-2829. 10.1002/art.22033
- 16 16. Ogata A, Tanaka Y, Ishii T, et al. Long-term safety and efficacy of weekly subcutaneous tocilizumab monotherapy in patients with rheumatoid arthritis who had an inadequate response to subcutaneous tocilizumab every other week: Results from  
20 the open-label extension of the SHINOBI study. *Mod Rheumatol* 2018;1-8. 10.1080/14397595.2018.1533514
17. van Herwaarden N, Herfkens-Hol S, van der Maas A, et al. Dose reduction of tocilizumab in rheumatoid arthritis patients with low disease activity. *Clin Exp Rheumatol* 2014;32:390-394.
- 25 18. Nadkarni A, McMorro D, Patel C, Fowler R, Smith D. Incidence of dose escalation and impact on biologic costs among patients with rheumatoid arthritis treated with three intravenous agents. *J Comp Eff Res* 2017;6:671-682. 10.2217/ce-2016-0090
19. Garces K, Thorne C, Boire G, et al. Comparison of dose escalation and costs  
30 of dose escalation between patients with rheumatoid arthritis initiating biologic treatment with etanercept, adalimumab, or infliximab. *Value Health* 2016;19:A229-A230. 10.1016/j.jval.2016.03.1129
20. van Vollenhoven RF. Sex differences in rheumatoid arthritis: more than meets the eye. *BMC Med* 2009;7:12-12. 10.1186/1741-7015-7-12
- 35 21. Matcham F, Norton S, Scott DL, Steer S, Hotopf M. Symptoms of depression and anxiety predict treatment response and long-term physical health outcomes in

rheumatoid arthritis: secondary analysis of a randomized controlled trial. *Rheumatology (Oxford)* 2016;55:268-278. 10.1093/rheumatology/kev306

22. Matcham F, Rayner L, Steer S, Hotopf M. The prevalence of depression in rheumatoid arthritis: a systematic review and meta-analysis. *Rheumatology (Oxford)* 2013;52:2136-2148. 10.1093/rheumatology/ket169

23. Kojima M, Kojima T, Suzuki S, et al. Depression, inflammation, and pain in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2009;61:1018-1024. 10.1002/art.24647

24. Matcham F, Ali S, Hotopf M, Chalder T. Psychological correlates of fatigue in rheumatoid arthritis: a systematic review. *Clin Psychol Rev* 2015;39:16-29. 10.1016/j.cpr.2015.03.004

25. Overman CL, Bossema ER, van Middendorp H, et al. The prospective association between psychological distress and disease activity in rheumatoid arthritis: a multilevel regression analysis. *Ann Rheum Dis* 2012;71:192-197. 10.1136/annrheumdis-2011-200338

26. Drugs.com. FDA approves new subcutaneous formulation of actemra. 2013. <https://www.drugs.com/newdrugs/genentech-gains-fda-approval-new-subcutaneous-formulation-actemra-adult-patients-living-moderately-3947.html>. Acceso 4 de enero, 2019.



FIG. 1

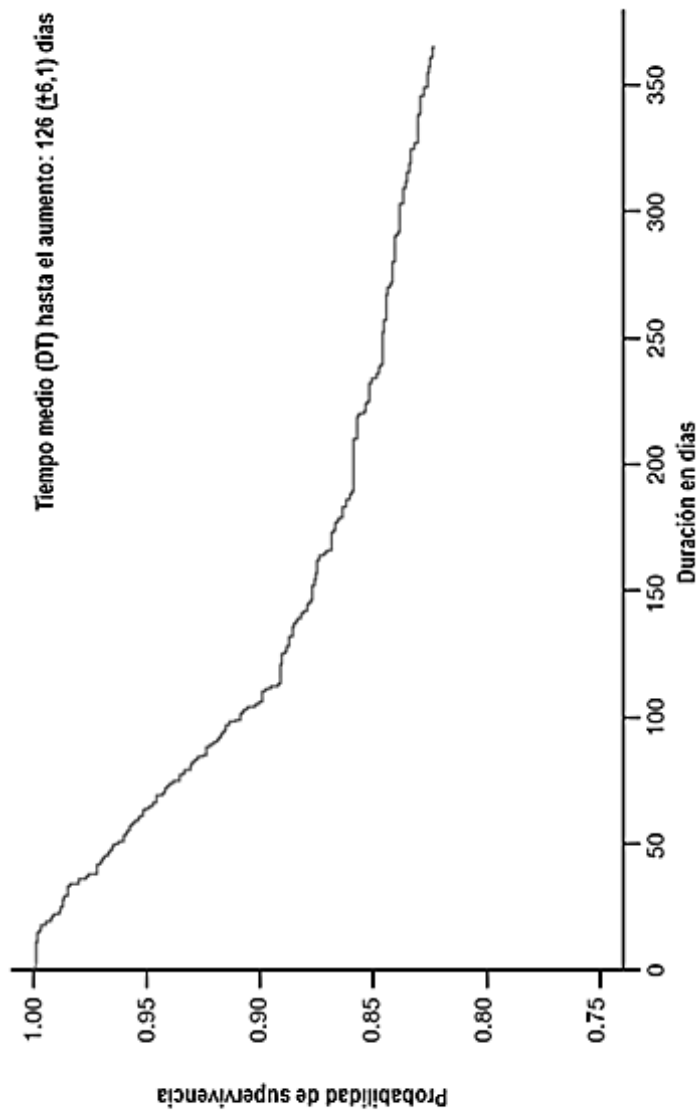


FIG. 2A

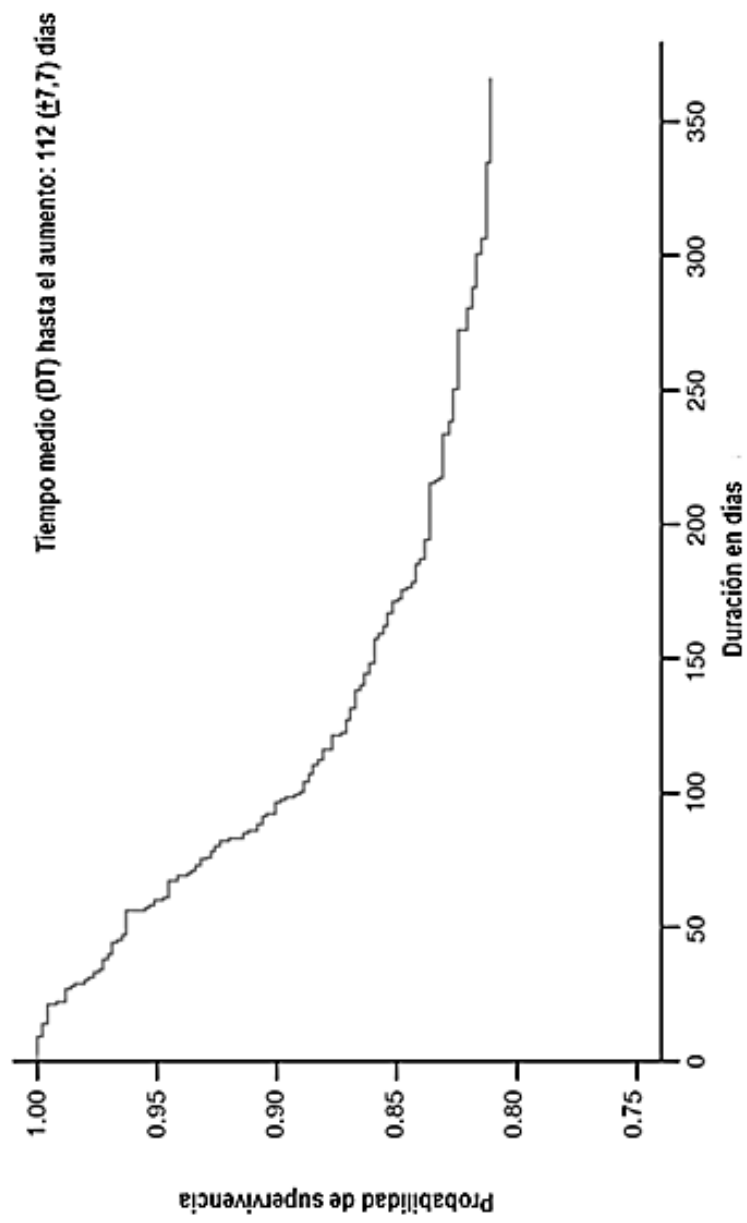


FIG. 2B