República Federativa do Brasil
Ministério da Economia
Instituto Nacional da Propriedade Industrial

(21) BR 112020021739-5 A2

(22) Data do Depósito: 25/04/2019

(43) Data da Publicação Nacional: 26/01/2021

(54) Título: TRATAMENTO DE DOENÇAS OU DISTÚRBIOS DE PELE PELA LIBERAÇÃO DO ANTICORPO ANTI-OSMRBETA

(51) Int. Cl.: A61P 17/00; A61P 17/04; C07K 16/28.

(30) Prioridade Unionista: 04/12/2018 US 62/775,350; 07/01/2019 US 62/789,434; 07/11/2018 US 62/757,047; 13/08/2018 US 62/718,324; 14/09/2018 US 62/731,618; (...).

(71) Depositante(es): KINIKSA PHAMACEUTICALS, LTD..

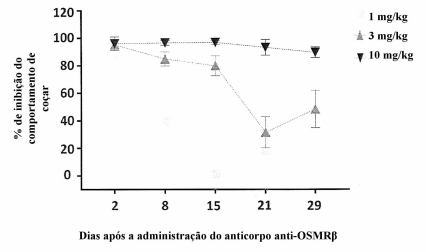
(72) Inventor(es): JOHN PAOLINI; ROHAN GANDHI; ZAMANEH MIKHAK.

(86) Pedido PCT: PCT IB2019000619 de 25/04/2019

(87) Publicação PCT: WO 2019/229525 de 05/12/2019

(85) Data da Fase Nacional: 23/10/2020

(57) Resumo: A presente invenção refere-se, entre outras coisas, a métodos de tratamento de doenças ou distúrbios de pele pruriginosos ou inflamatórios, ou prurido associado a uma doença ou distúrbio, com um anticorpo anti-OSMRß, incluindo métodos de tratamento de prurido, associado a dermatite atópica, prurido associado à doença renal crônica, prurido urêmico ou prurigo nodular, prurido idiopático crônico, urticária idiopática crônica, urticária espontânea crônica, amiloidose cutânea, líquen simples crônico, psoríase em placas, líquen plano, ictiose inflamatória, mastocitose e penfigoide bolhoso, compreendendo uma etapa de administração a um indivíduo com necessidade de tratamento de um anticorpo anti-OSMRß em uma dose terapeuticamente eficaz e um intervalo de administração por um período de tratamento suficiente para melhorar, estabilizar ou reduzir um ou mais sintomas da doença ou distúrbio em relação a um controle.



Relatório Descritivo da Patente de Invenção para **"TRATAMENTO DE DOENÇAS OU DISTÚRBIOS DE PELE PELA LIBERAÇÃO DO ANTICORPO ANTI-OSMRbeta".**

REFERÊNCIA CRUZADA A PEDIDOS RELACIONADOS

[001] Este pedido reivindica o benefício e a prioridade sobre os números de série do Pedido Provisório de Patente dos EUA: 62/662.607, depositado em 25 de abril de 2018; 62/718.324, depositado em 13 de agosto de 2018; 62/731.618, depositado em 14 de setembro de 2018; 62/757.047, depositado em 7 de novembro de 2018; 62/765.033, depositado em 16 de agosto de 2018; 62/775.350, depositado em 4 de dezembro de 2018; 62/789.434, depositado em 7 de janeiro de 2019; e 62/794.356, depositado em 18 de janeiro de 2019, sendo os conteúdos de cada um aqui incorporados.

INCORPORAÇÃO POR REFERÊNCIA DA LISTAGEM DE SEQUÊNCIA

[002] O conteúdo do arquivo de texto denominado "KPL-003WO_ST25.txt", que foi criado em 25 de abril de 2019 e tem o tamanho de 17,2 KB, é incorporado por meio deste por referência em sua totalidade.

ANTECEDENTES

[003] A dermatite atópica é uma doença inflamatória crônica da pele caracterizada principalmente por coceira extrema, levando a coceira e fricção que, por sua vez, resulta nas lesões típicas de eczema. Várias doenças e distúrbios são acompanhados por prurido (coceira). Por exemplo, pacientes com insuficiência renal, geralmente doença renal em estágio terminal (ESRD), comumente sofrem de prurido severo (prurido urêmico). Prurigo nodular (PN), também conhecido como prurigo nodular, é uma doença de pele caracterizada por nódulos com coceira que geralmente aparecem nos braços e pernas. Os pacientes frequentemente apresentam múltiplas lesões escoriadoras causadas

por arranhões. O prurido grave é uma condição debilitante grave. Os sintomas desconfortáveis e muitas vezes dolorosos associados à dermatite atópica e prurido urêmico incluem coceira, inchaço, vermelhidão, bolhas, crostas, ulceração, dor, descamação, rachadura, queda de cabelo, cicatriz ou secreção de fluido envolvendo a pele, olhos ou membranas mucosas. Outras doenças debilitantes da pele que são acompanhadas por prurido incluem Prurido Idiopático Crônico, Urticária Idiopática Crônica, Urticária Crônica Espontânea, Amiloidose Cutânea, Líquen Simplex Crônico, Psoríase em Placas, Lichens Planus, Ictiose Inflamatória, Mastocitose e Penfigóide Bolhoso.

[004] A necessidade de controlar o prurido tem levado à busca de agentes terapêuticos que sejam seguros e eficazes. Os corticosteroides, quando administrados sistemicamente, são eficazes nesse sentido, mas estão associados a efeitos colaterais significativos e potencialmente perigosos. Os corticosteroides aplicados topicamente têm alguma eficácia no tratamento dessas condições, mas são apenas parcialmente eficazes em muitos casos e têm seus próprios efeitos colaterais significativos. Outros agentes com utilidade parcial para o tratamento de algumas das dermatites e prurido urêmico.

SUMÁRIO DA INVENÇÃO

[005] A presente invenção fornece, entre outras coisas, métodos de tratamento de doenças ou distúrbios de pele pruriginosos ou inflamatórios, ou prurido associado a uma doença ou distúrbio, com um anticorpo anti-OSMRβ. Em particular, a presente invenção fornece métodos para o tratamento de prurigo nodular, dermatite atópica, prurido urêmico e prurido associado a prurido idiopático crônico, urticária idiopática crônica, urticária espontânea crônica, amiloidose cutânea, líquen simples crônico, psoríase em placa, líquen plano, ictiose inflamatória, mastocitose ou penfigóide bolhoso, para citar apenas alguns.

[006] Em um aspecto, a presente invenção fornece métodos para

o tratamento de prurigo nodular, compreendendo uma etapa de administração a um indivíduo em necessidade de tratamento de um anticorpo anti-OSMRβ em uma dose terapeuticamente eficaz e um intervalo de administração por um período de tratamento suficiente para melhorar, estabilizar ou reduzir um ou mais sintomas de prurigo nodular em relação a um controle. Em algumas modalidades, o indivíduo apresenta nódulos hiperceratóticos pruriginosos.

[007] Em algumas modalidades, o prurigo nodular é idiopático. Em algumas modalidades, o prurigo nodular não está associado a nenhuma outra comorbilidade subjacente.

[008] Em algumas modalidades, o prurigo nodular está associado a uma ou mais comorbidades subjacentes.

[009] Em algumas modalidades, o nível de expressão de IL-31 é elevado no indivíduo em relação a um controle. Em algumas modalidades, o nível de expressão de IL-31 não é elevado no indivíduo em relação a um controle. Em algumas modalidades, o nível de expressão de IL-31 em uma porção da pele do indivíduo afetada por uma doença ou condição pruriginosa é aproximadamente o mesmo que o nível de expressão de IL-31 em (i) uma porção da pele do indivíduo que não é afetada pelo prurido doença ou condição, ou (ii) uma parte da pele normal de um indivíduo saudável, que não foi diagnosticado com uma doença ou condição pruriginosa. Em algumas modalidades, o nível de expressão de IL-31Rα é elevado no indivíduo em relação a um controle. Em algumas modalidades, o nível de expressão de OSM é elevado no indivíduo em relação a um controle. Em algumas modalidades, o nível de expressão de OSMRβ é elevado no indivíduo em relação a um controle. Em algumas modalidades, o nível de expressão de OSMRβ não é elevado no indivíduo em relação a um controle. Em algumas modalidades, o nível de expressão de OSMRβ em uma porção da pele do indivíduo afetada por uma doença ou condição pruriginosa

é aproximadamente o mesmo que o nível de expressão de OSMRβ em (i) uma porção da pele do indivíduo que não é afetada pela doença ou condição pruriginosa, ou (ii) uma porção da pele normal de um indivíduo saudável, que não foi diagnosticado com uma doença ou condição pruriginosa.

[0010] Em algumas modalidades, os níveis de qualquer um dentre IL-31, IL-31Rα, OSM e OSMRβ no indivíduos são determinados por biópsia de pele de nódulos hiperceratóticos. Em algumas modalidades, o controle é um indivíduo saudável que não foi diagnosticado com uma doença pruriginosa.

[0011] Em algumas modalidades, o indivíduo com necessidade de tratamento tem uma pontuação em um NRS de prurido maior ou igual a 5.

[0012] Em algumas modalidades, o indivíduo com necessidade de tratamento tem uma pontuação em um NRS de prurido maior ou igual a 7.

[0013] Em algumas modalidades, o indivíduo com necessidade de tratamento tem níveis elevados de MCP-1/CCL2 em comparação com um indivíduo de controle.

[0014] Em algumas modalidades, o tratamento resulta em uma redução dos níveis de MCP-1/CCL2 no indivíduo.

[0015] Em algumas modalidades, o tratamento resulta em uma redução dos níveis de MCP-1/CCL2 no indivíduo equivalente aos níveis em um indivíduo saudável. Em algumas modalidades, o tratamento resulta em uma redução dos níveis de MCP-1/CCL2 no indivíduo equivalente aos níveis em um indivíduo de controle que não tem a doença.

[0016] Em outro aspecto, a invenção fornece métodos de tratamento de dermatite atópica compreendendo uma etapa de administração a um indivíduo em necessidade de tratamento de um anticorpo

anti-OSMRβ em uma dose terapeuticamente eficaz e um intervalo de administração por um período de tratamento suficiente para melhorar, estabilizar ou reduzir um ou mais sintomas de dermatite atópica em relação a um controle. Em algumas modalidades, a etapa de administração compreende a administração subcutânea. Em algumas modalidades, a etapa de administração compreende a administração intravenosa. Em algumas modalidades, a etapa de administração compreende a administração intravenosa seguida por administração subcutânea. Em algumas modalidades, a administração subcutânea é por meio de injeção subcutânea. Em algumas modalidades, a administração subcutânea é por meio de uma bomba subcutânea. Em algumas modalidades, a dose terapeuticamente eficaz compreende um bolus inicial ou dose de carga. Em algumas modalidades, a dose terapeuticamente eficaz compreende uma dose de manutenção. Em algumas modalidades, a dose terapeuticamente eficaz compreende um bolus inicial ou dose de carga, seguida por pelo menos uma dose de manutenção. Em algumas modalidades, a dose terapeuticamente eficaz é um bolus inicial ou dose de carga, e em que o método compreende ainda a administração de pelo menos uma dose de manutenção. Em algumas modalidades, a etapa de administração compreende um bolus inicial ou dose de carga, seguida por pelo menos uma dose de manutenção. Em algumas modalidades, o bolus inicial ou dose de carga é maior do que pelo menos uma dose de manutenção. Em algumas modalidades, o bolus inicial ou dose de carga é pelo menos uma vez, duas vezes, três vezes, quatro vezes ou cinco vezes maior em dosagem do que a dosagem de pelo menos uma dose de manutenção. Em algumas modalidades, o bolus inicial ou dose de carga é duas vezes maior em dosagem do que a dosagem de pelo menos uma dose de manutenção.

[0017] Em algumas modalidades, o intervalo de administração é

diário. Em algumas modalidades, o intervalo de administração é em dias alternados. Em algumas modalidades, o intervalo de administração é várias vezes por semana. Em algumas modalidades, o intervalo de administração é uma vez por semana. Em algumas modalidades, o intervalo de administração é uma vez a cada duas semanas. Em algumas modalidades, o intervalo de administração é uma vez a cada três semanas. Em algumas modalidades, o intervalo de administração é uma vez a cada quatro semanas. Em algumas modalidades, o intervalo de administração é uma vez a cada cinco semanas.

[0018] Em algumas modalidades, os um ou mais sintomas de dermatite atópica são avaliados por uma Avaliação Global dos Pesquisadores (IGA) de dermatite atópica. Em algumas modalidades, os um ou mais sintomas de dermatite atópica são avaliados por um Índice de Área e Gravidade de Eczema (EASI). Em algumas modalidades, os um ou mais sintomas de dermatite atópica são avaliados por SCORing de Dermatite Atópica. Em algumas modalidades, os um ou mais sintomas de dermatite atópica são avaliados por fotografias de área de dermatite atópica. Em algumas modalidades, os um ou mais sintomas de dermatite atópica são avaliados pelo Envolvimento da Área de Superfície Corporal (BSA) de Dermatite Atópica. Em algumas modalidades, os um ou mais sintomas de dermatite atópica são avaliados por um Índice de Qualidade de Vida em Dermatologia (DLQI). Em algumas modalidades, os um ou mais sintomas de dermatite atópica são avaliados por uma Escala de Ansiedade e Depressão Hospitalar (HADS). Em algumas modalidades, os um ou mais sintomas de dermatite atópica, como qualidade e quantidade de sono, são avaliados por actigrafia. Em algumas modalidades, os um ou mais sintomas de dermatite atópica são avaliados por uma escala numérica quantitativa de prurido, por exemplo, Escala de Avaliação Numérica de Prurido (NRS), Escala Visual Analógica (VAS) ou Escala de Avaliação Verbal (VRS). Prurido

VAS é um componente do SCORAD e reflete o prurido médio experimentado no período anterior de 3 dias, onde, 0 = sem coceira e 10 = pior coceira imaginável. Em algumas modalidades, a administração de um anticorpo anti-OSMRβ resulta em uma queda estatisticamente significativa em uma escala numérica quantitativa de prurido. Em algumas modalidades, a administração de um anticorpo anti-OSMRβ resulta em pelo menos uma das melhorias na qualidade de vida, qualidade e quantidade de sono do indivíduo. Em algumas modalidades, a perda de sono é avaliada por VAS de perda de sono, um componente de SCORAD, em visitas de estudo designadas. A VAS da perda de sono reflete o nível médio de insônia experimentado no período anterior de 3 noites. 0 = sem insônia, 10 = pior insônia imaginável.

[0019] Tipicamente, um controle é indicativo de um ou mais parâmetros de doença de dermatite atópica sem o tratamento. Em algumas modalidades, um controle é o respectivo valor de um parâmetro de doença de um indivíduo com estado de doença comparável, mas sem tratamento. Em algumas modalidades, um controle é o respectivo valor de um parâmetro de doença de um indivíduo com estado de doença comparável, mas tratado com um placebo. Em algumas modalidades, um controle é o respectivo valor de um parâmetro de doença de um indivíduo antes do tratamento (também referido como linha de base). Em algumas modalidades, um controle é uma referência de valor indicativo de um parâmetro de doença sem tratamento com base em conhecimento coletivo ou dados históricos.

[0020] Em algumas modalidades, o um ou mais sintomas de dermatite atópica no indivíduo antes do tratamento compreende uma pontuação em um NRS de prurido maior ou igual a 4, ou uma avaliação equivalente usando uma escala numérica quantitativa de prurido. Em algumas modalidades, o um ou mais sintomas de dermatite atópica no indivíduo antes do tratamento compreende uma pontuação em um

NRS de prurido maior ou igual a 7, ou uma avaliação equivalente usando uma escala numérica quantitativa de prurido. Em algumas modalidades, o indivíduo com necessidade de tratamento foi diagnosticado com dermatite atópica moderada a grave, em que dermatite atópica moderada a grave compreende IGA de 3 ou 4 e envolvimento de BSA de aproximadamente 10% ou mais. Em algumas modalidades, o controle é indicativo de um ou mais sintomas de dermatite atópica em um indivíduo de controle com o mesmo estado de doença sem tratamento. Em algumas modalidades, o controle é indicativo de um ou mais sintomas de dermatite atópica em um indivíduo de controle com o mesmo estado de doença que foi administrado com um placebo.

[0021] Em algumas modalidades, a administração não resulta em efeitos adversos graves no indivíduo. Em algumas modalidades, a administração não resulta em um ou mais dentre edema periférico, exacerbação da dermatite atópica, nasofaringite, infecções do trato respiratório superior, aumento da creatina fosfoquinase, conjuntivite, blefarite, herpes oral, ceratite, prurido ocular, outra infecção pelo vírus do herpes simplex e olho seco.

[0022] Em um aspecto adicional, a presente invenção fornece métodos de tratamento de prurido urêmico, compreendendo uma etapa de administrar a um indivíduo com necessidade de tratamento um anticorpo anti-OSMRβ em uma dose terapeuticamente eficaz e um intervalo de administração por um período de tratamento suficiente para melhorar, estabilizar ou reduzir um ou mais sintomas de prurido urêmico em relação a um controle. Em algumas modalidades, a etapa de administração compreende a administração subcutânea. Em algumas modalidades, a etapa de administração compreende a administração intravenosa. Em algumas modalidades, a etapa de administração compreende a administração intravenosa seguida por administração subcutânea. Em algumas modalidades, a administração subcutânea é

por meio de injeção subcutânea. Em algumas modalidades, a administração subcutânea é por meio de uma bomba subcutânea. Em algumas modalidades, a etapa de administração compreende um bolus inicial ou dose de carga, seguida por pelo menos uma dose de manutenção. Em algumas modalidades, o bolus inicial ou dose de carga é maior do que pelo menos uma dose de manutenção. Em algumas modalidades, o bolus inicial ou dose de carga é pelo menos uma vez, duas vezes, três vezes, quatro vezes ou cinco vezes maior em dosagem do que a dosagem de pelo menos uma dose de manutenção. Em algumas modalidades, o bolus inicial ou dose de carga é duas vezes maior em dosagem do que a dosagem de pelo menos uma dose de manutenção. Tal como aqui utilizado, um bolus inicial ou dose de carga, uma dose de carga inicial e uma dose inicial são termos usados indistintamente.

[0023] Em algumas modalidades, o um ou mais sintomas de prurido urêmico são avaliados por um Índice de Qualidade de Vida em Dermatologia (DLQI). Em algumas modalidades, o um ou mais sintomas de prurido urêmico são avaliados por uma Escala de Ansiedade e Depressão Hospitalar (HADS). Em algumas modalidades, os um ou mais sintomas de dermatite atópica, como qualidade e quantidade de sono, são avaliados por actigrafia. Em algumas modalidades, a administração de um anticorpo anti-OSMRß resulta em pelo menos uma das melhorias na qualidade de vida, qualidade e quantidade de sono do indivíduo.

[0024] Em algumas modalidades, o controle é indicativo de um ou mais sintomas de prurido urêmico no indivíduo antes do tratamento. Em algumas modalidades, o um ou mais sintomas de prurido urêmico no indivíduo antes do tratamento compreende uma pontuação em um NRS de prurido maior ou igual a 5, ou uma avaliação equivalente usando uma escala numérica quantitativa de prurido. Em algumas mo-

dalidades, o um ou mais sintomas de prurido urêmico no indivíduo antes do tratamento compreende uma pontuação em um NRS de prurido maior ou igual a 7, ou uma avaliação equivalente usando uma escala numérica quantitativa de prurido. Em algumas modalidades, o indivíduo com necessidade de tratamento tem doença renal em estágio terminal. Em algumas modalidades, o indivíduo com necessidade de tratamento está sob regime de hemodiálise de pelo menos uma vez por semana. Em algumas modalidades, o indivíduo com necessidade de tratamento está sendo submetido a um regime de hemodiálise três vezes por semana. Em algumas modalidades, o regime de hemodiálise três vezes por semana tem permanecido estável por pelo menos três meses. Em algumas modalidades, o controle é indicativo de um ou mais sintomas de prurido urêmico em um indivíduo de controle com o mesmo estado de doença sem tratamento. Em algumas modalidades, o controle é indicativo de um ou mais sintomas de prurido urêmico em um indivíduo de controle com o mesmo estado de doença que recebeu um placebo.

[0025] Em ainda outro aspecto, a presente invenção fornece métodos e composições para o tratamento de prurido em um indivíduo que sofre de uma doença renal. Em algumas modalidades, o indivíduo sofre de doença renal crônica. Em algumas modalidades, o indivíduo com doença renal crônica não foi submetido a diálise. Em algumas modalidades, a presente invenção fornece um método e composições para uso no tratamento de prurido associado à doença renal crônica em indivíduos pré-diálise.

[0026] Em algumas modalidades, o método compreende uma etapa de administrar a um indivíduo com necessidade de tratamento um anticorpo anti-OSMRβ em uma dose terapeuticamente eficaz e um intervalo de administração por um período de tratamento suficiente para melhorar, estabilizar ou reduzir um ou mais sintomas de prurido asso-

ciado à doença renal crônica em relação a um controle. Em algumas modalidades, a etapa de administração compreende a administração subcutânea. Em algumas modalidades, a etapa de administração compreende a administração intravenosa. Em algumas modalidades, a etapa de administração compreende a administração intravenosa seguida por administração subcutânea. Em algumas modalidades, a administração subcutânea é por meio de injeção subcutânea. Em algumas modalidades, a administração subcutânea é por meio de uma bomba subcutânea. Em algumas modalidades, a etapa de administração compreende um bolus inicial ou dose de carga, seguida por pelo menos uma dose de manutenção.

[0027] Em algumas modalidades, o intervalo de administração é diário. Em algumas modalidades, o intervalo de administração é em dias alternados. Em algumas modalidades, o intervalo de administração é várias vezes por semana. Em algumas modalidades, o intervalo de administração é uma vez por semana. Em algumas modalidades, o intervalo de administração é uma vez a cada duas semanas. Em algumas modalidades, o intervalo de administração é uma vez a cada três semanas. Em algumas modalidades, o intervalo de administração é uma vez a cada quatro semanas. Em algumas modalidades, o intervalo de administração é uma vez a cada cinco semanas.

[0028] Em algumas modalidades, o período de tratamento é enquanto o indivíduo está em hemodiálise. Em algumas modalidades, a etapa de administração ocorre um dia antes do indivíduo ser submetido à hemodiálise. Em outras modalidades, a etapa de administração ocorre durante a hemodiálise. Em outras modalidades, a etapa de administração ocorre no dia da hemodiálise, após a hemodiálise ter sido concluída. Em outras modalidades, a etapa de administração ocorre dentro de um dia após a hemodiálise.

[0029] Em algumas modalidades, os um ou mais sintomas de pru-

rido urêmico são avaliados por uma escala numérica quantitativa de prurido, por exemplo, Escala de Avaliação Numérica de Prurido (NRS), Escala Visual Analógica (VAS) ou Escala de Avaliação Verbal (VRS). Em algumas modalidades, a administração de um anticorpo anti-OSMRβ resulta em uma queda estatisticamente significativa em uma escala numérica quantitativa de prurido.

[0030] Em ainda outro aspecto, a presente invenção fornece um método para o tratamento de prurido em um indivíduo com uma doença ou condição selecionada dentre Prurido Idiopático Crônico (CIP), Urticária Idiopática Crônica (CIU), Urticária Espontânea Crônica (CSU), Amiloidose cutânea (CA), Líquen Simplex Crônico (LSC), Psoríase de Placa (PPs), Lichens Planus (LP), Ictiose Inflamatória (II), Mastocitose (MA) e Penfigóide Bolhoso (BP). Em algumas modalidades, o método compreende uma etapa de administração ao indivíduo com necessidade de tratamento de um anticorpo anti-OSMRß em uma dose terapeuticamente eficaz e um intervalo de administração por um período de tratamento suficiente para melhorar, estabilizar ou reduzir o prurido em relação a um controle.

[0031] Em algumas modalidades, o indivíduo tem CIP. Em algumas modalidades, o indivíduo tem CSU. Em algumas modalidades, o indivíduo tem CIU. Em algumas modalidades, o indivíduo tem CA. Em algumas modalidades, o indivíduo tem LSC. Em algumas modalidades, o indivíduo tem PPs. Em algumas modalidades, o indivíduo tem LP. Em algumas modalidades, o indivíduo tem II. Em algumas modalidades, o indivíduo tem MA. Em algumas modalidades, o indivíduo tem BP.

[0032] Em algumas modalidades, a presente invenção fornece um método de tratamento de CIU, o método compreendendo a administração ao indivíduo em necessidade de tratamento de um anticorpo anti-OSMRβ em uma dose terapeuticamente eficaz e um intervalo de

administração por um período de tratamento suficiente para melhorar, estabilizar ou reduzir a urticária em relação a um controle.

[0033] Em algumas modalidades, a administração não resulta em efeitos adversos graves no indivíduo. Em algumas modalidades, a administração não resulta em um ou mais edema periférico, nasofaringite, infecções do trato respiratório superior, aumento da creatina fosfoquinase, conjuntivite, blefarite, herpes oral, ceratite, prurido ocular, outra infecção pelo vírus do herpes simplex e olho seco.

[0034] Em vários aspectos e modalidades aqui descritos, o anticorpo anti-OSMRß compreende uma região determinante complementar da cadeia leve 1 (LCDR1) definida pela SEQ ID NO: 8, uma região determinante complementar da cadeia leve 2 (LCDR2) definida pela SEQ ID NO: 9, e uma região determinante complementar de cadeia leve 3 (LCDR3) definida por SEQ ID NO: 10; e uma região determinante complementar da cadeia pesada 1 (HCDR1) definida pela SEQ ID NO: 5, uma região determinante complementar da cadeia pesada 2 (HCDR2) definida pela SEQ ID NO: 6 e uma região determinante complementar da cadeia pesada 3 (HCDR3) definido pela SEQ ID NO: 7.

[0035] Em vários aspectos e modalidades aqui descritos, o anticorpo anti-OSMRß compreende um domínio variável de cadeia leve com uma sequência de aminoácidos pelo menos 90% idêntica à SEQ ID NO: 4; e um domínio variável de cadeia pesada tendo uma sequência de aminoácidos pelo menos 90% idêntica à SEQ ID NO: 3. Em algumas modalidades aqui descritas, o domínio variável da cadeia leve tem a sequência de aminoácidos apresentada na SEQ ID NO: 4; e o domínio variável da cadeia pesada tem a sequência de aminoácidos estabelecida em SEQ ID NO: 3.

[0036] Em vários aspectos e modalidades aqui descritos, o anticorpo anti-OSMRβ compreende domínios CH1, dobradiça e CH2 derivados de um anticorpo IgG4 fundido a um domínio CH3 derivado de

um anticorpo IgG1.

[0037] Em vários aspectos e modalidades aqui descritos, o anticorpo anti-OSMRβ compreende uma cadeia leve com uma sequência de aminoácidos pelo menos 90% idêntica à SEQ ID NO: 2; e uma cadeia pesada com uma sequência de aminoácidos pelo menos 90% idêntica à SEQ ID NO: 1. Em algumas modalidades aqui descritas, a cadeia leve tem a sequência de aminoácidos apresentada na SEQ ID NO: 2; e a cadeia pesada tem a sequência de aminoácidos estabelecida na SEQ ID NO: 1.

[0038] Em vários aspectos e modalidades aqui descritos, a invenção aqui fornecida permite o tratamento de uma doença ou distúrbio de pele pruriginoso ou inflamatório usando uma dose terapeuticamente eficaz de anticorpo anti-OSMRβ. Em algumas modalidades, a dose terapeuticamente eficaz é igual ou superior a cerca de 0,1 mg/kg, 0,2 mg/kg, 0,3 mg/kg, 0,4 mg/kg, 0,5 mg/kg, 0,6 mg/kg, 0,8 mg/kg, 0,9 mg/kg, 1 mg/kg, 1,2 mg/kg, 1,5 mg/kg, 2 mg/kg, 2,5 mg/kg, 3 mg/kg, 3,5 mg/kg, 4 mg/kg, 4,5 mg/kg, 5 mg/kg, 5,5 mg/kg, 6 mg/kg, 6,5 mg/kg, 7 mg/kg, 7,5 mg/kg, 8 mg/kg, 8,5 mg/kg, 9 mg/kg, 9,5 mg/kg, 10 mg/kg, 10,5 mg/kg, 11 mg/kg, 11,5 mg/kg, 12 mg/kg, 12,5 mg/kg, 13 mg/kg, 13,5 mg/kg, 14 mg/kg, 14,5 mg/kg, 15 mg/kg, 15,5 mg/kg, 16 mg/kg, 17 mg/kg, 18 mg/kg, 19 mg/kg ou 20 mg/kg. Em algumas modalidades, a dose terapeuticamente eficaz é de cerca de cerca de 20 mg/kg a cerca de 50 mg/kg. Em algumas modalidades, a dose terapeuticamente eficaz é de cerca de 50 mg/kg e cerca de 75 mg/kg. Em algumas modalidades, a dose terapeuticamente eficaz é de cerca de 75-100 mg/kg. Em algumas modalidades, a dose terapeuticamente eficaz é de cerca de 100 mg/kg e 125 mg/kg. Em algumas modalidades, a dose terapeuticamente eficaz é de cerca de 125 mg/kg e cerca de 150 mg/kg. Em algumas modalidades, a dose terapeuticamente eficaz é de cerca de 175 mg/kg e 200 mg/kg.

[0039] Em algumas modalidades, a dose terapeuticamente eficaz é de aproximadamente 3-20 mg/kg, aproximadamente 4-20 mg/kg, aproximadamente 5-20 mg/kg, aproximadamente 6-20 mg/kg, aproximadamente 7-20 mg/kg, aproximadamente 8-20 mg/kg, aproximadamente 9-20 mg/kg, aproximadamente 10-20 mg/kg, aproximadamente 11-20 mg/kg, aproximadamente 12-20 mg/kg, aproximadamente 13-20 mg/kg, aproximadamente 14-20 mg/kg, aproximadamente 15-20 mg/kg, aproximadamente 16-20 mg/kg, aproximadamente 17-20 mg/kg, aproximadamente 18-20 mg/kg, aproximadamente 19-20 mg/kg, aproximadamente 3-19 mg/kg, aproximadamente 3-18 mg/kg, aproximadamente 3-17 mg/kg, aproximadamente 3-16 mg/kg, aproximadamente 3-15 mg/kg, aproximadamente 3-14 mg/kg, aproximadamente 3-13 mg/kg, aproximadamente 3- 12 mg/kg, aproximadamente 3-11 mg/kg, aproximadamente 3-10 mg/kg, aproximadamente 3-9 mg/kg, aproximadamente 3-8 mg/kg, aproximadamente 3-7 mg/kg, aproximadamente 3-6 mg/kg, aproximadamente 3-5 mg/kg, aproximadamente 3-4 mg/kg ou aproximadamente 5-10 mg/kg. Em algumas modalidades, uma dose terapeuticamente eficaz é de cerca de 5 mg/kg. Em algumas modalidades, uma dose terapeuticamente eficaz é de cerca de 10 mg/kg.

[0040] Em algumas modalidades, a dose terapeuticamente eficaz é igual ou maior que 20 mg/kg, 25 mg/kg, 30 mg/kg, 35 mg/kg, 40 mg/kg, 45 mg/kg ou 50 mg/kg.

[0041] Em algumas modalidades, a dose terapeuticamente eficaz é igual ou maior que 50 mg/kg, 100 mg/kg, 150 mg/kg, 200 mg/kg, 250 mg/kg, 300 mg/kg, 350 mg/kg, 400 mg/kg, 450 mg/kg, 500 mg/kg, 550 mg/kg, 600 mg/kg, 650 mg/kg, 700 mg/kg, 750 mg/kg, 800 mg/kg, 850 mg/kg, 900 mg/kg, 950 mg/kg ou 1000 mg/kg.

[0042] Em algumas modalidades, a dose terapeuticamente eficaz é de aproximadamente 50-1.000 mg/kg, aproximadamente 100-1.000

mg/kg, aproximadamente 150-1.000 mg/kg, aproximadamente 200-1.000 mg/kg, aproximadamente 250-1.000 mg/kg, aproximadamente 300-1.000 mg/kg, aproximadamente 350-1.000 mg/kg, aproximadamente 400-1.000 mg/kg, aproximadamente 450-1.000 mg/kg, aproximadamente 500-1.000 mg/kg, aproximadamente 550-1.000 mg/kg, aproximadamente 600- 1.000 mg/kg, aproximadamente 650-1.000 mg/kg, aproximadamente 700-1.000 mg/kg, aproximadamente 750-1.000 mg/kg, aproximadamente 800-1.000 mg/kg, aproximadamente 850-1.000 mg/kg, aproximadamente 900-1.000 mg/kg, aproximadamente 950-1.000 mg/kg, aproximadamente 50-950 mg/kg, aproximadamente 50-900 mg/kg, aproximadamente 50-850 mg/kg, aproximadamente 50-800 mg/kg, aproximadamente 50-750 mg/kg, aproximadamente 50-700 mg/kg, aproximadamente 50-650 mg/kg, aproximadamente 50-600 mg/kg, aproximadamente 50-550 mg/kg, aproximadamente 50-500 mg/kg, aproximadamente 50-450 mg/kg, aproximadamente 50-400 mg/kg, aproximadamente 50- 350 mg/kg, aproximadamente 50-300 mg/kg, aproximadamente 50-250 mg/kg, aproximadamente 50-200 mg/kg, aproximadamente 50-150 mg/kg ou aproximadamente 50-100 mg/kg.

[0043] Em algumas modalidades, uma dose terapeuticamente eficaz (por exemplo, uma dose inicial e/ou uma dose de manutenção) é uma dose fixa. Conforme usado neste documento, os termos "dose fixa" e "dose fixa" são usados de forma intercambiável. Em algumas modalidades, uma dose fixa adequada está entre cerca de 10 mg e 800 mg. Por conseguinte, em algumas modalidades, uma dose fixa adequada é igual ou superior a cerca de 10 mg, 20 mg, 30 mg, 40 mg, 50 mg, 55 mg, 60 mg, 65 mg, 70 mg, 75 mg, 80 mg, 85 mg, 90 mg, 95 mg, 100 mg, 105 mg, 110 mg, 115 mg, 120 mg, 125 mg, 130 mg, 135 mg, 140 mg, 140 mg, 150 mg, 155 mg, 160 mg, 165 mg, 170 mg, 175 mg, 180 mg, 185 mg, 190 mg, 195 mg, 200 mg, 205 mg, 210 mg, 215

mg, 220 mg, 225 mg, 230 mg, 235 mg, 240 mg, 245 mg, 250 mg, 255 mg, 260 mg, 265 mg, 270 mg, 275 mg, 280 mg, 285 mg, 290 mg, 295 mg, 300 mg, 305 mg, 310 mg, 315 mg, 320 mg, 325 mg, 330 mg, 335 mg, 340 mg, 345 mg, 350 mg, 355 mg, 360 mg, 365 mg, 370 mg, 375 mg, 380 mg, 385, 390 mg, 395 mg, 400 mg, 405 mg, 410 mg, 415, 420 mg, 425 mg, 430 mg, 435 mg, 440 mg, 445 mg, 450 mg, 455 mg, 460 mg, 465 mg, 470 mg, 475 mg, 480 mg, 485 mg, 490 mg, 495 mg, 500 mg, 505 mg, 510 mg, 515 mg, 520 mg, 525 mg, 530 mg, 535 mg, 540 mg, 545 mg, 550 mg, 555 mg, 560 mg, 565 mg, 570 mg, 575 mg, 580 mg, 585 mg, 590 mg, 595 mg, 600 mg, 605 mg, 610 mg, 615 mg, 620 mg, 625 mg, 630 mg, 635 mg, 640 mg, 645 mg, 650 mg, 655 mg, 660 mg, 665 mg, 670 mg, 675 mg, 680 mg, 685 mg, 690 mg, 695, 700 mg, 705 mg, 710 mg, 715 mg, 720 mg, 725 mg, 730 mg, 735 mg, 740 mg, 745 mg, 750 mg, 755 mg, 760 mg, 765 mg, 770 mg, 775 mg, 780 mg, 785 mg, 790 mg, 795 ou 800 mg. Em algumas modalidades, uma dose fixa adequada varia de 50-800 mg, 50-700 mg, 50-600 mg, 50-500 mg, 100-800 mg, 100-700 mg, 100-600 mg, 100-500 mg, 100-500 mg, 100-400 mg, 150-400 mg, 200-400 mg, 250-400 mg, 300-350 mg, 320-400 mg ou 350-400 mg. Em algumas modalidades, um bolus inicial adequado ou dose fixa de carga é de cerca de 720 mg. Em algumas modalidades, uma dose fixa de manutenção adequada é de cerca de 360 mg. Em algumas modalidades, a dose fixa é de cerca de 720 mg em bolus inicial ou dose de carga e é de cerca de 360 mg de dose de manutenção.

[0044] Em algumas modalidades, uma dose de carga é de cerca de 4 mg/kg, 5 mg/kg, 6 mg/kg, 7 mg/kg, 8 mg/kg, 9 mg/kg, 10 mg/kg, 11 mg/kg, 12 mg/kg, 13 mg/kg, 14 mg/kg, 15 mg/kg, 16 mg/kg, 17 mg/kg, 18 mg/kg, 19 mg/kg, 20 mg/kg, 21 mg/kg, 22 mg/kg, 23 mg/kg, 24 mg/kg ou 25 mg/kg. Em algumas modalidades, uma dose de manutenção é administrada após a administração da dose de carga. Em al-

gumas modalidades, uma dose de carga está entre cerca de 5 mg/kg e 25 mg/kg e uma dose de manutenção está entre cerca de 2,5 mg/kg e 7,5 mg/kg. Em algumas modalidades, a dose de manutenção é de cerca de 2,0 mg/kg, 2,5 mg/kg, 3,0 mg/kg, 3,5 mg/kg, 4,0 mg/kg, 4,5 mg/kg, 5,0 mg/kg, 5,5 mg/kg, 6,0 mg/kg, 6,0 mg/kg, 6,5 mg/kg, 7,0 mg/kg ou 7,5 mg/kg. Em algumas modalidades, uma dose de carga é de cerca de 10 mg/kg e a dose de manutenção é de cerca de 5 mg/kg.

[0045] Em vários aspectos e modalidades aqui descritas, administrar o anticorpo anti-OSMRβ a um indivíduo que tem uma doença ou distúrbio de pele pruriginoso ou inflamatório resulta em uma diminuição na Pontuação de Classificação Numérica (NRS) em comparação com um controle.

[0046] Em vários aspectos e modalidades aqui descritas, o controle é um NRS indicativo de um indivíduo com status de doença comparável sem tratamento. Em algumas modalidades, o controle é um NRS no indivíduo antes do tratamento. Em algumas modalidades, um controle é o respectivo valor de um parâmetro de doença de um indivíduo com estado de doença comparável, mas tratado com um placebo.

[0047] Em vários aspectos e modalidades aqui descritas, o NRS é reduzido em pelo menos 2 pontos, ou pelo menos 3 pontos, ou pelo menos 4 pontos, ou pelo menos 5 pontos, ou pelo menos 6 pontos, ou pelo menos 7 pontos, ou em pelo menos 8 pontos. Em algumas modalidades, o NRS é diminuído em mais de 4 pontos. Em algumas modalidades, o NRS é diminuído em pelo menos 8 pontos. Em algumas modalidades, o NRS é diminuído em aproximadamente 10% ou mais, aproximadamente 20% ou mais, aproximadamente 30% ou mais, aproximadamente 40% ou mais, aproximadamente 50% ou mais, aproximadamente 60% ou mais, aproximadamente 70% ou mais, aproximadamente 75 % ou mais, ou aproximadamente 80% ou mais. Em algumas modalidades, a diminuição no NRS é de aproximadamen-

te 4 ou mais pontos em aproximadamente 30% ou mais, aproximadamente 40% ou mais, aproximadamente 50% ou mais, ou aproximadamente 60% ou mais, aproximadamente 70% ou mais, ou aproximadamente 80% ou mais, dos indivíduos aos quais foi administrado o anticorpo anti-OSMRβ. Em algumas modalidades, a diminuição no NRS é de aproximadamente 5 pontos em aproximadamente 30% ou mais, aproximadamente 40% ou mais, aproximadamente 50% ou mais, ou aproximadamente 60% ou mais, aproximadamente 70% ou mais, ou aproximadamente 80% ou mais, dos indivíduos administrados com o anticorpo anti-OSMRβ. Em algumas modalidades, a diminuição no NRS é de 6 pontos ou mais em aproximadamente 30% ou mais, aproximadamente 40% ou mais, aproximadamente 50% ou mais, ou aproximadamente 60% ou mais, aproximadamente 70% ou mais, ou aproximadamente 80% ou mais, dos indivíduos administrados com o anticorpo anti-OSMRβ. Em algumas modalidades, a diminuição no NRS é de aproximadamente 7 pontos ou mais em aproximadamente 30% ou mais, aproximadamente 40% ou mais, aproximadamente 50% ou mais, ou aproximadamente 60% ou mais, aproximadamente 70% ou mais, ou aproximadamente 80% ou mais, dos indivíduos aos quais foi administrado o anticorpo anti-OSMRβ. Em algumas modalidades, a diminuição no NRS é de aproximadamente 8 pontos ou mais em aproximadamente 30% ou mais, aproximadamente 40% ou mais, aproximadamente 50% ou mais, ou aproximadamente 60% ou mais, aproximadamente 70% ou mais, ou aproximadamente 80% ou mais, dos indivíduos aos quais foi administrado o anticorpo anti-OSMRβ. Em algumas modalidades, a diminuição no NRS é de aproximadamente 9 pontos ou mais em aproximadamente 30% ou mais, aproximadamente 40% ou mais, aproximadamente 50% ou mais, ou aproximadamente 60% ou mais, aproximadamente 70% ou mais, ou aproximadamente 80% ou mais, dos indivíduos aos quais foi administrado o anticorpo

anti-OSMRβ. Em algumas modalidades, a diminuição no NRS é de aproximadamente 10 pontos ou mais em aproximadamente 30% ou mais, aproximadamente 40% ou mais, aproximadamente 50% ou mais, ou aproximadamente 60% ou mais, aproximadamente 70% ou mais, ou aproximadamente 80% ou mais, dos indivíduos aos quais foi administrado o anticorpo anti-OSMRβ. Em algumas modalidades, a diminuição na NRS ocorre menos de 5 semanas, ou menos de 4 semanas, ou menos de 3 semanas, ou menos de 2 semanas, ou menos de 1 semana após a dose inicial do indivíduo do anticorpo anti-OSMRβ. Em algumas modalidades, a diminuição no NRS é de aproximadamente 30% ou mais, aproximadamente 40% ou mais, aproximadamente 50% ou mais, ou aproximadamente 60% ou mais, aproximadamente 70% ou mais, ou aproximadamente 80% ou mais, cerca de 4 semanas após a dose inicial do indivíduo do anticorpo anti-OSMRβ.

[0048] Em vários aspectos e modalidades aqui descritas, em que o NRS é o pior NRS com coceira (WI-NRS).

[0049] Em vários aspectos e modalidades aqui descritas, o valor NRS é calculado como uma média semanal.

[0050] Em vários aspectos e modalidades aqui descritas, administrar o anticorpo anti-OSMRβ resulta na melhora do sono em um indivíduo, conforme evidenciado por uma diminuição na VAS de perda de sono de a em comparação com um controle.

[0051] Em vários aspectos e modalidades aqui descritas, o controle é um VAS de perda de sono indicativo de um indivíduo com estado de doença comparável sem tratamento. Em algumas modalidades, o controle é um VAS de perda de sono no indivíduo antes do tratamento. Em algumas modalidades, a linha de base é um VAS de perda de sono no indivíduo antes do tratamento.

[0052] Em vários aspectos e modalidades aqui descritas, a diminuição na perda de sono VAS da linha de base é de pelo menos 10%,

ou pelo menos 20%, ou pelo menos 30%, ou pelo menos 40%, ou pelo menos 50%, ou por pelo menos pelo menos 60%, ou pelo menos 70%, ou pelo menos 80%, ou pelo menos 90%. Em algumas modalidades, a diminuição na perda de sono VAS ocorre menos de 5 semanas, ou menos de 4 semanas, ou menos de 3 semanas, ou menos de 2 semanas, ou menos de 1 semana após a dose inicial do indivíduo do anticorpo anti-OSMR–β.

[0053] Em vários aspectos e modalidades aqui descritas, o valor VAS de perda de sono é calculado como uma média semanal.

[0054] Em vários aspectos e modalidades aqui descritas, administrar o anticorpo anti-OSMRβ resulta em uma diminuição no EASI em comparação com um controle. Em algumas modalidades, o controle é um EASI indicativo de um indivíduo com estado de doença comparável sem tratamento. Em algumas modalidades, o controle é um EASI no indivíduo antes do tratamento. Em algumas modalidades, o controle é um EASI no indivíduo antes do tratamento. Em algumas modalidades, a diminuição em EASI da linha de base é de pelo menos 10%, ou pelo menos 20%, ou pelo menos 30%, ou pelo menos 40%, ou pelo menos 50%, ou pelo menos 60%, ou pelo menos 70%, ou pelo menos 80%, ou pelo menos 90%. Em algumas modalidades, a diminuição em EASI ocorre menos de 5 semanas, ou menos de 4 semanas, ou menos de 3 semanas após a dose inicial do indivíduo do anticorpo anti-OSMRβ.

[0055] Em vários aspectos e modalidades aqui descritas, o valor EASI é calculado como uma média semanal.

[0056] Em vários aspectos e modalidades aqui descritas, administrar o anticorpo anti-OSMRβ resulta em dois ou mais dentre: uma diminuição na pontuação de classificação numérica (NRS) do prurido em pelo menos 4 pontos em comparação com um NRS de controle; uma diminuição em EASI em pelo menos 20% em comparação com um EASI de controle; uma diminuição na VAS da perda de sono em pelo

menos 20% em comparação com uma VAS de controle; uma melhoria na pontuação de dermatite ativa (SCORAD) em comparação com um SCORAD de controle; uma melhoria em Índice de Qualidade de Vida em Dermatologia (DLQI) comparado a um DLQI de controle; e uma melhora na Escala de Ansiedade e Depressão Hospitalar (HADS) em comparação com uma HADS de controle. Em algumas modalidades, a administração do anticorpo anti-OSMRß resulta em três ou mais, quatro ou mais, cinco ou mais, ou seis ou mais das diminuições e melhorias identificadas acima.

[0057] Em vários aspectos e modalidades aqui descritas, administrar o anticorpo anti-OSMRβ resulta em uma diminuição na Pontuação de Classificação Numérica (NRS) de prurido em pelo menos 4 pontos em comparação com um NRS de controle, e um diminuição no EASI em pelo menos 20% em comparação com um EASI de controle.

[0058] Em vários aspectos e modalidades aqui descritas, administrar o anticorpo anti-OSMRβ resulta em uma diminuição na Pontuação de Classificação Numérica (NRS) de prurido em pelo menos 4 pontos em comparação com um NRS de controle, e um diminuição da VAS da perda de sono em pelo menos 20% em comparação com a VAS de controle.

[0059] Em vários aspectos e modalidades aqui descritas, administrar o anticorpo anti-OSMRβ resulta em uma diminuição na perda de sono VAS em pelo menos 20% em comparação com um VAS de controle, e uma diminuição no EASI em pelo menos 20% em comparação com um EASI de controle.

[0060] Em vários aspectos e modalidades aqui descritas, administrar o anticorpo anti-OSMRβ resulta em uma diminuição na Pontuação de Classificação Numérica (NRS) do prurido em pelo menos 4 pontos, 5 pontos, 6 pontos, 7 pontos, 8 pontos ou 9 pontos em comparação com o NRS de controle.

[0061] Em vários aspectos e modalidades aqui descritas, administrar o anticorpo anti-OSMRß resulta em uma diminuição no EASI em pelo menos 30%, ou pelo menos 40%, ou pelo menos 50%, ou pelo menos 60%, ou pelo menos 70%, pelo menos 75%, ou pelo menos 80%, ou em pelo menos 90% em comparação com o controle EASI. Em algumas modalidades, administrar o anticorpo anti-OSMRß a indivíduos resulta em uma diminuição na pontuação EASI em 50% (ou seja, EASI-50) em aproximadamente 30% ou mais dos indivíduos, em aproximadamente 35% ou mais dos indivíduos, aproximadamente 40% ou mais dos indivíduos, em aproximadamente 45% ou mais dos indivíduos, aproximadamente 50% ou mais dos indivíduos, em aproximadamente 55% ou mais dos indivíduos, aproximadamente 60% ou mais dos indivíduos, em aproximadamente 65% ou mais dos indivíduos, aproximadamente 70% ou mais dos indivíduos, em aproximadamente 75% ou mais dos indivíduos, em aproximadamente 80% ou mais dos indivíduos, ou aproximadamente 85% ou mais dos indivíduos. Em vários aspectos e modalidades aqui descritas, administrar o anticorpo anti-OSMRß a indivíduos resulta em uma diminuição na pontuação EASI em 75% (ou seja, EASI-75) em aproximadamente 30% ou mais dos indivíduos, em aproximadamente 35% ou mais dos indivíduos, aproximadamente 40% ou mais dos indivíduos, em aproximadamente 45% ou mais os indivíduos, aproximadamente 50% ou mais dos indivíduos, em aproximadamente 55% ou mais dos indivíduos, aproximadamente 60% ou mais dos indivíduos, em aproximadamente 65% ou mais dos indivíduos, aproximadamente 70% ou mais dos indivíduos, em aproximadamente 75% ou mais dos indivíduos, em aproximadamente 80% ou mais dos indivíduos, ou aproximadamente 85% ou mais dos indivíduos.

[0062] Em vários aspectos e modalidades aqui descritas, administrar o anticorpo anti-OSMRß resulta em uma diminuição na perda de

sono VAS em pelo menos 30%, ou pelo menos 40%, ou pelo menos 50%, ou pelo menos 60%, ou pelo menos 70%, ou pelo menos 80%, ou pelo menos pelo menos 90% em comparação com o VAS de controle.

[0063] Em vários aspectos e modalidades aqui descritas, o controle é um valor indicativo de um respectivo parâmetro (por exemplo, NRS, EASI, VAS, SCORAD, DLQI ou HADS) em um indivíduo com estado de doença comparável sem tratamento. Em vários aspectos e modalidades aqui descritas, o controle é um valor indicativo de um respectivo parâmetro (por exemplo, NRS, EASI, VAS, SCORAD, DLQI ou HADS) em um indivíduo antes do tratamento. Em vários aspectos e modalidades aqui descritas, o controle é um valor indicativo de um respectivo parâmetro (por exemplo, NRS, EASI, VAS, SCORAD, DLQI ou HADS) em um indivíduo com estado de doença comparável, mas tratado com um placebo.

[0064] Em vários aspectos e modalidades aqui descritas, a invenção fornece um método de tratamento de inflamação, o método compreendendo administrar a um indivíduo em necessidade de tratamento um anticorpo anti-OSMRß em uma dose terapeuticamente eficaz e um intervalo de administração para um período de tratamento de modo que um ou mais sintomas associados à inflamação sejam reduzidos em intensidade, gravidade ou frequência ou tenham início retardado. Em algumas modalidades, a inflamação é inflamação mediada por T_H2. Em algumas modalidades, a inflamação é independente da IL-31.

[0065] Em vários aspectos e modalidades aqui descritas, o indivíduo sofre de uma doença, distúrbio ou condição inflamatória. Em algumas modalidades, o indivíduo sofre de uma doença inflamatória crônica. Em algumas modalidades, a doença inflamatória crônica é Urticária Idiopática Crônica (CIU) e o sintoma associado à inflamação que é reduzida em intensidade, gravidade ou frequência ou tem início

tardio é urticária.

[0066] Em vários aspectos e modalidades aqui descritas, um anticorpo anti-OSMRß aqui descrito é administrado em conjunto com um agente terapêutico adicional. Em algumas modalidades, o agente terapêutico adicional é um corticosteroide tópico (por exemplo, TCS). Em algumas modalidades, o agente terapêutico adicional é um inibidor de calcineurina tópico. Em algumas modalidades, o agente terapêutico adicional é um antimicrobiano e/ou antisséptico tópico. Em algumas modalidades, o agente terapêutico adicional é um anti-histamínico tópico.

[0067] Deve ser entendido que todas as modalidades, conforme descrito acima, são aplicáveis a todos os aspectos da presente invenção.

BREVE DESCRIÇÃO DAS FIGURAS

[0068] Os desenhos são apenas para fins ilustrativos e não para limitação.

[0069] A Figura 1A representa um gráfico exemplar da inibição percentual do comportamento de coçar em macacos 1 hora após o desafio com IL-31 em 2, 8, 15, 21 e 29 dias após a dosagem com um anticorpo anti-OSMRβ.

[0070] A Figura 1B descreve gráficos de comportamento de coçar e concentração sérica de um anticorpo anti-OSMRβ em macacos 1 hora após o desafio com IL-31 em 2, 8, 15, 21 e 29 dias após a dosagem com o anticorpo anti-OSMRβ.

[0071] A Figura 2 descreve o desenho do estudo para determinar a segurança e eficácia do anticorpo anti-OSMRβ em um estudo de escalonamento de dose única em voluntários saudáveis e pacientes com dermatite atópica.

[0072] A Figura 3A-3D retrata mudança no prurido com tratamento com anticorpo anti-OSMRβ. Os pacientes receberam uma dose intra-

venosa única de 7,5 mg/kg de anticorpo anti-OSMRβ (Ab anti-OSMRβ) ou placebo (PBO). A Figura 3A indica mudança na pontuação média de prurido VAS (+/- SEM) da linha de base ao longo do período indicado. A Figura 3B indica a variação percentual média da pontuação de prurido VAS da linha de base (+/- SEM) durante o período indicado. A Figura 3C indica a média semanal média de pior coceira NRS (WI-NRS) durante o período indicado. A Figura 3D indica a mudança percentual média no WI-NRS médio semanal da linha de base (+/- SEM). Os dados indicam uma maior redução em pacientes que receberam o anticorpo em comparação com PBO nas primeiras 4 semanas após a administração, que persistiu até 8 semanas.

[0073] A Figura 4 representa a porcentagem de indivíduos com redução clinicamente significativa na NRS média semanal (≥4 pontos) após receber uma dose intravenosa única de 7,5 mg/kg de anticorpo anti-OSMRβ (Ab anti-OSMRβ) ou placebo (PBO).

[0074] As Figuras 5A-5D descrevem o número de indivíduos que responderam com uma magnitude particular de redução de NRS da linha de base (≥4) ao longo de 9 semanas após uma dose intravenosa única de 7,5 mg/kg de anticorpo anti-OSMRβ (Ab anti-OSMRβ) ou placebo. As Figuras 5A e 5C mostram os resultados do grupo receptor de anticorpo anti-OSMRβ, e as Figuras 5B e 5D mostram os resultados do grupo de placebo.

[0075] As Figuras 6A-6B mostram melhora da insônia ao longo do período de observação indicado em indivíduos que receberam dose intravenosa única de 7,5 mg/kg de anticorpo anti-OSMRβ (Ab anti-OSMRβ) ou placebo. A Figura 6A mostra a alteração da pontuação VAS de perda de sono média (± SEM), a Figura 6B mostra Média (± SEM) em variação percentual da pontuação VAS de perda de sono em relação à linha de base.

[0076] As Figuras 7A-7B descrevem as mudanças na pontuação

EASI como uma medida da gravidade da doença. Os indivíduos receberam uma dose intravenosa única de 7,5 mg/kg de anticorpo anti-OSMRβ (Ab anti-OSMRβ) ou placebo. A Figura 7A mostra as pontuações médias (± SEM); A Figura 7B mostra a porcentagem média (± SEM) da mudança EASI da linha de base.

[0077] As Figuras 8A-8B representam a porcentagem de indivíduos que mostram uma resposta clinicamente significativa de redução na gravidade da doença, medida pelo escore EASI. Os indivíduos receberam uma dose intravenosa única de 7,5 mg/kg de anticorpo anti-OSMRβ (Ab anti-OSMRβ) ou placebo. A Figura 8A mostra os resultados para respondentes com uma redução EASI de 50% ou mais em comparação com a linha de base (pontuação EASI-50); a Figura 8B mostra os resultados para respondentes com uma redução EASI de 75% ou mais em comparação com a linha de base (EASI-75), respectivamente, durante o período de estudo após uma dose intravenosa única de 7,5 mg/kg de anticorpo anti-OSMRβ (Ab anti-OSMRβ) ou placebo. O % indicado acima de cada ponto de dados indica a porcentagem de indivíduos na população do grupo. Barras vazias denotam indivíduos de placebo, barras sólidas denotam indivíduos receptores de Ab anti-OSMRβ nas Figuras 8A e 8B.

[0078] As Figuras 9A-9B mostram os valores SCORAD como uma avaliação clínica excessiva da mudança no extensão e gravidade da dermatite atópica após os indivíduos terem recebido uma dose intravenosa única de 7,5 mg/kg de anticorpo anti-OSMRβ (Ab anti-OSMRβ) ou placebo. A Figura 9A mostra a alteração dos valores médios de SCORAD (+/- SEM) da linha de base durante o período indicado. A Figura 9B mostra a alteração percentual média do SCORAD (+/- SEM) da linha de base durante o período indicado.

[0079] A Figura 10A-10C descreve parâmetros de PK modelados para administração subcutânea. A Figura 10A representa os valores

médios simulados da concentração de Ab anti-OSMR no plasma em vários regimes de dosagem indicados na inserção. A Figura 10B representa perfis de concentração de Ab anti-OSMRβ no plasma durante o período de tempo indicado após administração subcutânea a pacientes com dermatite atópica. HV, voluntários saudáveis; DA, pacientes com dermatite atópica; IV, administração intravenosa; SC, administração subcutânea. A Figura 10C descreve uma variedade de simulações para vários regimes de dosagem SC.

[0080] A Figura 11 é um esquema que representa as vias de sinalização IL-31Rα, OSMRβ e LIFR.

[0081] A Figura 12 é uma série de gráficos que representam os níveis da proteína MCP-1 nos sobrenadantes de queratinócitos epidérmicos humanos (HEK) e fibroblastos dérmicos humanos (HDF) após tratamento com OSM (50 ng/mL) por 6 horas e 24 horas (painel A). A Figura 12, painel B mostra os níveis de mRNA de MCP-1 em relação ao mRNA do gene 18S de manutenção. Os dados mostram uma forte regulação positiva dos níveis de MCP-1 após a adição de OSM.

[0082] A Figura 13 é uma série de gráficos que representam os níveis da proteína MCP-1 nos sobrenadantes de células HEK e HDF cultivadas após adição de 50 ng/mL OSM, 50 ng/mL LIF ou 100 ng/mL de IL-31 em combinação com concentrações crescentes de IL-4 (painel A) ou IL-13 (painel B).

[0083] A Figura 14 é uma série de gráficos que mostra os níveis de expressão de mRNA de IL-13Rα1 ou IL-4Rα em células HEK cultivadas tratadas com OSM por 6 horas e 24 horas.

[0084] A Figura 15 é uma série de gráficos que mostram o efeito da adição de um anticorpo anti-OSMRβ (painel A), anticorpo anti-IL-31Rα (painel B) ou um controle de isotipo (painel C) em concentrações crescentes para células HEK cultivadas que foram tratadas com OSM a 50 ng/mL.

[0085] A Figura 16 é uma série de gráficos que mostram o efeito da adição de anticorpo anti-OSMRβ (painel A), anticorpo anti-IL-31Rα (painel B) ou um controle de isotipo (painel C) em concentrações crescentes para células HEK cultivadas que foram estimuladas com OSM em 50 ng/mL e IL-4 (em concentrações de 5 ou 20 ng/mL).

[0086] A Figura 17 é uma série de gráficos que representam os resultados das medições de expressão de mRNA de IL-31 obtidas a partir de biópsias de pele não lesional (NL) e lesional (LS) de indivíduos com prurigo nodular (PN) ou dermatite atópica (AD).

[0087] A Figura 18 é uma série de gráficos que representam os resultados de medições de expressão de mRNA de IL-31 (painel A) ou medições de expressão de OSM (painel B) obtidas de PN, DA ou de biópsias de pele de indivíduo de controle saudável (HC).

[0088] A Figura 19 é uma série de gráficos que mostram os resultados das medições de expressão de mRNA OSM (painel A) e IL-31 (painel B) obtidas de indivíduos PN que tiveram WI-NRS<7 ou que teve WI-NRS≥7.

[0089] A Figura 20 é uma série de gráficos que mostram a quantificação de observações de imuno-histoquímica em amostras de pele obtidas de indivíduos com PN. A Figura 20, painéis DA mostram a quantificação de células (células/μm2) encontradas na derme que são positivas para OSMRβ (painel A), OSM (painel B), IL-31 (painel C) ou IL-31Rα (painel D) em amostras obtidas de indivíduos com NP em comparação com controles saudáveis. A Figura 20, os painéis EH são gráficos que mostram a porcentagem de positividade para IL-31 (painel E), OSM (painel (F), IL-31α (painel G) ou OSMRβ (painel H) em amostras de pele obtidas de pele NL ou LS biópsias de indivíduo PN.

[0090] A Figura 21 é uma série de gráficos que mostram a quantificação de observações imunohistoquímicas (IL-31, painel A; OSM, painel B; IL-31Rα, painel C; OSMRβ, painel D) obtidas a partir de bióp-

sias de pele de NL e de biópsias de pele de LS de indivíduos que teve WI-NRS<7 ou WI-NRS≥7.

[0091] A Figura 22 é uma série de gráficos que mostram os níveis de expressão de mRNA de OSMRβ (painéis A e B) ou de proteína (painel C) obtidos de amostras de pele de controle ou amostras de pele obtidas de pacientes com urticária idiopática crônica. Os painéis A e B mostram os níveis de expressão de mRNA de OSMRβ conforme detectado usando tecnologias RNAscope® ou NanoString®, respectivamente. O painel C mostra os níveis de expressão da proteína OSMRβ conforme determinado por imunohistoquímica.

[0092] A Figura 23 é uma série de gráficos que mostram os níveis de mRNA de OSMRβ em indivíduos com Lichen Simplex Chronicus (LSC). Os níveis de mRNA de OSMRβ em amostras obtidas de pacientes com LSC foram avaliados por tecnologia NanoString (painel A) e RNAscope (painel B).

[0093] A Figura 24 é um gráfico que mostra os níveis de mRNA de OSMRβ em indivíduos com Lichen Planus (LP). Os níveis de mRNA de OSMRβ em amostras obtidas de pacientes LP foram avaliados usando a tecnologia NanoString.

[0094] A Figura 25 é um gráfico que mostra os níveis de mRNA de OSMRβ em indivíduos com Prurido Idiopático Crônico (CIP). Os níveis de mRNA de OSMRβ em amostras obtidas de pacientes com CIP foram avaliados usando a tecnologia NanoString.

DEFINIÇÕES

[0095] A fim de a presente invenção ser mais prontamente entendida, certos termos são primeiro definidos abaixo. As definições adicionais para os seguintes termos e outros termos são estabelecidos ao longo da especificação. As publicações e outros materiais de referência aqui mencionados para descrever os antecedentes da invenção e para fornecer detalhes adicionais em relação à sua prática são aqui

incorporados por referência.

[0096] *Aminoácido*: Tal como aqui utilizado, o termo "aminoácido", em seu sentido mais amplo, refere-se a qualquer composto e/ou substância que pode ser incorporado em uma cadeia polipeptídica. Em algumas modalidades, um aminoácido tem a estrutura geral H_2N–C(H)(R)–COOH. Em algumas modalidades, um aminoácido é um aminoácido de ocorrência natural. Em algumas modalidades, um aminoácido é um aminoácido sintético; em algumas modalidades, um aminoácido é um d-aminoácido; em algumas modalidades, um aminoácido é um l-aminoácido. "Aminoácido padrão" refere-se a qualquer um dos vinte L-aminoácidos padrão comumente encontrados em peptídeos de ocorrência natural. "Aminoácido não padrão" refere-se a qualquer aminoácido, diferente dos aminoácidos padrão, independentemente de ser preparado sinteticamente ou obtido de uma fonte natural. Tal como aqui utilizado, "aminoácido sintético" abrange aminoácidos quimicamente modificados, incluindo, mas não se limitando a sais, derivados de aminoácidos (como amidas) e/ou substituições. Os aminoácidos, incluindo aminoácidos carboxi e/ou amino-terminais em peptídeos, podem ser modificados por metilação, amidação, acetilação, grupos de proteção e/ou substituição por outros grupos químicos que podem alterar a meia-vida circulante do peptídeo sem afetar adversamente sua atividade. Os aminoácidos podem participar de uma ligação dissulfeto. Os aminoácidos podem compreender uma ou modificações pós-tradução, como a associação com uma ou mais entidades químicas (por exemplo, grupos metil, grupos acetato, grupos acetil, grupos fosfato, porções formil, grupos isoprenóide, grupos sulfato, porções polietilenoglicol, porções lipídicas, porções carboidrato, porções biotina, etc.) O termo "aminoácido" é usado alternadamente com "resíduo de aminoácido" e pode se referir a um aminoácido livre e/ou a um resíduo de aminoácido de um peptídeo. Será evidente a partir do contexto em

que o termo é usado quer se refira a um aminoácido livre ou a um resíduo de um peptídeo.

[0097] *Melhora*: Como usado neste documento, o termo "melhora" significa a prevenção, redução ou paliação de um estado, ou aprimoramento do estado de um indivíduo. A melhora inclui, porém não requer recuperação completa ou prevenção completa de uma condição de doença. Em algumas modalidades, a melhora inclui aumentar os níveis de proteína relevante ou sua atividade que esteja deficiente nos tecidos de doença relevantes.

[0098] *Aproximadamente ou cerca de*: Como usado aqui, o termo "aproximadamente" ou "cerca de", conforme aplicado a um ou mais valores de interesse, refere-se a um valor que é similar a um valor de referência declarado. Em certas modalidades, o termo "aproximadamente" ou "cerca de" refere-se a um intervalo de valores que caem dentro de 25%, 20%, 19%, 18%, 17%, 16%, 15%, 14%, 13%, 12 %, 11%, 10%, 9%, 8%, 7%, 6%, 5%, 4%, 3%, 2%, 1% ou menos em qualquer direção (maior ou menor que) do valor de referência declarado, a menos que indicado do contrário ou de outra forma evidente no contexto (exceto quando esse número exceder 100% de um valor possível).

[0099] *Controle*: Conforme usado neste documento, o termo controle é uma referência com base na qual uma mudança é determinada. Em algumas modalidades, um controle é o respectivo valor de um parâmetro de doença de um indivíduo com estado de doença comparável, mas sem tratamento. Em algumas modalidades, um controle é o respectivo valor de um parâmetro de doença de um indivíduo com estado de doença comparável, mas tratado com um placebo. Em algumas modalidades, um controle é o respectivo valor de um parâmetro de doença de um indivíduo antes do tratamento (também referido como linha de base). Em algumas modalidades, um controle é uma refe-

rência de valor indicativo de um parâmetro de doença sem tratamento com base em conhecimento coletivo ou dados históricos.

[00100] *Entrega*: Conforme usado neste documento, o termo "entrega" abrange a entrega local e sistêmica.

[00101] *Meia-Vida*: Conforme usado neste documento, o termo "meia-vida" é o tempo necessário para que uma quantidade, como ácido nucleico ou concentração de proteína ou atividade, caia para metade de seu valor conforme medido no início de um período de tempo.

[00102] *Melhorar, aumentar ou reduzir*: Conforme usado neste documento, os termos "melhorar", "aumentar" ou "reduzir", ou equivalentes gramaticais, indicam valores que são relativos a uma medição de linha de base, como o respectivo valor de um parâmetro de doença de um indivíduo com estado de doença comparável, mas sem um tratamento aqui descrito, ou uma medição em um indivíduo (ou vários indivíduos de controle) na ausência do tratamento aqui descrito, por exemplo, um indivíduo que é administrado com um placebo. Em algumas modalidades, um controle é um valor indicativo de referência de um parâmetro de doença sem tratamento, com base em conhecimento coletivo ou dados históricos.

[00103] *Identidade substancial:* A frase "identidade substancial" é aqui usada para se referir a uma comparação entre sequências de aminoácidos ou de ácido nucleico. Como será apreciado por aqueles versados na técnica, duas sequências são geralmente consideradas "substancialmente idênticas" se contiverem resíduos idênticos nas posições correspondentes. Como é de conhecimento na técnica, sequências de aminoácido ou de ácido nucleico podem ser comparadas usando algum de uma variedade dos algoritmos, incluindo aqueles disponíveis em programas de computador comerciais tais como BLASTN para sequências de nucleotídeo e BLASTP, BLAST aberta e

PSI-BLAST para sequências de aminoácido. Exemplos de tais programas são descritos em Altschul, et al., Basic local alignment search tool, *J Mal. Biol.,*215(3): 403-410, 1990; Altschul, *et al., Methods in Enzymology;* Altschul *et al., Nucleic Acids Res.* 25:3389-3402, 1997; Baxevanis *et al., Bioinformatics: A Practical Guide to the Analysis of Genes and Proteins,* Wiley, 1998; e Misener, et al., (eds.), *Bioinformatics Methods and Protocols* (Methods in Molecular Biology, Vol. 132), Humana Press, 1999. Além de identificar sequências idênticas, os programas mencionados acima fornecem tipicamente uma indicação do grau de identidade. Em algumas modalidades, duas sequências são consideradas como sendo substancialmente idênticas se pelo menos 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ou mais dos seus resíduos correspondentes são idênticos ao longo de um trecho relevante de resíduos. Em algumas modalidades, o trecho relevante é uma sequência completa. Em algumas modalidades, o trecho relevante é de pelo menos 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90, 95, 100, 125, 150, 175, 200, 225, 250, 275, 300, 325, 350, 375, 400, 425, 450, 475, 500 ou mais resíduos.

[00104] *Adequado para entrega subcutânea:* Tal como aqui utilizado, a frase "adequado para entrega subcutânea" ou "formulação para entrega subcutânea" no que se refere às composições farmacêuticas da presente invenção geralmente se refere às propriedades de estabilidade, viscosidade, tolerabilidade e solubilidade de tais composições, bem como as capacidade de tais composições para entregar uma quantidade eficaz de anticorpo contido nelas para o local de entrega alvo.

[00105] *Paciente:* Conforme usado neste documento, o termo "paciente" se refere a qualquer organismo ao qual uma composição fornecida pode ser administrada, por exemplo, para fins experimentais,

diagnósticos, profiláticos, cosméticos e/ou terapêuticos. Pacientes típicos incluem animais (por exemplo, mamíferos, como camundongos, ratos, coelhos, primatas não humanos e/ou humanos). Em algumas modalidades, um paciente é um ser humano. Um humano inclui formulários pré e pós-natais. Um "paciente" é usado de forma intercambiável com "indivíduo" onde o indivíduo tem uma doença e recebe o anticorpo ou um placebo.

[00106] *Farmaceuticamente aceitável*: O termo "farmaceuticamente aceitável", conforme usado neste documento, refere-se a substâncias que, dentro do escopo do bom julgamento médico, são adequadas para uso em contato com os tecidos de seres humanos e animais sem toxicidade excessiva, irritação, resposta alérgica ou outro problema ou complicação, compatível com uma relação benefício/risco razoável.

[00107] *Indivíduo*: Como aqui utilizado, o termo "indivíduo" refere-se a um humano ou qualquer animal não humano (por exemplo, camundongo, rato, coelho, cão, gato, gado, porco, ovelha, cavalo ou primata). Um humano inclui formulários pré e pós-natais. Em muitas modalidades, um indivíduo é um ser humano. Um indivíduo pode ser um paciente, que se refere a um humano que se apresenta a um provedor médico para diagnóstico ou tratamento de uma doença. O termo "indivíduo" é usado aqui de forma intercambiável com "indivíduo" ou "paciente". Um indivíduo pode ser afligido com ou é susceptível a uma doença ou distúrbio, mas pode ou não exibir sintomas da doença ou distúrbio.

[00108] *Substancialmente*: Como aqui utilizado, o termo "substancialmente" refere-se à condição qualitativa de exibir extensão total ou quase total ou grau de uma característica ou propriedade de interesse. Alguém com conhecimento comum nas técnicas biológicas entenderá que os fenômenos biológicos e químicos raramente, ou nunca, vão para a conclusão e/ou prosseguem até a completude, ou alcançam ou

evitam um resultado absoluto. O termo "substancialmente" é, portanto, usado aqui para capturar a falta potencial de completude inerente a muitos fenômenos biológicos e químicos.

[00109] *Distribuição ou entrega sistêmica*: Conforme usado neste documento, os termos "distribuição sistêmica", "entrega sistêmica" ou equivalente gramatical, referem-se a um mecanismo ou abordagem de distribuição ou distribuição que afeta todo o corpo ou um organismo inteiro. Normalmente, a distribuição ou entrega sistêmica é realizada por meio do sistema de circulação do corpo, por exemplo, corrente sanguínea. Em comparação com a definição de "distribuição ou entrega local".

[00110] *Tecidos alvo*: Conforme usado neste documento, o termo "tecidos alvo" se refere a qualquer tecido que seja afetado por uma doença ou distúrbio a ser tratado. Em algumas modalidades, os tecidos alvo incluem aqueles tecidos que apresentam patologia, sintomas ou características associados à doença.

[00111] *Quantidade terapeuticamente eficaz de*: Como usado neste documento, o termo "quantidade terapeuticamente eficaz" de um agente terapêutico significa uma quantidade que é suficiente, quando administrada em um indivíduo sofrendo de ou suscetível a uma doença, distúrbio e/ou condição, para tratar, diagnosticar, prevenir e/ou atrasar o aparecimento do sintoma(s) da doença, distúrbio e/ou condição. Será compreendido por aqueles versados na técnica que uma quantidade terapeuticamente eficaz é tipicamente administrada através de um regime de dosagem que compreende pelo menos uma dose única.

[00112] *Tratar*: Como usado neste documento, o termo "tratar," "tratamento," ou "tratando" refere-se a todo o método usado para parcialmente ou completamente aliviar, melhorar, aliviar, inibir, impedir, atrasar o início de, reduzir a severidade de e/ou reduzir a incidência de um ou mais sintoma ou características de uma doença, de um distúrbio

e/ou de uma condição específicos. O tratamento pode ser administrado a um indivíduo que não exiba sinais de uma doença e/ou não exiba somente sinais adiantados da doença com a finalidade de diminuir o risco de desenvolver a patologia associada com a doença.

DESCRIÇÃO DETALHADA

[00113] A presente invenção fornece, entre outras coisas, métodos de tratamento de dermatite atópica compreendendo uma etapa de administração a um indivíduo em necessidade de tratamento de um anticorpo anti-OSMRß em uma dose terapeuticamente eficaz e um intervalo de administração por um período de tratamento suficiente para melhorar, estabilizar ou reduzir um ou mais sintomas de dermatite atópica em relação a um controle. Também são fornecidos métodos de tratamento de prurido urêmico, compreendendo uma etapa de administração a um indivíduo em necessidade de tratamento de um anticorpo anti-OSMRß em uma dose terapeuticamente eficaz e um intervalo de administração por um período de tratamento suficiente para melhorar, estabilizar ou reduzir um ou mais sintomas de dermatite atópica em relação a um controle.

[00114] Vários aspectos da invenção são descritos em detalhe nas seções a seguir. O uso de seções não se destina a limitar a invenção. Cada seção pode aplicar-se a qualquer aspecto da invenção. Neste pedido, a utilização de "ou" significa "e/ou" a menos que indicado o contrário.

Dermatite Atópica

[00115] A dermatite atópica (DA) é uma doença inflamatória crônica da pele, caracterizada por respostas imunes mediadas por células Th2, função de barreira cutânea prejudicada e colonização bacteriana. A prevalência de DA é de cerca de 20% em crianças e 1% a 10% em adultos. Aproximadamente 20% dos pacientes com DA têm doença moderada a grave envolvendo grandes áreas de superfície corporal e

sofrem de prurido intenso e crônico, levando à privação de sono e má qualidade de vida (Boguniewicz et al., 2011; Brandt et al., 2011; Gittler et al., 2012; Silverberg et al., 2013). Corticosteroides tópicos e inibidores da calcineurina são usados para o tratamento da doença moderada a grave, mas essas terapias têm eficácia limitada e o uso prolongado está associado a efeitos colaterais. Da mesma forma, corticosteroides sistêmicos ou ciclosporina, embora eficazes, estão associados a toxicidades significativas (Ring et al., 2012; Sidbury et al., 2014).

[00116] Em condições pruriginosas, o eixo IL-31 mostrou regulação ascendente de forma consistente. Os níveis séricos de IL-31 foram elevados e correlacionados com a gravidade da doença da DA em crianças (Ezzat et al., 2011) e em adultos (Raap et al., 2008). O aumento do mRNA de IL-31 foi observado em biópsias de pele de pacientes com DA e PN em comparação com pele saudável (Sonkoly et al., 2006); e a coloração do receptor α de IL-31, OSMRβ e IL-31 (IL-31Rα) foi aumentada na pele com DA (Nobbe et al., 2012). A IL-31 é produzida por células Th2 ativadas (Dillon et al., 2004), e sua expressão é induzida por IL-4 (Stott et al., 2013). Consequentemente, as células mononucleares do sangue periférico (PBMC) de doadores atópicos produzem mais IL-31 após a ativação em comparação com PBMC de doadores não atópicos (Stott et al., 2013). Uma vez liberada, a IL-31 participa de um ciclo de feedback que perpetua a resposta inflamatória na DA. IL-31 aumenta a produção de IL-4, IL-5 e IL-13 em PBMCs de doadores atópicos e em células epiteliais nasais (Liu et al., 2015). Além disso, IL-31 sinergiza com IL-4 na produção de CCL2, VEGF e, muito importante, na indução de mais IL-4, IL-5 e IL-13 (Ip et al., 2007; Stott et al., 2013; Liu et al., 2015).

[00117] Outro fator agravante vem do papel das bactérias colonizadoras, como *Staphylococcus*, que ocasionalmente infectam a pele na DA. Enterotoxina B estafilocócica (SEB) e toxina estafilocócica α, su-

perantígenos produzidos por *Staphylococcal*, aumentam a produção de IL-31 em PBMCs e na pele de pacientes com DA (Sonkoly et al., 2006; Niebuhr et al., 2011), reforçando ainda mais o ciclo vicioso de inflamação. A resposta inflamatória também é reforçada no lado do receptor de citocinas. Os queratinócitos e macrófagos infiltrantes da pele na DA expressam IL-31Rα; e SEB, agonistas de TLR2 (um componente celular de *Staphylococcus*), IFN-γ, OSM, IL-4 e IL-13 regulam positivamente a expressão de IL-31Rα em macrófagos e queratinócitos (Bilsborough et al., 2006; Heise et al., 2009; Kasraie et al., 2011; Edukulla et al., 2015). Os dados clínicos sobre a importância da IL-31 na sintomatologia da DA e na progressão da doença são fornecidos pelo primeiro ensaio clínico com CIM331, um anticorpo anti-IL31Rα humanizado também conhecido como nemolizumabe, no qual os pacientes com DA apresentaram escores da escala visual analógica (VAS) reduzida de prurido (Nemoto et al., 2016; Ruzicka et al., 2017).

[00118] OSM também desempenha um papel importante na patologia da DA e ecoa muitas das funções da IL-31. OSM é produzido por células T infiltradas na pele na DA, e os níveis de OSMRβ são aumentados na pele de pacientes com DA (Boniface et al., 2007). Além das células T que se infiltram na pele, o OSM é produzido por macrófagos e neutrófilos em condições inflamatórias (Richards, 2013). Uma vez produzido, o OSM induz a produção de múltiplas citocinas: IL-4, IL-5, IL-13, IL-6, IL-12, fator de necrose tumoral (TNF) e IL-10 e quimiocinas (CXCL1, CXCL2, CXCL8, CCL11 e CCL24) (Fritz et al., 2011; Botelho et al., 2013). Além disso, promove a deposição de colágeno por meio de um mecanismo independente do fator de crescimento transformador-β, IL-4/IL-13, linfócitos e mastócitos (Mozaffarian et al., 2008). No meio inflamatório, OSM sinergiza com IL-4 para produzir eotaxina, um quimioatraente eosinófilo (Fritz et al., 2006; Fritz et al., 2009). Além disso, o OSM sinergiza com IL-1, TNF, IL-17 e IL-22 para regular ne-

gativamente os genes envolvidos na diferenciação dos queratinócitos e integridade da barreira cutânea (desmogleína e filagrina) e para regular positivamente a beta-defensina humana (HBD) 2 e HBD3 (Boniface et al., 2007; Rabeony et al., 2014). HBD2 e HBD3, por sua vez, alimentam o ciclo vicioso de inflamação induzindo a produção de mais OSM, IL-22, IL-4, IL-13 e IL-31 (Kanda et al., 2012). Este ciclo é ainda mais alimentado pela regulação positiva OSM de IL-4Rα (Mozaffarian et al., 2008; Fritz et al., 2009; Fritz et al., 2011). Coletivamente, a IL-31 e o OSM reforçam a resposta inflamatória e comprometem a função de barreira cutânea na DA por meio de múltiplas vias sobrepostas. Assim, um anticorpo, tal como os anticorpos anti-OSMRβ aqui descritos, que antagoniza IL-31 e OSM fornece uma oportunidade terapêutica na DA através da inibição de eventos de sinalização a jusante estimulados por IL-31 e OSM, duas citocinas que conduzem o prurido e inflamação.

[00119] Existem vários métodos diferentes para avaliar os sintomas da dermatite atópica. Em algumas modalidades, um ou mais sintomas de dermatite atópica são avaliados por uma Avaliação Global dos Pesquisadores (IGA) de dermatite atópica. Em algumas modalidades, um ou mais sintomas de dermatite atópica são avaliados por um Índice de Área e Severidade de Eczema (EASI). Em algumas modalidades, um ou mais sintomas de dermatite atópica são avaliados classificando a dermatite atópica (SCORAD). Em algumas modalidades, um ou mais sintomas de dermatite atópica são avaliados por fotografias de área de dermatite atópica. Em algumas modalidades, um ou mais sintomas de dermatite atópica são avaliados pelo Envolvimento da Área de Superfície Corporal (BSA) de Dermatite Atópica. Em algumas modalidades, um ou mais sintomas de dermatite atópica são avaliados por um Índice de Qualidade de Vida em Dermatologia (DLQI). Em algumas modalidades, um ou mais sintomas de dermatite atópica são avaliados por uma Escala de Ansiedade e Depressão Hospitalar (HADS). Em algu-

mas modalidades, um ou mais sintomas de dermatite atópica, como qualidade e quantidade de sono, são avaliados por actigrafia. Em algumas modalidades, um ou mais sintomas de dermatite atópica são avaliados por uma escala numérica quantitativa de prurido, por exemplo, Escala de Avaliação Numérica de Prurido (NRS), Escala Visual Analógica (VAS) ou Escala de Avaliação Verbal (VRS).

Tratamento

[00120] Em algumas modalidades da invenção, a dermatite atópica é tratada pela administração a um indivíduo em necessidade de tratamento de um anticorpo anti-OSMRβ em uma dose terapeuticamente eficaz e um intervalo de administração por um período de tratamento suficiente para melhorar, estabilizar ou reduzir um ou mais sintomas de dermatite atópica em relação a um controle. Os termos "tratar" ou "tratamento", conforme usados no contexto da dermatite atópica neste documento, referem-se à melhoria de um ou mais sintomas associados à dermatite atópica, prevenção ou retardo do início de um ou mais sintomas de dermatite atópica, e/ou diminuição da gravidade ou frequência de um ou mais sintomas de dermatite atópica. Em algumas modalidades, os termos "tratar" ou "tratamento", conforme usados no contexto da dermatite atópica aqui, referem-se para aliviar, melhorar, diminuir, inibir, prevenir, retardar o início, reduzir a gravidade e/ou reduzir a incidência de um ou mais sintomas ou características de dermatite atópica, parcial ou completamente. Em algumas modalidades, a administração de um anticorpo anti-OSMRß resulta em uma queda estatisticamente significativa em uma escala numérica quantitativa de prurido. Em algumas modalidades, a etapa de administração compreende a administração subcutânea. Em algumas modalidades, a administração subcutânea é por meio de injeção subcutânea. Em algumas modalidades, a administração subcutânea é por meio de uma bomba subcutânea.

[00121] Em algumas modalidades, injeção subcutânea do anticorpo anti-OSMRβ pode ser realizado no braço, na superfície anterior da coxa, na parte inferior do abdômen, na parte superior das costas ou na parte superior das nádegas. Em algumas modalidades, o local de injeção é girado. Em algumas modalidades, a etapa de administração compreende a administração intravenosa. Em algumas modalidades, a etapa de administração compreende a administração intravenosa seguida por administração subcutânea.

[00122] Em algumas modalidades, o efeito de um anticorpo anti-OSMRβ na dermatite atópica é medido em relação a um controle. Em algumas modalidades, um controle é indicativo de um ou mais sintomas de dermatite atópica no indivíduo antes do tratamento. Em algumas modalidades, um ou mais sintomas de dermatite atópica em um indivíduo antes do tratamento compreende uma pontuação em um NRS de prurido maior ou igual a 5. Em algumas modalidades, um ou mais sintomas de dermatite atópica em um indivíduo antes do tratamento compreende uma pontuação em um NRS de prurido maior ou igual a 7. Em algumas modalidades, um indivíduo com necessidade de tratamento foi diagnosticado com dermatite atópica por pelo menos um ano. Em algumas modalidades, um indivíduo com necessidade de tratamento foi diagnosticado com dermatite atópica moderada a grave. Em algumas modalidades, a dermatite atópica moderada a grave compreende uma pontuação IGA de 3 ou 4. Em algumas modalidades, a dermatite atópica moderada a grave compreende um envolvimento de BSA de aproximadamente 10% ou mais. Em algumas modalidades, a dermatite atópica moderada a grave compreende uma pontuação IGA de 3 ou 4 e envolvimento de BSA de aproximadamente 10% ou mais. Em algumas modalidades, um controle é indicativo de um ou mais sintomas de dermatite atópica em um indivíduo controle com o mesmo estado de doença sem tratamento. Em algumas modalidades,

o controle é indicativo de um ou mais sintomas de dermatite atópica em um indivíduo de controle com o mesmo estado de doença que foi administrado com um placebo.

[00123] Em algumas modalidades, um indivíduo com necessidade de tratamento tem níveis elevados de uma ou mais citocinas associadas à via de sinalização OSMRβ em comparação com um indivíduo saudável. Por conseguinte, em algumas modalidades, o indivíduo com necessidade de tratamento tem níveis elevados de um ou mais de IL-31, OSM, IL-31Rαe OSMRβ em comparação com um indivíduo saudável. Em algumas modalidades, o indivíduo com necessidade de tratamento tem níveis elevados de um ou mais de IL-31 em comparação com um indivíduo saudável. Em algumas modalidades, o indivíduo com necessidade de tratamento tem níveis elevados de um ou mais de OSM em comparação com um indivíduo saudável. Em algumas modalidades, o indivíduo com necessidade de tratamento tem níveis elevados de um ou mais de IL-31Rα em comparação com um indivíduo saudável. Em algumas modalidades, o indivíduo com necessidade de tratamento tem níveis elevados de um ou mais de OSMRβ em comparação com um indivíduo saudável.

[00124] Em algumas modalidades, tratar o indivíduo em necessidade resulta em uma diminuição ou estabilização dos níveis de MCP-1/CCL2 no indivíduo. Por conseguinte, em algumas modalidades, o tratamento de um indivíduo em necessidade resulta em uma diminuição dos níveis de MCP-1 em comparação com o estado doente. Em algumas modalidades, tratar um indivíduo em necessidade resulta na estabilização dos níveis de MCP-1. Por "estabilização" entende-se que os níveis de MCP-1 permanecem aproximadamente os mesmos e não aumentam ou diminuem. Em algumas modalidades, o tratamento de um indivíduo resulta em níveis reduzidos de MCP-1 em linfócitos e/ou células endoteliais.

[00125] Em algumas modalidades, o indivíduo com necessidade de tratamento tem pontuações WI-NRS de cerca de 4, cerca de 5, cerca de 6, cerca de 7, cerca de 8 ou acima. Por conseguinte, em algumas modalidades, o indivíduo com necessidade de tratamento tem pontuação WI-NRS de cerca de 4. Em algumas modalidades, o indivíduo com necessidade de tratamento tem pontuação WI-NRS de cerca de 5. Em algumas modalidades, o indivíduo com necessidade de tratamento tem pontuação WI-NRS de cerca de 6. Em algumas modalidades, o indivíduo com necessidade de tratamento tem pontuação WI-NRS de cerca de 7. Em algumas modalidades, o indivíduo com necessidade de tratamento tem pontuação WI-NRS de cerca de 8. Em algumas modalidades, o indivíduo com necessidade de tratamento tem pontuação WI-NRS de mais de 8.

[00126] Em algumas modalidades, um indivíduo é selecionado para tratamento que tem níveis de MCP-1/CCL2 maiores do que os encontrados em um indivíduo saudável. Em algumas modalidades, o indivíduo selecionado para o tratamento não tem níveis elevados de MCP-1/CCL2 em comparação com um indivíduo saudável. Em algumas modalidades, o nível de expressão de IL-31 é elevado no indivíduo em relação a um controle. Em algumas modalidades, o nível de expressão de IL-31 não é elevado no indivíduo em relação a um controle. Em algumas modalidades, o nível de expressão de IL-31 em uma porção da pele do indivíduo afetada por uma doença ou condição pruriginosa é aproximadamente o mesmo que o nível de expressão de IL-31 em (i) uma porção da pele do indivíduo que não é afetada pelo prurido doença ou condição, ou (ii) uma parte da pele normal de um indivíduo saudável, que não foi diagnosticado com uma doença ou condição pruriginosa. Em algumas modalidades, o nível de expressão de IL-31Rα é elevado no indivíduo em relação a um controle. Em algumas modalidades, o nível de expressão de OSM é elevado no indivíduo em rela-

ção a um controle. Em algumas modalidades, o nível de expressão de OSMRβ é elevado no indivíduo em relação a um controle. Em algumas modalidades, o nível de expressão de OSMRβ não é elevado no indivíduo em relação a um controle. Em algumas modalidades, o nível de expressão de OSMRβ em uma porção da pele do indivíduo afetada por uma doença ou condição pruriginosa é aproximadamente o mesmo que o nível de expressão de OSMRβ em (i) uma porção da pele do indivíduo que não é afetada pela doença ou condição pruriginosa, ou (ii) uma porção da pele normal de um indivíduo saudável, que não foi diagnosticado com uma doença ou condição pruriginosa.

Dosagem

[00127] Uma dose terapeuticamente eficaz de um anticorpo anti-OSMRβ para o tratamento da dermatite atópica pode ocorrer em várias dosagens. Em algumas modalidades da invenção, um dose terapeuticamente eficaz é igual ou superior a cerca de 0,1 mg/kg, 0,2 mg/kg, 0,3 mg/kg, 0,4 mg/kg, 0,5 mg/kg, 0,6 mg/kg, 0,8 mg/kg, 0,9 mg/kg, 1 mg/kg, 1,2 mg/kg, 1,5 mg/kg, 2 mg/kg, 2,5 mg/kg, 3 mg/kg, 3,5 mg/kg, 4 mg/kg, 4,5 mg/kg, 5 mg/kg, 5,5 mg/kg, 6 mg/kg, 6,5 mg/kg, 7 mg/kg, 7,5 mg/kg, 8 mg/kg, 8,5 mg/kg, 9 mg/kg, 9,5 mg/kg, 10 mg/kg, 10,5 mg/kg, 11 mg/kg, 11,5 mg/kg, 12 mg/kg, 12,5 mg/kg, 13 mg/kg, 13,5 mg/kg, 14 mg/kg, 14,5 mg/kg, 15 mg/kg, 15,5 mg/kg, 16 mg/kg, 17 mg/kg, 18 mg/kg, 19 mg/kg ou 20 mg/kg ou 30 mg/kg. Em algumas modalidades, uma dose terapeuticamente eficaz é igual ou superior a 3 mg/kg, 4 mg/kg, 5 mg/kg, 6 mg/kg, 7 mg/kg, 7,5 mg/kg, 8 mg/kg, 9 mg/kg, 10 mg/kg, 11 mg/kg, 12 mg/kg, 13 mg/kg, 14 mg/kg, 15 mg/kg, 16 mg/kg, 17 mg/kg, 18 mg/kg, 19 mg/kg ou 20 mg/kg.

[00128] Em algumas modalidades, uma dose terapeuticamente eficaz é de aproximadamente 0,1-20 mg/kg, aproximadamente 0,3-20 mg/kg, aproximadamente 0,5-20 mg/kg, aproximadamente 0,75-20 mg/kg, aproximadamente 1-20 mg/kg, aproximadamente 1,5 -20

mg/kg, aproximadamente 2-20 mg/kg, aproximadamente 2,5-20 mg/kg, aproximadamente 3-20 mg/kg, aproximadamente 3,5-20 mg/kg, aproximadamente 4-20 mg/kg, aproximadamente 4,5-20 mg/kg, aproximadamente 5-20 mg/kg, aproximadamente 5,5-20 mg/kg, aproximadamente 6-20 mg/kg, aproximadamente 6,5-20 mg/kg, aproximadamente 7-20 mg/kg, aproximadamente 7,5-20 mg/kg, aproximadamente 8-20 mg/kg, aproximadamente 8,5-20 mg/kg, aproximadamente 9-20 mg/kg, aproximadamente 9,5-20 mg/kg, aproximadamente 10-20 mg/kg, aproximadamente 10,5-20 mg/kg.

[00129] Em algumas modalidades, uma dose terapeuticamente eficaz é de aproximadamente 3-20 mg/kg, aproximadamente 4-20 mg/kg, aproximadamente 5-20 mg/kg, aproximadamente 6-20 mg/kg, aproximadamente 7-20 mg/kg, aproximadamente 8-20 mg/kg, aproximadamente 9-20 mg/kg, aproximadamente 10-20 mg/kg, aproximadamente 11-20 mg/kg, aproximadamente 12-20 mg/kg, aproximadamente 13-20 mg/kg, aproximadamente 14- 20 mg/kg, aproximadamente 15-20 mg/kg, aproximadamente 16-20 mg/kg, aproximadamente 17-20 mg/kg, aproximadamente 18-20 mg/kg, aproximadamente 19-20 mg/kg, aproximadamente 3-19 mg/kg, aproximadamente 3-18 mg/kg, aproximadamente 3-17 mg/kg, aproximadamente 3-16 mg/kg, aproximadamente 3-15 mg/kg, aproximadamente 3-14 mg/kg, aproximadamente 3-13 mg/kg , aproximadamente 3-12 mg/kg, aproximadamente 3-11 mg/kg, aproximadamente 3-10 mg/kg, aproximadamente 3-9 mg/kg, aproximadamente 3-8 mg/kg, aproximadamente 3-7 mg/kg, aproximadamente 3-6 mg/kg, aproximadamente 3-5 mg/kg, ou aproximadamente 3-4 mg/kg ou aproximadamente 5-10 mg/kg. Em algumas modalidades, uma dose terapeuticamente eficaz é de cerca de 5 mg/kg. Em algumas modalidades, uma dose terapeuticamente eficaz é de cerca de 10 mg/kg.

[00130] Em algumas modalidades, a dose terapeuticamente eficaz

é igual ou maior que 50 mg/kg, 100 mg/kg, 150 mg/kg, 200 mg/kg ou 250 mg/kg, 300 mg/kg, 310 mg/kg, 320 mg/kg, 330 mg/kg, 340 mg/kg, 350 mg/kg, 360 mg/kg, 370 mg/kg, 380 mg/kg, 390 mg/kg, 400 mg/kg, 450 mg/kg, 500 mg/kg, 550 mg/kg, 600 mg/kg, 650 mg/kg, 700 mg/kg, 710 mg/kg, 720 mg/kg, 730 mg/kg, 740 mg/kg, 750 mg/kg, 800 mg/kg, 850 mg/kg, 900 mg/kg, 950 mg/kg ou 1000 mg/kg.

[00131] Em algumas modalidades, uma dose terapeuticamente eficaz é de aproximadamente 50-1.000 mg/kg, aproximadamente 100-1.000 mg/kg, aproximadamente 150-1.000 mg/kg, aproximadamente 200-1.000 mg/kg, aproximadamente 250-1.000 mg/kg, aproximadamente 300-1.000 mg/kg, aproximadamente 350-1.000 mg/kg, aproximadamente 400-1.000 mg/kg, aproximadamente 450-1.000 mg/kg, aproximadamente 500-1.000 mg/kg, aproximadamente 550-1.000 mg/kg, aproximadamente 600- 1.000 mg/kg, aproximadamente 650-1.000 mg/kg, aproximadamente 700-1.000 mg/kg, aproximadamente 750-1.000 mg/kg, aproximadamente 800-1.000 mg/kg, aproximadamente 850-1.000 mg/kg, aproximadamente 900-1.000 mg/kg, aproximadamente 950-1.000 mg/kg, aproximadamente 50-950 mg/kg, aproximadamente 50-900 mg/kg, aproximadamente 50-850 mg/kg, aproximadamente 50-800 mg/kg, aproximadamente 50-750 mg/kg , aproximadamente 50-700 mg/kg, aproximadamente 50-650 mg/kg, aproximadamente 50-600 mg/kg, aproximadamente 50-550 mg/kg, aproximadamente 50-500 mg/kg, aproximadamente 50-450 mg/kg, aproximadamente 50-400 mg/kg, aproximadamente 50-35 0 mg/kg, aproximadamente 50-300 mg/kg, aproximadamente 50-250 mg/kg, aproximadamente 50-200 mg/kg, aproximadamente 50-150 mg/kg ou aproximadamente 50-100 mg/kg.

[00132] Em algumas modalidades, a administração compreende um bolus inicial ou dose de carga, seguida por pelo menos uma dose de manutenção. Em algumas modalidades, o bolus inicial ou dose de car-

ga é maior do que pelo menos uma dose de manutenção. Em algumas modalidades, o bolus inicial ou dose de carga é pelo menos uma vez, duas vezes, três vezes, quatro vezes ou cinco vezes maior em dosagem do que a dosagem de pelo menos uma dose de manutenção. Em algumas modalidades, o bolus inicial ou dose de carga é duas vezes maior em dosagem do que a dosagem de pelo menos uma dose de manutenção. Por exemplo, em algumas modalidades, o bolus inicial ou dose de carga é de 720 mg e a dose de manutenção é de 360 mg.

[00133] Em algumas modalidades, uma dose de manutenção é administrada após a administração da dose de carga. Em algumas modalidades, uma dose fixa é usada como um bolus inicial ou dose de carga e/ou dose de manutenção. Em algumas modalidades, uma dose fixa adequada é fornecida em uma seringa de injeção única. Uma dose fixa adequada pode ser administrada (por exemplo, por via subcutânea ou intravenosa) em uma única injeção ou por múltiplas injeções. Em algumas modalidades, uma dose fixa adequada é de cerca de 10 mg a 800 mg. Por conseguinte, em algumas modalidades, uma dose fixa adequada é igual ou superior a cerca de 10 mg, 20 mg, 30 mg, 40 mg, 50 mg, 55 mg, 60 mg, 65 mg, 70 mg, 75 mg, 80 mg, 85 mg, 90 mg, 95 mg, 100 mg, 105 mg, 110 mg, 115 mg, 120 mg, 125 mg, 130 mg, 135 mg, 140 mg, 140 mg, 150 mg, 155 mg, 160 mg, 165 mg, 170 mg, 175 mg, 180 mg, 185 mg, 190 mg, 195 mg, 200 mg, 205 mg, 210 mg, 215 mg, 220 mg, 225 mg, 230 mg, 235 mg, 240 mg, 245 mg, 250 mg, 255 mg, 260 mg, 265 mg, 270 mg, 275 mg, 280 mg, 285 mg, 290 mg, 295 mg, 300 mg, 305 mg, 310 mg, 315 mg, 320 mg, 325 mg, 330 mg, 335 mg, 340 mg, 345 mg, 350 mg, 355 mg, 360 mg, 365 mg, 370 mg, 375 mg, 380 mg, 385, 390 mg, 395 mg, 400 mg, 405 mg, 410 mg, 415, 420 mg, 425 mg, 430 mg, 435 mg, 440 mg, 445 mg, 450 mg, 455 mg, 460 mg, 465 mg, 470 mg, 475 mg, 480 mg, 485 mg, 490 mg, 495 mg, 500 mg, 505 mg, 510 mg, 515 mg, 520 mg, 525 mg, 530 mg, 535 mg, 540

mg, 545 mg, 550 mg, 555 mg, 560 mg, 565 mg, 570 mg, 575 mg, 580 mg, 585 mg, 590 mg, 595 mg, 600 mg, 605 mg, 610 mg, 615 mg, 620 mg, 625 mg, 630 mg, 635 mg, 640 mg, 645 mg, 650 mg, 655 mg, 660 mg, 665 mg, 670 mg, 675 mg, 680 mg, 685 mg, 690 mg, 695, 700 mg, 705 mg, 710 mg, 715 mg, 720 mg, 725 mg, 730 mg, 735 mg, 740 mg, 745 mg, 750 mg, 755 mg, 760 mg, 765 mg, 770 mg, 775 mg, 780 mg, 785 mg, 790 mg, 795 ou 800 mg. Em algumas modalidades, uma dose fixa adequada varia de 50-800 mg, 50-700 mg, 50-600 mg, 50-500 mg, 100-800 mg, 100-700 mg, 100-600 mg, 100-500 mg, 100-500 mg, 100-400 mg, 150-400 mg, 200-400 mg, 250-400 mg, 300-350 mg, 320-400 mg ou 350-400 mg. Em algumas modalidades, uma dose de carga é de cerca de 700 mg, 705 mg, 710 mg, 715 mg, 720 mg, 725 mg, 730 mg, 735 mg, 740 mg, 745 mg, 750 mg, 755 mg, 760 mg, 765 mg , 770 mg, 775 mg, 780 mg, 785 mg, 790 mg, 795 mg ou 800. Em algumas modalidades, uma dose fixa em bolus inicial adequada é de 720 mg. Em algumas modalidades, uma dose de manutenção é de cerca de 300 mg, 305 mg, 310 mg, 315 mg, 320 mg, 325 mg, 330 mg, 335 mg, 340 mg, 345 mg, 350 mg, 355 mg, 360 mg, 365 mg , 370 mg, 375 mg, 380 mg, 380 mg, 390 mg, 395 mg ou 400 mg. Em algumas modalidades, uma dose fixa de manutenção adequada é 360 mg. Em algumas modalidades, a dose fixa é de 720 mg de dose em bolus inicial e é de 360 mg de dose de manutenção. Em algumas modalidades, é administrada uma carga inicial ou dose em bolus de cerca de 720 mg. Em algumas modalidades, a dose terapeuticamente eficaz compreende um bolus inicial ou dose de carga de cerca de 720 mg, seguida por pelo menos uma dose de manutenção de cerca de 360 mg.

[00134] Em algumas modalidades, uma dose com base no peso é usada como um bolus inicial ou dose de carga e/ou dose de manutenção. Em algumas modalidades, a dose é fornecida em uma seringa de injeção única. A dose pode ser administrada (por exemplo, por via

subcutânea ou intravenosa) em uma única injeção ou por múltiplas injeções. Em algumas modalidades, uma dose de carga é de cerca de 4 mg/kg, 5 mg/kg, 6 mg/kg, 7 mg/kg, 8 mg/kg, 9 mg/kg, 10 mg/kg, 11 mg/kg, 12 mg/kg, 13 mg/kg, 14 mg/kg, 15 mg/kg, 16 mg/kg, 17 mg/kg, 18 mg/kg, 19 mg/kg, 20 mg/kg, 21 mg/kg, 22 mg/kg, 23 mg/kg, 24 mg/kg ou 25 mg/kg. Em algumas modalidades, uma dose de carga é de cerca de 5 mg/kg e 25 mg/kg e uma dose de manutenção é de cerca de 2,5 mg/kg a 7,5 mg/kg. Em algumas modalidades, a dose de manutenção é de cerca de 2,0 mg/kg, 2,5 mg/kg, 3,0 mg/kg, 3,5 mg/kg, 4,0 mg/kg, 4,5 mg/kg, 5,0 mg/kg, 5,5 mg/kg, 6,0 mg/kg, 6,0 mg/kg, 6,5 mg/kg, 7,0 mg/kg ou 7,5 mg/kg. Em algumas modalidades, é administrada uma carga inicial ou dose em bolus de cerca de 10 mg/kg. Em algumas modalidades, a dose terapeuticamente eficaz compreende uma dose em bolus inicial de cerca de 10 mg/kg, seguida por pelo menos uma dose de manutenção de cerca de 5 mg/kg.

Intervalo de Administração

[00135] Um intervalo de administração de um anticorpo anti-OSMRβ no tratamento da dermatite atópica pode ocorrer em vários períodos. Em algumas modalidades da invenção, o intervalo de administração é diário. Em algumas modalidades, o intervalo de administração é em dias alternados. Em algumas modalidades, o intervalo de administração é várias vezes por semana. Em algumas modalidades, o intervalo de administração é uma vez por semana. Em algumas modalidades, o intervalo de administração é uma vez a cada duas semanas. Em algumas modalidades, o intervalo de administração é uma vez a cada três semanas. Em algumas modalidades, o intervalo de administração é uma vez a cada quatro semanas. Em algumas modalidades, o intervalo de administração é uma vez a cada cinco semanas.

Período de tratamento

[00136] Um período de tratamento de dermatite atópica com um anticorpo anti-OSMRβ pode variar em duração. Em algumas modalidades, o período de tratamento é de pelo menos um mês. Em algumas modalidades, o período de tratamento é de pelo menos 4 semanas, ou pelo menos 5 semanas, ou pelo menos 6 semanas, ou pelo menos 7 semanas, ou pelo menos 8 semanas, ou pelo menos 9 semanas, ou pelo menos 10 semanas, ou pelo menos pelo menos 11 semanas, ou pelo menos 12 semanas, ou pelo menos 13 semanas, ou pelo menos 15 semanas, ou pelo menos 18 semanas, ou pelo menos 20 semanas, ou pelo menos 22 semanas, ou pelo menos 24 semanas. Em algumas modalidades, o período de tratamento é de pelo menos dois meses. Em algumas modalidades, o período de tratamento é de pelo menos três meses. Em algumas modalidades, o período de tratamento é de pelo menos seis meses. Em algumas modalidades, o período de tratamento é de pelo menos nove meses. Em algumas modalidades, o período de tratamento é de pelo menos um ano. Em algumas modalidades, o período de tratamento é de pelo menos dois anos. Em algumas modalidades, o período de tratamento continua ao longo da vida do indivíduo.

Farmacocinética e Farmacodinâmica

[00137] Avaliação de perfis de tempo de concentração de anticorpos anti-OSMRβ no soro de indivíduos com dermatite atópica podem ser avaliados diretamente medindo os perfis de tempo de concentração de anticorpos anti-OSMRß no soro sistêmico. Normalmente, os perfis farmacocinéticos e farmacodinâmicos do anticorpo anti-OSMRß são avaliados por amostragem de sangue de indivíduos tratados periodicamente. As seguintes abreviaturas padrão são usadas para representar os parâmetros farmacocinéticos associados.

[00138] C_{max} concentração máxima

[00139] t_{max} tempo para concentração máxima

[00140] AUC_{0-t} área sob a curva de concentração-tempo (AUC) do tempo zero até a última concentração mensurável, calculada usando a regra trapezoidal linear para concentrações crescentes e a regra logarítmica para concentrações decrescentes

[00141] $AUC_{0-\infty}$ AUC do tempo zero ao infinito, calculado usando a fórmula:

$$AUC_{0-\infty} = AUC_{0-t} + \frac{C_t}{\lambda_z}$$

onde C_t é a última concentração mensurável e λ_Z é a aparente taxa de eliminação terminal constante

[00142] λ_Z constante de taxa de eliminação terminal aparente, onde λ_Z é a magnitude da inclinação da regressão linear da concentração logarítmica versus perfil de tempo durante a fase terminal

[00143] $t_{1/2}$ meia-vida de eliminação terminal aparente (sempre que possível), onde

$t_{1/2}$ = log natural (ln)(2)/ λ_Z

[00144] CL liberação

[00145] Vd volume de distribuição (apenas doses IV)

[00146] Vd/F volume aparente de distribuição (apenas doses SC)

[00147] Normalmente, os tempos reais de coleta de amostra de sangue relativos ao início da administração do anticorpo anti-OSMRß são usados na análise de PK. Por exemplo, as amostras de sangue são normalmente coletadas dentro de 15 ou 30 minutos antes da administração do anticorpo anti-OSMRß (linha de base pré-injeção ou tempo 0) e nas horas 1, 4, 8 ou 12, ou dias 1 (24 horas), 2, 3, 4, 5, 6, 7, 10, 14, 17, 21, 24, 28, 31, 38, 45, 52, 60, 70 ou 90 dias, após a administração.

[00148] Vários métodos podem ser usados para medir a concentração de anticorpos anti-OSMRß no soro. Como um exemplo não limitativo, métodos de ensaio de imunoabsorção enzimática (ELISA) são usados.

[00149] Os parâmetros farmacocinéticos podem ser avaliados em qualquer estágio durante o tratamento, por exemplo, no dia 1, dia 2, dia 3, dia 4, dia 5, dia 6, semana 1, semana 2, semana 3, semana 4, semana 5, semana 6, semana 7, semana 8, semana 9, semana 10, semana 11, semana 12, semana 13, semana 14, semana 15, semana 16, semana 17, semana 18, semana 19, semana 20, semana 21, semana 22, semana 23, semana 24 ou mais tarde. Em algumas modalidades, os parâmetros farmacocinéticos podem ser avaliados no mês 1, mês 2, mês 3, mês 4, mês 5, mês 6, mês 7, mês 8, mês 9, mês 10, mês 11, mês 12, mês 13, mês 14, mês 15, mês 16, mês 17, mês 18, mês 19, mês 20, mês 21, mês 22, mês 23, mês 24 ou mais tarde durante o tratamento.

Efeitos Adversos

[00150] Os efeitos adversos relacionados ao tratamento da dermatite atópica podem incluir edema periférico, exacerbação da dermatite atópica, nasofaringite, infecções do trato respiratório superior, aumento da creatina fosfoquinase, conjuntivite, blefarite, herpes oral, ceratite, prurido ocular, outra infecção pelo vírus do herpes simplex e olho seco.

[00151] Em algumas modalidades, a administração de um β anticorpo anti-OSMR não resulta em efeitos adversos sérios no indivíduo. Em algumas modalidades, a administração de um anticorpo anti-OSMRβ não resulta em um ou mais dentre edema periférico, exacerbação da dermatite atópica, nasofaringite, infecções do trato respiratório superior, aumento da creatina fosfoquinase, conjuntivite, blefarite, herpes oral, ceratite, prurido ocular, outra infecção pelo vírus do herpes simplex e olho seco.

Terapia de Combinação

[00152] Em algumas modalidades, um anticorpo anti-OSMRβ aqui descrito pode ser usado em combinação com um ou mais outros agen-

tes terapêuticos para o tratamento de dermatite atópica (DA). Por exemplo, um anticorpo anti-OSMRβ pode ser administrado em combinação com um ou mais corticosteroides concomitantes (por exemplo, TCS), inibidores de calcineurina tópicos, antimicrobianos e/ou antissépticos, anti-histamínicos e outros (por exemplo, alcatrão de carvão, inibidores de fosfodiesterase) que são administrados sistemicamente (por exemplo, por via oral) ou topicamente. Em algumas modalidades, um anticorpo anti-OSMRβ e um ou mais outros agentes terapêuticos podem ser administrados simultaneamente. Em algumas modalidades, um anticorpo anti-OSMRβ e um ou mais outros agentes terapêuticos podem ser administrados sequencialmente. Em algumas modalidades, um ou mais outros agentes terapêuticos podem ser administrados conforme necessário.

Prurido Urêmico

[00153] O prurido urêmico (UP) é uma doença debilitante com impacto negativo significativo na qualidade de vida do paciente. Aproximadamente mais da metade dos pacientes com doença renal em estágio final (ESRD) em diálise sofrem de prurido (Makhlough, 2010). A prevalência de doença moderada a grave foi estimada em 42% com base nos resultados de um estudo internacional de resultados e prática de diálise (Pisoni et al., 2006). A etiologia subjacente da UP é desconhecida, mas a IL-31 foi implicada. Na verdade, no UP, foi identificada uma concentração mínima de limiar para a IL-31 circulante acima da qual o prurido aumentou dramaticamente, sugerindo que a IL-31 sérica pode ser um biomarcador quantitativo da intensidade do prurido, pelo menos nessa indicação (Ko et al., 2014). Os pacientes são frequentemente tratados com hidratantes, esteróides tópicos, anti-histamínicos, fototerapia (luz ultravioleta B), colestiramina, eritropoetina e ondansetron, mas a eficácia é baixa com essas terapias e, portanto, novas abordagens terapêuticas são urgentemente necessárias

(Makhlough et al, 2010). Assim, um anticorpo, tal como os anticorpos anti-OSMRβ aqui descritos, que antagoniza IL-31 e OSM, fornece uma oportunidade terapêutica em UP através da inibição de eventos de sinalização a jusante estimulados por IL-31 e OSM, duas citocinas que causam prurido, inflamação e fibrose em doenças pruriginosas crônicas.

[00154] As características clínicas do prurido urêmico são variáveis. O prurido pode ser constante ou intermitente. As costas são a área mais comumente afetada, mas braços, cabeça e abdômen também são comumente afetados. Escoriações sem lesões primárias e preservação da área em borboleta do dorso são típicas. Pacientes com ESRD, especialmente se atribuível a diabetes mellitus, frequentemente desenvolvem nódulos ceratóticos que na biópsia mostram um distúrbio perfurante. Estes representam nódulos de prurigo e são um marcador de prurido grave e de longa duração.

[00155] Existem vários métodos diferentes para avaliar os sintomas de prurido urêmico. Em algumas modalidades, um ou mais sintomas de prurido urêmico são avaliados por uma Escala de Avaliação Numérica de Prurido (NRS). Em algumas modalidades, um ou mais sintomas de prurido urêmico são avaliados por um Índice de Qualidade de Vida em Dermatologia (DLQI). Em algumas modalidades, um ou mais sintomas de prurido urêmico são avaliados por uma Escala de Ansiedade e Depressão Hospitalar (HADS). Em algumas modalidades, um ou mais sintomas de prurido urêmico, como qualidade e quantidade de sono, são avaliados por actigrafia.

[00156] Em algumas modalidades, os métodos da invenção são usados para tratar prurido em um indivíduo com doença renal. Em algumas modalidades, os métodos da invenção são usados para tratar prurido em indivíduos com doença renal crônica. Em algumas modalidades, os métodos da invenção são usados em indivíduos de pré-

diálise com doença renal crônica. A composição e os métodos da invenção são úteis no tratamento do prurido em um subgrupo de indivíduos com doença renal crônica e que não foram submetidos a diálise. Em algumas modalidades, a administração de um anticorpo anti-OSMRβ ocorre antes, durante ou imediatamente após a diálise.

Tratamento

[00157] Em algumas modalidades da invenção, o prurido urêmico é tratado pela administração a um indivíduo em necessidade de tratamento de um anticorpo anti-OSMRß em uma dose terapeuticamente eficaz e um intervalo de administração por um período de tratamento suficiente para melhorar, estabilizar ou reduzir um ou mais sintomas de prurido urêmico em relação a um controle. Os termos "tratar" ou "tratamento", conforme usados no contexto de prurido urêmico neste documento, referem-se à melhora de um ou mais sintomas associados ao prurido urêmico, prevenção ou retardo do início de um ou mais sintomas de prurido urêmico, e/ou diminuição da gravidade ou frequência de um ou mais sintomas de prurido urêmico. Em algumas modalidades, os termos "tratar" ou "tratamento", conforme usados no contexto de prurido urêmico aqui, referem-se para aliviar parcial ou completamente, melhorar, aliviar, inibir, prevenir, retardar o início, reduzir a gravidade e/ou reduzir a incidência de um ou mais sintomas ou características de prurido urêmico. Em algumas modalidades, a administração de um anticorpo anti-OSMRß resulta em uma queda estatisticamente significativa em uma escala numérica quantitativa de prurido. Em algumas modalidades, a etapa de administração compreende a administração subcutânea. Em algumas modalidades, a administração subcutânea é por meio de injeção subcutânea. Em algumas modalidades, a administração subcutânea é por meio de uma bomba subcutânea.

[00158] Em algumas modalidades, a injeção subcutânea do anticorpo anti-OSMRß pode ser realizada na parte superior do braço, na

superfície anterior da coxa, na parte inferior do abdômen, na parte superior das costas ou na parte superior da nádega. Em algumas modalidades, o local de injeção é girado.

[00159] Em algumas modalidades, a etapa de administração compreende a administração intravenosa. Em algumas modalidades, a etapa de administração compreende a administração intravenosa seguida por administração subcutânea. Em algumas modalidades, a etapa de administração ocorre um dia antes do indivíduo ser submetido à hemodiálise. Em outras modalidades, a etapa de administração ocorre durante a hemodiálise. Em outras modalidades, a etapa de administração ocorre dentro de um dia após a hemodiálise.

[00160] Em algumas modalidades, o indivíduo com necessidade de tratamento tem doença renal em estágio terminal. Em algumas modalidades, o indivíduo com necessidade de tratamento está sob regime de hemodiálise de pelo menos uma vez por semana. Em algumas modalidades, o indivíduo com necessidade de tratamento está sendo submetido a um regime de hemodiálise três vezes por semana. Em algumas modalidades, o regime de hemodiálise três vezes por semana tem permanecido estável por pelo menos três meses.

[00161] Em algumas modalidades, o efeito de um anticorpo anti-OSMRß no prurido urêmico é medido em relação a um controle. Em algumas modalidades, um controle é indicativo de um ou mais sintomas de prurido urêmico no indivíduo antes do tratamento. Em algumas modalidades, um ou mais sintomas de prurido urêmico em um indivíduo antes do tratamento compreendem uma pontuação em um NRS de prurido maior ou igual a 5. Em algumas modalidades, um ou mais sintomas de prurido urêmico em um indivíduo antes do tratamento compreendem uma pontuação em um NRS de prurido maior ou igual a 7. Em algumas modalidades, um controle é indicativo de um ou mais sintomas de prurido urêmico em um indivíduo controle com o mesmo

estado de doença sem tratamento. Em algumas modalidades, o controle é indicativo de um ou mais sintomas de prurido urêmico em um indivíduo de controle com o mesmo estado de doença que recebeu um placebo.

[00162] Em algumas modalidades, um indivíduo em necessidade de tratamento de uma doença ou distúrbio inflamatório ou pruriginoso da pele de acordo com a invenção tem níveis elevados de uma ou mais citocinas associadas ao OSMRβ via de sinalização em comparação com um indivíduo saudável. Por conseguinte, em algumas modalidades, o indivíduo com necessidade de tratamento tem níveis elevados de um ou mais de IL-31, OSM, IL-31Rαe OSMRβ em comparação com um indivíduo saudável. Em algumas modalidades, o indivíduo com necessidade de tratamento tem níveis elevados de um ou mais de IL-31 em comparação com um indivíduo saudável. Em algumas modalidades, o indivíduo com necessidade de tratamento tem níveis elevados de um ou mais de OSM em comparação com um indivíduo saudável. Em algumas modalidades, o indivíduo com necessidade de tratamento tem níveis elevados de um ou mais de IL-31Rα em comparação com um indivíduo saudável. Em algumas modalidades, o indivíduo com necessidade de tratamento tem níveis elevados de um ou mais de OSMRβ em comparação com um indivíduo saudável.

[00163] Em algumas modalidades, tratar o indivíduo em necessidade resulta em uma diminuição ou estabilização dos níveis de MCP-1/CCL2 no indivíduo. Por conseguinte, em algumas modalidades, o tratamento de um indivíduo em necessidade resulta em uma diminuição dos níveis de MCP-1 em comparação com o estado doente. Em algumas modalidades, tratar um indivíduo em necessidade resulta na estabilização dos níveis de MCP-1. Por "estabilização" entende-se que os níveis de MCP-1 permanecem aproximadamente os mesmos e não aumentam ou diminuem. Em algumas modalidades, o tratamento de

um indivíduo resulta em níveis reduzidos de MCP-1 em linfócitos e/ou células endoteliais.

[00164] Em algumas modalidades, o indivíduo com necessidade de tratamento tem pontuações WI-NRS de cerca de 4, cerca de 5, cerca de 6, cerca de 7, cerca de 8 ou acima. Por conseguinte, em algumas modalidades, o indivíduo com necessidade de tratamento tem pontuação WI-NRS de cerca de 4. Em algumas modalidades, o indivíduo com necessidade de tratamento tem pontuação WI-NRS de cerca de 5. Em algumas modalidades, o indivíduo com necessidade de tratamento tem pontuação WI-NRS de cerca de 6. Em algumas modalidades, o indivíduo com necessidade de tratamento tem pontuação WI-NRS de cerca de 7. Em algumas modalidades, o indivíduo com necessidade de tratamento tem pontuação WI-NRS de cerca de 8. Em algumas modalidades, o indivíduo com necessidade de tratamento tem pontuação WI-NRS de mais de 8.

[00165] Em algumas modalidades, um indivíduo é selecionado para tratamento que tem níveis de MCP-1/CCL2 maiores do que os encontrados em um indivíduo saudável. Em algumas modalidades, o indivíduo selecionado para o tratamento não tem níveis elevados de MCP-1/CCL2 em comparação com um indivíduo saudável. Em algumas modalidades, o nível de expressão de IL-31 é elevado no indivíduo em relação a um controle. Em algumas modalidades, o nível de expressão de IL-31 não é elevado no indivíduo em relação a um controle. Em algumas modalidades, o nível de expressão de IL-31 em uma porção da pele do indivíduo afetada por uma doença ou condição pruriginosa é aproximadamente o mesmo que o nível de expressão de IL-31 em (i) uma porção da pele do indivíduo que não é afetada pelo prurido doença ou condição, ou (ii) uma parte da pele normal de um indivíduo saudável, que não foi diagnosticado com uma doença ou condição pruriginosa. Em algumas modalidades, o nível de expressão de IL-31Rα é

elevado no indivíduo em relação a um controle. Em algumas modalidades, o nível de expressão de OSM é elevado no indivíduo em relação a um controle. Em algumas modalidades, o nível de expressão de OSMRβ é elevado no indivíduo em relação a um controle. Em algumas modalidades, o nível de expressão de OSMRβ não é elevado no indivíduo em relação a um controle. Em algumas modalidades, o nível de expressão de OSMRβ em uma porção da pele do indivíduo afetada por uma doença ou condição pruriginosa é aproximadamente o mesmo que o nível de expressão de OSMRβ em (i) uma porção da pele do indivíduo que não é afetada pela doença ou condição pruriginosa, ou (ii) uma porção da pele normal de um indivíduo saudável, que não foi diagnosticado com uma doença ou condição pruriginosa.

Dosagem

[00166] Uma dose terapeuticamente eficaz de um anticorpo anti-OSMRß para o tratamento do prurido urêmico ou para o tratamento do prurido em indivíduos pré-diálise com doença renal pode ocorrer em várias dosagens. Em algumas modalidades da invenção, uma dose terapeuticamente eficaz é igual ou superior a cerca de 0,1 mg/kg, 0,2 mg/kg, 0,3 mg/kg, 0,4 mg/kg, 0,5 mg/kg, 0,6 mg/kg, 0,8 mg/kg, 0,9 mg/kg, 1 mg/kg, 1,2 mg/kg, 1,5 mg/kg, 2 mg/kg, 2,5 mg/kg, 3 mg/kg, 3,5 mg/kg, 4 mg/kg, 4,5 mg/kg, 5 mg/kg, 5,5 mg/kg, 6 mg/kg, 6,5 mg/kg, 7 mg/kg, 7,5 mg/kg, 8 mg/kg, 8,5 mg/kg, 9 mg/kg, 9,5 mg/kg, 10 mg/kg, 10,5 mg/kg, 11 mg/kg, 11,5 mg/kg, 12 mg/kg, 12,5 mg/kg, 13 mg/kg, 13,5 mg/kg, 14 mg/kg, 14,5 mg/kg, 15 mg/kg, 15,5 mg/kg, 16 mg/kg, 17 mg/kg, 18 mg/kg, 19 mg/kg ou 20 mg/kg, ou 30 mg/kg. Em algumas modalidades, uma dose terapeuticamente eficaz é igual ou superior a 3 mg/kg, 4 mg/kg, 5 mg/kg, 6 mg/kg, 7 mg/kg, 7,5 mg/kg, 8 mg/kg, 9 mg/kg, 10 mg/kg, 11 mg/kg, 12 mg/kg, 13 mg/kg, 14 mg/kg, 15 mg/kg, 16 mg/kg, 17 mg/kg, 18 mg/kg, 19 mg/kg ou 20 mg/kg.

[00167] Em algumas modalidades, uma dose terapeuticamente efi-

caz é de aproximadamente 0,1-20 mg/kg, aproximadamente 0,3-20 mg/kg, aproximadamente 0,5-20 mg/kg, aproximadamente 0,75-20 mg/kg, aproximadamente 1-20 mg/kg, aproximadamente 1,5 -20 mg/kg, aproximadamente 2-20 mg/kg, aproximadamente 2,5-20 mg/kg, aproximadamente 3-20 mg/kg, aproximadamente 3,5-20 mg/kg, aproximadamente 4-20 mg/kg, aproximadamente 4,5-20 mg/kg, aproximadamente 5-20 mg/kg, aproximadamente 5,5-20 mg/kg, aproximadamente 6-20 mg/kg, aproximadamente 6,5-20 mg/kg, aproximadamente 7-20 mg/kg, aproximadamente 7,5-20 mg/kg, aproximadamente 8-20 mg/kg, aproximadamente 8,5-20 mg/kg, aproximadamente 9-20 mg/kg, aproximadamente 9,5-20 mg/kg, aproximadamente 10-20 mg/kg, aproximadamente 10,5-20 mg/kg.

[00168] Em algumas modalidades, uma dose terapeuticamente eficaz é de aproximadamente 3-20 mg/kg, aproximadamente 4-20 mg/kg, aproximadamente 5-20 mg/kg, aproximadamente 6-20 mg/kg, aproximadamente 7-20 mg/kg, aproximadamente 8-20 mg/kg, aproximadamente 9-20 mg/kg, aproximadamente 10-20 mg/kg, aproximadamente 11-20 mg/kg, aproximadamente 12-20 mg/kg, aproximadamente 13-20 mg/kg, aproximadamente 14- 20 mg/kg, aproximadamente 15-20 mg/kg, aproximadamente 16-20 mg/kg, aproximadamente 17-20 mg/kg, aproximadamente 18-20 mg/kg, aproximadamente 19-20 mg/kg, aproximadamente 3-19 mg/kg, aproximadamente 3-18 mg/kg, aproximadamente 3-17 mg/kg, aproximadamente 3-16 mg/kg, aproximadamente 3-15 mg/kg, aproximadamente 3-14 mg/kg, aproximadamente 3-13 mg/kg , aproximadamente 3-12 mg/kg, aproximadamente 3-11 mg/kg, aproximadamente 3-10 mg/kg, aproximadamente 3-9 mg/kg, aproximadamente 3-8 mg/kg, aproximadamente 3-7 mg/kg, aproximadamente 3-6 mg/kg, aproximadamente 3-5 mg/kg, ou aproximadamente 3-4 mg/kg ou aproximadamente 5-10 mg/kg. Em algumas modalidades, uma dose terapeuticamente eficaz é de cerca de 5

mg/kg. Em algumas modalidades, uma dose terapeuticamente eficaz é de cerca de 10 mg/kg.

[00169] Em algumas modalidades, a dose terapeuticamente eficaz é igual ou superior a 50 mg/kg, 100 mg/kg, 150 mg/kg, 200 mg/kg ou 250 mg/kg, 300 mg/kg, 310 mg/kg, 320 mg/kg, 330 mg/kg, 340 mg/kg, 350 mg/kg, 360 mg/kg, 370 mg/kg, 380 mg/kg, 390 mg/kg, 400 mg/kg, 450 mg/kg, 500 mg/kg, 550 mg/kg, 600 mg/kg, 650 mg/kg, 700 mg/kg, 710 mg/kg, 720 mg/kg, 730 mg/kg, 740 mg/kg, 750 mg/kg, 800 mg/kg, 850 mg/kg, 900 mg/kg, 950 mg/kg ou 1000 mg/kg.

[00170] Em algumas modalidades, uma dose terapeuticamente eficaz é de aproximadamente 50-1.000 mg/kg, aproximadamente 100-1.000 mg/kg, aproximadamente 150-1.000 mg/kg, aproximadamente 200-1.000 mg/kg, aproximadamente 250-1.000 mg/kg, aproximadamente 300-1.000 mg/kg, aproximadamente 350-1.000 mg/kg, aproximadamente 400-1.000 mg/kg, aproximadamente 450-1.000 mg/kg, aproximadamente 500-1.000 mg/kg, aproximadamente 550-1.000 mg/kg, aproximadamente 600- 1.000 mg/kg, aproximadamente 650-1.000 mg/kg, aproximadamente 700-1.000 mg/kg, aproximadamente 750-1.000 mg/kg, aproximadamente 800-1.000 mg/kg, aproximadamente 850-1.000 mg/kg, aproximadamente 900-1.000 mg/kg, aproximadamente 950-1.000 mg/kg, aproximadamente 50-950 mg/kg, aproximadamente 50-900 mg/kg, aproximadamente 50-850 mg/kg, aproximadamente 50-800 mg/kg, aproximadamente 50-750 mg/kg , aproximadamente 50-700 mg/kg, aproximadamente 50-650 mg/kg, aproximadamente 50-600 mg/kg, aproximadamente 50-550 mg/kg, aproximadamente 50-500 mg/kg, aproximadamente 50-450 mg/kg, aproximadamente 50-400 mg/kg, aproximadamente 50-35 0 mg/kg, aproximadamente 50-300 mg/kg, aproximadamente 50-250 mg/kg, aproximadamente 50-200 mg/kg, aproximadamente 50-150 mg/kg ou aproximadamente 50-100 mg/kg.

[00171] Em algumas modalidades, a administração compreende um bolus inicial ou dose de carga, seguida por pelo menos uma dose de manutenção. Em algumas modalidades, o bolus inicial ou dose de carga é maior do que pelo menos uma dose de manutenção. Em algumas modalidades, o bolus inicial ou dose de carga é pelo menos uma vez, duas vezes, três vezes, quatro vezes ou cinco vezes maior em dosagem do que a dosagem de pelo menos uma dose de manutenção. Em algumas modalidades, o bolus inicial ou dose de carga é duas vezes maior em dosagem do que a dosagem de pelo menos uma dose de manutenção. Por exemplo, em algumas modalidades, o bolus inicial ou dose de carga é de 720 mg e a dose de manutenção é de 360 mg.

[00172] Em algumas modalidades, uma dose de manutenção é administrada após a administração da dose de carga. Em algumas modalidades, uma dose fixa é usada como um bolus inicial ou dose de carga e/ou dose de manutenção. Em algumas modalidades, uma dose fixa adequada é fornecida em uma seringa de injeção única. Uma dose fixa adequada pode ser administrada (por exemplo, por via subcutânea ou intravenosa) em uma única injeção ou por múltiplas injeções. Em algumas modalidades, uma dose fixa adequada é de cerca de 10 mg a 800 mg. Por conseguinte, em algumas modalidades, uma dose fixa adequada é igual ou superior a cerca de 10 mg, 20 mg, 30 mg, 40 mg, 50 mg, 55 mg, 60 mg, 65 mg, 70 mg, 75 mg, 80 mg, 85 mg, 90 mg, 95 mg, 100 mg, 105 mg, 110 mg, 115 mg, 120 mg, 125 mg, 130 mg, 135 mg, 140 mg, 140 mg, 150 mg, 155 mg, 160 mg, 165 mg, 170 mg, 175 mg, 180 mg, 185 mg, 190 mg, 195 mg, 200 mg, 205 mg, 210 mg, 215 mg, 220 mg, 225 mg, 230 mg, 235 mg, 240 mg, 245 mg, 250 mg, 255 mg, 260 mg, 265 mg, 270 mg, 275 mg, 280 mg , 285 mg, 290 mg, 295 mg, 300 mg, 305 mg, 310 mg, 315 mg, 320 mg, 325 mg, 330 mg, 335 mg, 340 mg, 345 mg, 350 mg, 355 mg, 360 mg, 365 mg, 370 mg, 375 mg, 380 mg, 385, 390 mg, 395 mg, 400 mg, 405 mg, 410 mg, 415, 420

mg, 425 mg, 430 mg, 435 mg, 440 mg, 445 mg, 450 mg , 455 mg, 460 mg, 465 mg, 470 mg, 475 mg, 480 mg, 485 mg, 490 mg, 495 mg, 500 mg, 505 mg, 510 mg, 515 mg, 520 mg, 525 mg, 530 mg, 535 mg, 540 mg, 545 mg, 550 mg, 555 mg, 560 mg, 565 mg, 570 mg, 575 mg, 580 mg, 585 mg, 590 mg, 595 mg, 600 mg, 605 mg, 610 mg, 615 mg, 620 mg, 625 mg, 630 mg, 635 mg, 640 mg, 645 mg, 650 mg, 655 mg, 660 mg, 665 mg, 670 mg, 675 mg, 680 mg, 685 mg, 690 mg, 695, 700 mg, 705 mg, 710 mg, 715 mg, 720 mg, 725 mg, 730 mg, 735 mg, 740 mg, 745 mg, 750 mg, 755 mg, 760 mg, 765 mg, 770 mg, 775 mg, 780 mg, 785 mg, 790 mg, 795 ou 800 mg. Em algumas modalidades, uma dose fixa adequada varia de 50-800 mg, 50-700 mg, 50-600 mg, 50-500 mg, 100-800 mg, 100-700 mg, 100-600 mg, 100-500 mg, 100-500 mg, 100-400 mg, 150-400 mg, 200-400 mg, 250-400 mg, 300-350 mg, 320-400 mg ou 350-400 mg. Em algumas modalidades, uma dose de carga é de cerca de 700 mg, 705 mg, 710 mg, 715 mg, 720 mg, 725 mg, 730 mg, 735 mg, 740 mg, 745 mg, 750 mg, 755 mg, 760 mg, 765 mg , 770 mg, 775 mg, 780 mg, 785 mg, 790 mg, 795 mg ou 800. Em algumas modalidades, uma dose fixa em bolus inicial adequada é de 720 mg. Em algumas modalidades, uma dose de manutenção é de cerca de 300 mg, 305 mg, 310 mg, 315 mg, 320 mg, 325 mg, 330 mg, 335 mg, 340 mg, 345 mg, 350 mg, 355 mg, 360 mg, 365 mg , 370 mg, 375 mg, 380 mg, 380 mg, 390 mg, 395 mg ou 400 mg. Em algumas modalidades, uma dose fixa de manutenção adequada é 360 mg. Em algumas modalidades, a dose fixa é de 720 mg de dose em bolus inicial e é de 360 mg de dose de manutenção. Em algumas modalidades, é administrada uma carga inicial ou dose em bolus de cerca de 720 mg. Em algumas modalidades, a dose terapeuticamente eficaz compreende um bolus inicial ou dose de carga de cerca de 720 mg, seguida por pelo menos uma dose de manutenção de cerca de 360 mg.

[00173] Em algumas modalidades, uma dose com base no peso é

usada como um bolus inicial ou dose de carga e/ou dose de manutenção. Em algumas modalidades, a dose é fornecida em uma seringa de injeção única. A dose pode ser administrada (por exemplo, por via subcutânea ou intravenosa) em uma única injeção ou por múltiplas injeções. Em algumas modalidades, uma dose de carga é de cerca de 4 mg/kg, 5 mg/kg, 6 mg/kg, 7 mg/kg, 8 mg/kg, 9 mg/kg, 10 mg/kg, 11 mg/kg, 12 mg/kg, 13 mg/kg, 14 mg/kg, 15 mg/kg, 16 mg/kg, 17 mg/kg, 18 mg/kg, 19 mg/kg, 20 mg/kg, 21 mg/kg, 22 mg/kg, 23 mg/kg, 24 mg/kg ou 25 mg/kg. Em algumas modalidades, uma dose de carga é de cerca de 5 mg/kg e 25 mg/kg e uma dose de manutenção é de cerca de 2,5 mg/kg a 7,5 mg/kg. Em algumas modalidades, a dose de manutenção é de cerca de 2,0 mg/kg, 2,5 mg/kg, 3,0 mg/kg, 3,5 mg/kg, 4,0 mg/kg, 4,5 mg/kg, 5,0 mg/kg, 5,5 mg/kg, 6,0 mg/kg, 6,0 mg/kg, 6,5 mg/kg, 7,0 mg/kg ou 7,5 mg/kg. Em algumas modalidades, é administrada uma carga inicial ou dose em bolus de cerca de 10 mg/kg. Em algumas modalidades, a dose terapeuticamente eficaz compreende uma dose em bolus inicial de cerca de 10 mg/kg, seguida por pelo menos uma dose de manutenção de cerca de 5 mg/kg.

Intervalo de Administração

[00174] Um intervalo de administração de um anticorpo anti-OSMRß no tratamento de prurido urêmico ou tratamento de prurido em um indivíduo com doença renal crônica pode ocorrer em vários períodos. Em algumas modalidades da invenção, o intervalo de administração é diário. Em algumas modalidades, o intervalo de administração é em dias alternados. Em algumas modalidades, o intervalo de administração é várias vezes por semana. Em algumas modalidades, o intervalo de administração é uma vez por semana. Em algumas modalidades, o intervalo de administração é uma vez a cada duas semanas. Em algumas modalidades, o intervalo de administração é uma vez a cada três semanas. Em algumas modalidades, o intervalo de adminis-

tração é uma vez a cada quatro semanas. Em algumas modalidades, o intervalo de administração é uma vez a cada cinco semanas.

Período de tratamento

[00175] O período de tratamento do prurido urêmico com um anticorpo anti-OSMRß pode variar em duração. Em algumas modalidades, o período de tratamento é de pelo menos um mês. Em algumas modalidades, o período de tratamento é de pelo menos 4 semanas, ou pelo menos 5 semanas, ou pelo menos 6 semanas, ou pelo menos 7 semanas, ou pelo menos 8 semanas, ou pelo menos 9 semanas, ou pelo menos 10 semanas, ou pelo menos pelo menos 11 semanas ou pelo menos 12 semanas, ou pelo menos 13 semanas, ou pelo menos 15 semanas, ou pelo menos 18 semanas, ou pelo menos 20 semanas, ou pelo menos 22 semanas, ou pelo menos 24 semanas. Em algumas modalidades, o período de tratamento é de pelo menos dois meses. Em algumas modalidades, o período de tratamento é de pelo menos três meses. Em algumas modalidades, o período de tratamento é de pelo menos seis meses. Em algumas modalidades, o período de tratamento é de pelo menos nove meses. Em algumas modalidades, o período de tratamento é de pelo menos um ano. Em algumas modalidades, o período de tratamento é de pelo menos dois anos. Em algumas modalidades, o período de tratamento é enquanto o indivíduo está em hemodiálise.

Farmacocinética e Farmacodinâmica

[00176] A avaliação dos perfis de concentração-tempo de anticorpos anti-OSMRß no soro de indivíduos com prurido urêmico pode ser avaliada diretamente medindo os perfis de concentração-tempo de anticorpos anti-OSMR sérico sistêmicoβ. Normalmente, os perfis farmacocinéticos e farmacodinâmicos do anticorpo anti-OSMRβ são avaliados por amostragem de sangue de indivíduos tratados periodicamente. As seguintes abreviaturas padrão são usadas para representar os pa-

râmetros farmacocinéticos associados.

[00177] C_{max} concentração máxima

[00178] t_{max} tempo para concentração máxima

[00179] AUC_{0-t} área sob a curva de concentração-tempo (AUC) do tempo zero até a última concentração mensurável, calculada usando a regra trapezoidal linear para concentrações crescentes e a regra logarítmica para concentrações decrescentes

[00180] $AUC_{0-\infty}$ AUC do tempo zero ao infinito, calculado usando a fórmula:

$$AUC_{0-\infty} = AUC_{0-t} + \frac{C_t}{\lambda_z}$$

[00181] onde C_t é a última concentração mensurável e λ_Z é a aparente taxa de eliminação terminal constante

[00182] λ_Z constante de taxa de eliminação terminal aparente, onde λ_Z é a magnitude da inclinação da regressão linear da concentração logarítmica versus perfil de tempo durante a fase terminal

[00183] $t_{1/2}$ meia-vida de eliminação terminal aparente (sempre que possível), onde

$t_{1/2}$ = log natural (ln)(2)/ λ_Z

[00184] CL liberação

[00185] Vd volume de distribuição (apenas doses IV)

[00186] Vd/F volume aparente de distribuição (apenas doses SC)

[00187] Normalmente, os tempos reais de coleta de amostra de sangue relativos ao início da administração do anticorpo anti-OSMRß são usados na análise de PK. Por exemplo, as amostras de sangue são normalmente coletadas dentro de 15 ou 30 minutos antes da administração de anticorpos anti-OSMRβ (linha de base pré-injeção ou tempo 0) e nas horas 1, 4, 8 ou 12, ou dias 1 (24 e 28 horas), 2, 3, 4, 5, 6, 7, 10, 13, 17, 20, 24, 27, 31, 34, 41, 48, 55, 62, 69, 76, 90, após a administração.

[00188] Vários métodos podem ser usados para medir a concentra-

ção de anticorpos anti-OSMRß no soro. Como um exemplo não limitativo, métodos de ensaio de imunoabsorção enzimática (ELISA) são usados.

[00189] Os parâmetros farmacocinéticos podem ser avaliados em qualquer estágio durante o tratamento, por exemplo, no dia 1, dia 2, dia 3, dia 4, dia 5, dia 6, semana 1, semana 2, semana 3, semana 4, semana 5, semana 6, semana 7, semana 8, semana 9, semana 10, semana 11, semana 12, semana 13, semana 14, semana 15, semana 16, semana 17, semana 18, semana 19, semana 20, semana 21, semana 22, semana 23, semana 24 ou mais tarde. Em algumas modalidades, os parâmetros farmacocinéticos podem ser avaliados no mês 1, mês 2, mês 3, mês 4, mês 5, mês 6, mês 7, mês 8, mês 9, mês 10, mês 11, mês 12, mês 13, mês 14, mês 15, mês 16, mês 17, mês 18, mês 19, mês 20, mês 21, mês 22, mês 23, mês 24 ou mais tarde durante o tratamento.

Efeitos Adversos

[00190] Os efeitos adversos relacionados ao tratamento do prurido urêmico podem incluir edema periférico, nasofaringite, infecções do trato respiratório superior, aumento da creatina fosfoquinase, conjuntivite, blefarite, herpes oral, ceratite, prurido ocular, outra infecção pelo vírus do herpes simplex e olho seco.

[00191] Em algumas modalidades, a administração de um anticorpo anti-OSMRß não resulta em efeitos adversos graves no indivíduo. Em algumas modalidades, a administração de um anticorpo anti-OSMRß não resulta em um ou mais edema periférico, nasofaringite, infecções do trato respiratório superior e aumento da creatina fosfoquinase.

Terapia de Combinação

[00192] Em algumas modalidades, um anticorpo anti-OSMRβ aqui descrito pode ser usado em combinação com um ou mais outros agentes terapêuticos para o tratamento de prurido urêmico (UP). Por exem-

plo, um anticorpo anti-OSMRβ pode ser administrado em combinação com um ou mais corticosteroides concomitantes (por exemplo, TCS), inibidores de calcineurina, antimicrobianos e/ou antissépticos, anti-histamínicos e outros (por exemplo, alcatrão de carvão, inibidores de fosfodiesterase) que são administrados sistemicamente (por exemplo, por via oral) ou topicamente. Em algumas modalidades, um anticorpo anti-OSMRβ e um ou mais outros agentes terapêuticos podem ser administrados simultaneamente. Em algumas modalidades, um anticorpo anti-OSMRβ e um ou mais outros agentes terapêuticos podem ser administrados sequencialmente. Em algumas modalidades, um ou mais outros agentes terapêuticos podem ser administrados conforme necessário.

Prurigo nodular

[00193] Em um aspecto, um anticorpo anti-OSMRβ aqui descrito é usado no tratamento de prurigo nodular (PN). Em algumas modalidades, os métodos da invenção são usados para tratar prurido em um indivíduo com PN. NP, também conhecido como prurigo nodular, é uma doença de pele caracterizada por nódulos que coçam. Os nódulos geralmente aparecem nos braços e pernas. Os pacientes frequentemente apresentam múltiplas lesões escoriadoras causadas por arranhões. Em algumas modalidades, o indivíduo apresenta nódulos hiperceratóticos pruriginosos.

[00194] Em algumas modalidades, o prurigo nodular é idiopático. Em algumas modalidades, o prurigo nodular não está associado a nenhuma outra comorbilidade subjacente. Em algumas modalidades, o prurigo nodular está associado a uma ou mais comorbidades subjacentes.

[00195] Em algumas modalidades, NP pode ser uma doença cutânea crônica distinta e altamente pruriginosa que não é definida por suas comorbidades. IL-31 pode estar implicada na patogênese do NP.

Em algumas modalidades, a via da IL-31 pode ser um alvo atraente para intervenção farmacológica na PN. Em algumas modalidades, o nível de expressão de IL-31 é elevado no indivíduo em relação a um controle. Em algumas modalidades, o nível de expressão de IL-31Rα é elevado no indivíduo em relação a um controle. Em algumas modalidades, o nível de expressão de OSM é elevado no indivíduo em relação a um controle. Em algumas modalidades, o nível de expressão de OSMR é elevado no indivíduo em relação a um controle. Em algumas modalidades, os níveis de qualquer um dentre IL-31, IL-31Rα, OSM e OSMR no indivíduo são determinados por meio de biópsia de pele de nódulos hiperqueratóticos. Em algumas modalidades, o controle é um indivíduo saudável, que não é diagnosticado com uma doença pruriginosa.

[00196] O método de tratamento de prurigo nodular compreende administrar ao indivíduo em necessidade de tratamento um anticorpo anti-OSMRß em uma dose terapeuticamente eficaz e um intervalo de administração por um período de tratamento suficiente para melhorar, estabilizar ou reduzir um ou mais sintomas de prurido em relação a um controle.

[00197] Em algumas modalidades, a etapa de administração compreende a administração subcutânea. Em algumas modalidades, a etapa de administração compreende a administração intravenosa. Em algumas modalidades, a etapa de administração compreende a administração intravenosa seguida por administração subcutânea. Em algumas modalidades, a administração subcutânea é por meio de injeção subcutânea. Existem vários métodos diferentes para avaliar os sintomas de prurigo nodular. Em algumas modalidades, um ou mais sintomas de prurigo nodular são avaliados por uma mudança ou alteração percentual da linha de base na Escala de Avaliação Numérica de Prurido (NRS). Em algumas modalidades, um ou mais sintomas de

prurigo nodular são avaliados por uma mudança ou mudança percentual da linha de base na média semanal da escala de avaliação numérica de pior coceira (WI-NRS). Em algumas modalidades, um ou mais sintomas de prurigo nodular são avaliados pela proporção de indivíduos que alcançam pelo menos uma redução de 4 pontos da linha de base na média semanal de WI-NRS. Em algumas modalidades, um ou mais sintomas de prurigo nodular são avaliados por uma mudança ou alteração percentual da linha de base na Escala Visual Analógica (VAS) de prurido. Em algumas modalidades, um ou mais sintomas de prurigo nodular são avaliados pela mudança da linha de base na pontuação total de prurido 5-D. Em algumas modalidades, um ou mais sintomas de prurigo nodular são avaliados pela mudança da linha de base na perda de sono VAS. Em algumas modalidades, um ou mais sintomas de prurigo nodular são avaliados pela mudança da linha de base na média semanal de dificuldade em adormecer NRS. Em algumas modalidades, um ou mais sintomas de prurigo nodular são avaliados pela mudança da linha de base na média semanal de NRS de qualidade do sono. Em algumas modalidades, um ou mais sintomas de prurigo nodular são avaliados pela mudança da linha de base nas medidas de qualidade de vida ao longo do tempo. Em algumas modalidades, um ou mais sintomas de prurigo nodular são avaliados pela alteração da linha de base na Avaliação Global do Prurigo Nodular Investigor (PN-IGA). Em algumas modalidades, um ou mais sintomas de prurigo nodular são avaliados pela alteração da linha de base na Ferramenta de Avaliação de Nódulo de Prurigo Nodular (PN-NAT). Em algumas modalidades, um ou mais sintomas de prurigo nodular são avaliados por um Índice de Qualidade de Vida em Dermatologia (DLQI). Em algumas modalidades, um ou mais sintomas de prurigo nodular são avaliados por uma Escala de Ansiedade e Depressão Hospitalar (HADS). Em algumas modalidades, um ou mais sintomas de prurigo nodular,

como qualidade e quantidade de sono, são avaliados por actigrafia.

Tratamento

[00198] Em algumas modalidades da invenção, o prurigo nodular é tratado pela administração a um indivíduo em necessidade de tratamento de um anticorpo anti-OSMRß em uma dose terapeuticamente eficaz e um intervalo de administração por um período de tratamento suficiente para melhorar, estabilizar ou reduzir um ou mais sintomas de prurigo nodular em relação a um controle. Os termos "tratar" ou "tratamento", conforme usados no contexto de prurigo nodular aqui, referem-se à melhoria de um ou mais sintomas associados a prurigo nodular, prevenção ou retardo do início de um ou mais sintomas de prurigo nodular, e/ou diminuição da gravidade ou frequência de um ou mais sintomas de prurigo nodular. Em algumas modalidades, os termos "tratar" ou "tratamento", conforme usados no contexto de prurigo nodular aqui, referem-se a aliviar, melhorar, aliviar, inibir, prevenir, retardar o início, reduzir a gravidade e/ou reduzir a incidência de um ou mais sintomas ou características de prurigo nodular, parcial ou completamente. Em algumas modalidades, a administração de um anticorpo anti-OSMRß resulta em uma queda estatisticamente significativa em uma escala numérica quantitativa de prurido. Em algumas modalidades, a administração de um anticorpo anti-OSMRß resulta em uma queda estatisticamente significativa na média semanal da escala de avaliação numérica de pior coceira (WI-NRS). Em algumas modalidades, a pontuação WI-NRS média semanal tem pelo menos uma redução de 4 pontos da linha de base. Em algumas modalidades, a administração de um anticorpo anti-OSMRß resulta em uma queda estatisticamente significativa da variação percentual da linha de base na Escala Visual Analógica (VAS) de prurido. Em algumas modalidades, a administração de um anticorpo anti-OSMRß resulta em uma queda estatisticamente significativa da variação percentual da linha de base

na pontuação total de prurido 5-D. Em algumas modalidades, a administração de um anticorpo anti-OSMRß resulta em uma queda estatisticamente significativa da variação percentual da linha de base na perda de sono VAS. Em algumas modalidades, a administração de um anticorpo anti-OSMRß resulta em uma queda estatisticamente significativa da variação percentual na média semanal de dificuldade em adormecer NRS. Em algumas modalidades, a administração de um anticorpo anti-OSMRß resulta em uma queda estatisticamente significativa da variação percentual na média semanal da NRS da qualidade do sono. Em algumas modalidades, a administração de um anticorpo anti-OSMRß resulta em uma queda estatisticamente significativa da variação percentual da linha de base na Avaliação Global do Pesquisador do Prurigo Nodular (PN-IGA). Em algumas modalidades, a administração de um anticorpo anti-OSMRß resulta em uma queda estatisticamente significativa da porcentagem de alteração da linha de base na Ferramenta de Avaliação de Nódulos do Prurigo Nodular (PN-NAT). Em algumas modalidades, a administração de um anticorpo anti-OSMRß resulta em uma diminuição estatisticamente significativa da variação percentual da linha de base no Índice de Qualidade de Vida em Dermatologia (DLQI). Em algumas modalidades, a administração de um anticorpo anti-OSMRß resulta em uma diminuição estatisticamente significativa da variação percentual da linha de base na Escala de Ansiedade e Depressão Hospitalar (HADS). Em algumas modalidades, a administração de um anticorpo anti-OSMRß resulta em uma variação percentual melhorada estatisticamente da linha de base nos escores de actigrafia. Em algumas modalidades, a administração de um anticorpo anti-OSMRß resulta em um aumento estatisticamente significativo da variação percentual nas medidas de qualidade de vida ao longo do tempo. Em algumas modalidades, a administração de um anticorpo anti-OSMRß resulta em uma queda estatisticamente significati-

va da variação percentual na pontuação UAS7. Em algumas modalidades, a etapa de administração compreende a administração subcutânea. Em algumas modalidades, a administração subcutânea é por meio de injeção subcutânea. Em algumas modalidades, a administração subcutânea é por meio de uma bomba subcutânea.

[00199] Em algumas modalidades, a injeção subcutânea do anticorpo anti-OSMRß pode ser realizada na parte superior do braço, na superfície anterior da coxa, na parte inferior do abdômen, na parte superior das costas ou na parte superior da nádega. Em algumas modalidades, o local de injeção é girado.

[00200] Em algumas modalidades, a etapa de administração compreende a administração intravenosa. Em algumas modalidades, a etapa de administração compreende a administração intravenosa seguida por administração subcutânea. Em algumas modalidades, a etapa de administração ocorre um dia antes do indivíduo ser submetido à hemodiálise. Em outras modalidades, a etapa de administração ocorre durante a hemodiálise. Em outras modalidades, a etapa de administração ocorre dentro de um dia após a hemodiálise.

[00201] Em algumas modalidades, o indivíduo com necessidade de tratamento tem doença renal em estágio terminal. Em algumas modalidades, o indivíduo com necessidade de tratamento está sob regime de hemodiálise de pelo menos uma vez por semana. Em algumas modalidades, o indivíduo com necessidade de tratamento está sendo submetido a um regime de hemodiálise três vezes por semana. Em algumas modalidades, o regime de hemodiálise três vezes por semana tem permanecido estável por pelo menos três meses.

[00202] Em algumas modalidades, o efeito de um anticorpo anti-OSMRß no prurigo nodular é medido em relação a um controle. Em algumas modalidades, um controle é indicativo de um ou mais sintomas de prurigo nodularis no indivíduo antes do tratamento. Em algu-

mas modalidades, um ou mais sintomas de prurigo nodularis em um indivíduo antes do tratamento compreende uma pontuação em um NRS de prurido maior ou igual a 5. Em algumas modalidades, um ou mais sintomas de prurigo nodularis em um indivíduo antes do tratamento compreende uma pontuação em um NRS de prurido maior ou igual a 7. Em algumas modalidades, um controle é indicativo de um ou mais sintomas de prurigo nodularis em um indivíduo de controle com o mesmo estado de doença sem tratamento. Em algumas modalidades, o controle é indicativo de um ou mais sintomas de prurigo nodular em um indivíduo de controle com o mesmo estado de doença que recebeu um placebo.

[00203] Em algumas modalidades, um indivíduo com necessidade de tratamento tem níveis elevados de uma ou mais citocinas associadas à via de sinalização OSMRβ em comparação com um indivíduo saudável. Por conseguinte, em algumas modalidades, o indivíduo com necessidade de tratamento tem níveis elevados de um ou mais de IL-31, OSM, IL-31Rαe OSMRβ em comparação com um indivíduo saudável. Em algumas modalidades, o indivíduo com necessidade de tratamento tem níveis elevados de um ou mais de IL-31 em comparação com um indivíduo saudável. Em algumas modalidades, o indivíduo com necessidade de tratamento tem níveis elevados de um ou mais de OSM em comparação com um indivíduo saudável. Em algumas modalidades, o indivíduo com necessidade de tratamento tem níveis elevados de um ou mais de IL-31Rα em comparação com um indivíduo saudável. Em algumas modalidades, o indivíduo com necessidade de tratamento tem níveis elevados de um ou mais de OSMRβ em comparação com um indivíduo saudável.

[00204] Em algumas modalidades, tratar o indivíduo em necessidade resulta em uma diminuição ou estabilização dos níveis de MCP-1/CCL2 no indivíduo. Por conseguinte, em algumas modalidades, o

tratamento de um indivíduo em necessidade resulta em uma diminuição dos níveis de MCP-1 em comparação com o estado doente. Em algumas modalidades, tratar um indivíduo em necessidade resulta na estabilização dos níveis de MCP-1. Por "estabilização" entende-se que os níveis de MCP-1 permanecem aproximadamente os mesmos e não aumentam ou diminuem. Em algumas modalidades, o tratamento de um indivíduo resulta em níveis reduzidos de MCP-1 em linfócitos e/ou células endoteliais.

[00205] Em algumas modalidades, o indivíduo com necessidade de tratamento tem pontuações WI-NRS de cerca de 4, cerca de 5, cerca de 6, cerca de 7, cerca de 8 ou acima. Por conseguinte, em algumas modalidades, o indivíduo com necessidade de tratamento tem pontuação WI-NRS de cerca de 4. Em algumas modalidades, o indivíduo com necessidade de tratamento tem pontuação WI-NRS de cerca de 5. Em algumas modalidades, o indivíduo com necessidade de tratamento tem pontuação WI-NRS de cerca de 6. Em algumas modalidades, o indivíduo com necessidade de tratamento tem pontuação WI-NRS de cerca de 7. Em algumas modalidades, o indivíduo com necessidade de tratamento tem pontuação WI-NRS de cerca de 8. Em algumas modalidades, o indivíduo com necessidade de tratamento tem pontuação WI-NRS de mais de 8.

[00206] Em algumas modalidades, um indivíduo é selecionado para tratamento que tem níveis de MCP-1/CCL2 maiores do que os encontrados em um indivíduo saudável. Em algumas modalidades, o indivíduo selecionado para o tratamento não tem níveis elevados de MCP-1/CCL2 em comparação com um indivíduo saudável. Em algumas modalidades, o nível de expressão de IL-31 é elevado no indivíduo em relação a um controle. Em algumas modalidades, o nível de expressão de IL-31 não é elevado no indivíduo em relação a um controle. Em algumas modalidades, o nível de expressão de IL-31 em uma porção da

pele do indivíduo afetada por uma doença ou condição pruriginosa é aproximadamente o mesmo que o nível de expressão de IL-31 em (i) uma porção da pele do indivíduo que não é afetada pelo prurido doença ou condição, ou (ii) uma parte da pele normal de um indivíduo saudável, que não foi diagnosticado com uma doença ou condição pruriginosa. Em algumas modalidades, o nível de expressão de IL-31Rα é elevado no indivíduo em relação a um controle. Em algumas modalidades, o nível de expressão de OSM é elevado no indivíduo em relação a um controle. Em algumas modalidades, o nível de expressão de OSMRβ é elevado no indivíduo em relação a um controle. Em algumas modalidades, o nível de expressão de OSMRβ não é elevado no indivíduo em relação a um controle. Em algumas modalidades, o nível de expressão de OSMRβ em uma porção da pele do indivíduo afetada por uma doença ou condição pruriginosa é aproximadamente o mesmo que o nível de expressão de OSMRβ em (i) uma porção da pele do indivíduo que não é afetada pela doença ou condição pruriginosa, ou (ii) uma porção da pele normal de um indivíduo saudável, que não foi diagnosticado com uma doença ou condição pruriginosa.

Dosagem

[00207] Uma dose terapeuticamente eficaz de um anticorpo anti-OSMRß para o tratamento de prurigo nodular pode ocorrer em várias dosagens. Em algumas modalidades da invenção, uma dose terapeuticamente eficaz é igual ou superior a cerca de 0,1 mg/kg, 0,2 mg/kg, 0,3 mg/kg, 0,4 mg/kg, 0,5 mg/kg, 0,6 mg/kg, 0,8 mg/kg, 0,9 mg/kg, 1 mg/kg, 1,2 mg/kg, 1,5 mg/kg, 2 mg/kg, 2,5 mg/kg, 3 mg/kg, 3,5 mg/kg, 4 mg/kg, 4,5 mg/kg, 5 mg/kg, 5,5 mg/kg, 6 mg/kg, 6,5 mg/kg, 7 mg/kg, 7,5 mg/kg, 8 mg/kg, 8,5 mg/kg, 9 mg/kg, 9,5 mg/kg, 10 mg/kg, 10,5 mg/kg, 11 mg/kg, 11,5 mg/kg, 12 mg/kg, 12,5 mg/kg, 13 mg/kg, 13,5 mg/kg, 14 mg/kg, 14,5 mg/kg, 15 mg/kg, 15,5 mg/kg, 16 mg/kg, 17 mg/kg, 18 mg/kg, 19 mg/kg ou 20 mg/kg, ou 30 mg/kg. Em algumas

modalidades, uma dose terapeuticamente eficaz é igual ou superior a 3 mg/kg, 4 mg/kg, 5 mg/kg, 6 mg/kg, 7 mg/kg, 7,5 mg/kg, 8 mg/kg, 9 mg/kg, 10 mg/kg, 11 mg/kg, 12 mg/kg, 13 mg/kg, 14 mg/kg, 15 mg/kg, 16 mg/kg, 17 mg/kg, 18 mg/kg, 19 mg/kg ou 20 mg/kg.

[00208] Em algumas modalidades, uma dose terapeuticamente eficaz é de aproximadamente 0,1-20 mg/kg, aproximadamente 0,3-20 mg/kg, aproximadamente 0,5-20 mg/kg, aproximadamente 0,75-20 mg/kg, aproximadamente 1-20 mg/kg, aproximadamente 1,5 -20 mg/kg, aproximadamente 2-20 mg/kg, aproximadamente 2,5-20 mg/kg, aproximadamente 3-20 mg/kg, aproximadamente 3,5-20 mg/kg, aproximadamente 4-20 mg/kg, aproximadamente 4,5-20 mg/kg, aproximadamente 5-20 mg/kg, aproximadamente 5,5-20 mg/kg, aproximadamente 6-20 mg/kg, aproximadamente 6,5-20 mg/kg, aproximadamente 7-20 mg/kg, aproximadamente 7,5-20 mg/kg, aproximadamente 8-20 mg/kg, aproximadamente 8,5-20 mg/kg, aproximadamente 9-20 mg/kg, aproximadamente 9,5-20 mg/kg, aproximadamente 10-20 mg/kg, aproximadamente 10,5-20 mg/kg.

[00209] Em algumas modalidades, uma dose terapeuticamente eficaz é de aproximadamente 3-20 mg/kg, aproximadamente 4-20 mg/kg, aproximadamente 5-20 mg/kg, aproximadamente 6-20 mg/kg, aproximadamente 7-20 mg/kg, aproximadamente 8-20 mg/kg, aproximadamente 9-20 mg/kg, aproximadamente 10-20 mg/kg, aproximadamente 11-20 mg/kg, aproximadamente 12-20 mg/kg, aproximadamente 13-20 mg/kg, aproximadamente 14- 20 mg/kg, aproximadamente 15-20 mg/kg, aproximadamente 16-20 mg/kg, aproximadamente 17-20 mg/kg, aproximadamente 18-20 mg/kg, aproximadamente 19-20 mg/kg, aproximadamente 3-19 mg/kg, aproximadamente 3-18 mg/kg, aproximadamente 3-17 mg/kg, aproximadamente 3-16 mg/kg, aproximadamente 3-15 mg/kg, aproximadamente 3-14 mg/kg, aproximadamente 3-13 mg/kg , aproximadamente 3-12 mg/kg, aproximadamente

3-11 mg/kg, aproximadamente 3-10 mg/kg, aproximadamente 3-9 mg/kg, aproximadamente 3-8 mg/kg, aproximadamente 3-7 mg/kg, aproximadamente 3-6 mg/kg, aproximadamente 3-5 mg/kg, ou aproximadamente 3-4 mg/kg ou aproximadamente 5-10 mg/kg. Em algumas modalidades, uma dose terapeuticamente eficaz é de cerca de 5 mg/kg. Em algumas modalidades, uma dose terapeuticamente eficaz é de cerca de 10 mg/kg.

[00210] Em algumas modalidades, a dose terapeuticamente eficaz é igual ou superior a 50 mg/kg, 100 mg/kg, 150 mg/kg, 200 mg/kg ou 250 mg/kg, 300 mg/kg, 310 mg/kg, 320 mg/kg, 330 mg/kg, 340 mg/kg, 350 mg/kg, 360 mg/kg, 370 mg/kg, 380 mg/kg, 390 mg/kg, 400 mg/kg, 450 mg/kg, 500 mg/kg, 550 mg/kg, 600 mg/kg, 650 mg/kg, 700 mg/kg, 710 mg/kg, 720 mg/kg, 730 mg/kg, 740 mg/kg, 750 mg/kg, 800 mg/kg, 850 mg/kg, 900 mg/kg, 950 mg/kg ou 1000 mg/kg.

[00211] Em algumas modalidades, uma dose terapeuticamente eficaz é de aproximadamente 50-1.000 mg/kg, aproximadamente 100-1.000 mg/kg, aproximadamente 150-1.000 mg/kg, aproximadamente 200-1.000 mg/kg, aproximadamente 250-1.000 mg/kg, aproximadamente 300-1.000 mg/kg, aproximadamente 350-1.000 mg/kg, aproximadamente 400-1.000 mg/kg, aproximadamente 450-1.000 mg/kg, aproximadamente 500-1.000 mg/kg, aproximadamente 550-1.000 mg/kg, aproximadamente 600- 1.000 mg/kg, aproximadamente 650-1.000 mg/kg, aproximadamente 700-1.000 mg/kg, aproximadamente 750-1.000 mg/kg, aproximadamente 800-1.000 mg/kg, aproximadamente 850-1.000 mg/kg, aproximadamente 900-1.000 mg/kg, aproximadamente 950-1.000 mg/kg, aproximadamente 50-950 mg/kg, aproximadamente 50-900 mg/kg, aproximadamente 50-850 mg/kg, aproximadamente 50-800 mg/kg, aproximadamente 50-750 mg/kg , aproximadamente 50-700 mg/kg, aproximadamente 50-650 mg/kg, aproximadamente 50-600 mg/kg, aproximadamente 50-550 mg/kg, aproxi-

madamente 50-500 mg/kg, aproximadamente 50-450 mg/kg, aproximadamente 50-400 mg/kg, aproximadamente 50-35 0 mg/kg, aproximadamente 50-300 mg/kg, aproximadamente 50-250 mg/kg, aproximadamente 50-200 mg/kg, aproximadamente 50-150 mg/kg ou aproximadamente 50-100 mg/kg.

[00212] Em algumas modalidades, a administração compreende um bolus inicial ou dose de carga, seguida por pelo menos uma dose de manutenção. Em algumas modalidades, o bolus inicial ou dose de carga é maior do que pelo menos uma dose de manutenção. Em algumas modalidades, o bolus inicial ou dose de carga é pelo menos uma vez, duas vezes, três vezes, quatro vezes ou cinco vezes maior em dosagem do que a dosagem de pelo menos uma dose de manutenção. Em algumas modalidades, o bolus inicial ou dose de carga é duas vezes maior em dosagem do que a dosagem de pelo menos uma dose de manutenção. Por exemplo, em algumas modalidades, o bolus inicial ou dose de carga é de 720 mg e a dose de manutenção é de 360 mg.

[00213] Em algumas modalidades, uma dose de manutenção é administrada após a administração da dose de carga. Em algumas modalidades, uma dose fixa é usada como um bolus inicial ou dose de carga e/ou dose de manutenção. Em algumas modalidades, uma dose fixa adequada é fornecida em uma seringa de injeção única. Uma dose fixa adequada pode ser administrada (por exemplo, por via subcutânea ou intravenosa) em uma única injeção ou por múltiplas injeções. Em algumas modalidades, uma dose fixa adequada é de cerca de 10 mg a 800 mg. Por conseguinte, em algumas modalidades, uma dose fixa adequada é igual ou superior a cerca de 10 mg, 20 mg, 30 mg, 40 mg, 50 mg, 55 mg, 60 mg, 65 mg, 70 mg, 75 mg, 80 mg, 85 mg, 90 mg, 95 mg, 100 mg, 105 mg, 110 mg, 115 mg, 120 mg, 125 mg, 130 mg, 135 mg, 140 mg, 140 mg, 150 mg, 155 mg, 160 mg, 165 mg, 170 mg, 175 mg, 180 mg, 185 mg, 190 mg, 195 mg, 200 mg, 205 mg, 210 mg, 215

mg, 220 mg, 225 mg, 230 mg, 235 mg, 240 mg, 245 mg, 250 mg, 255 mg, 260 mg, 265 mg, 270 mg, 275 mg, 280 mg , 285 mg, 290 mg, 295 mg, 300 mg, 305 mg, 310 mg, 315 mg, 320 mg, 325 mg, 330 mg, 335 mg, 340 mg, 345 mg, 350 mg, 355 mg, 360 mg, 365 mg, 370 mg, 375 mg, 380 mg, 385, 390 mg, 395 mg, 400 mg, 405 mg, 410 mg, 415, 420 mg, 425 mg, 430 mg, 435 mg, 440 mg, 445 mg, 450 mg , 455 mg, 460 mg, 465 mg, 470 mg, 475 mg, 480 mg, 485 mg, 490 mg, 495 mg, 500 mg, 505 mg, 510 mg, 515 mg, 520 mg, 525 mg, 530 mg, 535 mg, 540 mg, 545 mg, 550 mg, 555 mg, 560 mg, 565 mg, 570 mg, 575 mg, 580 mg, 585 mg, 590 mg, 595 mg, 600 mg, 605 mg, 610 mg, 615 mg, 620 mg, 625 mg, 630 mg, 635 mg, 640 mg, 645 mg, 650 mg, 655 mg, 660 mg, 665 mg, 670 mg, 675 mg, 680 mg, 685 mg, 690 mg, 695, 700 mg, 705 mg, 710 mg, 715 mg, 720 mg, 725 mg, 730 mg, 735 mg, 740 mg, 745 mg, 750 mg, 755 mg, 760 mg, 765 mg, 770 mg, 775 mg, 780 mg, 785 mg, 790 mg, 795 ou 800 mg. Em algumas modalidades, uma dose fixa adequada varia de 50-800 mg, 50-700 mg, 50-600 mg, 50-500 mg, 100-800 mg, 100-700 mg, 100-600 mg, 100-500 mg, 100-500 mg, 100-400 mg, 150-400 mg, 200-400 mg, 250-400 mg, 300-350 mg, 320-400 mg ou 350-400 mg. Em algumas modalidades, uma dose de carga é de cerca de 700 mg, 705 mg, 710 mg, 715 mg, 720 mg, 725 mg, 730 mg, 735 mg, 740 mg, 745 mg, 750 mg, 755 mg, 760 mg, 765 mg , 770 mg, 775 mg, 780 mg, 785 mg, 790 mg, 795 mg ou 800. Em algumas modalidades, uma dose fixa em bolus inicial adequada é de 720 mg. Em algumas modalidades, uma dose de manutenção é de cerca de 300 mg, 305 mg, 310 mg, 315 mg, 320 mg, 325 mg, 330 mg, 335 mg, 340 mg, 345 mg, 350 mg, 355 mg, 360 mg, 365 mg, 370 mg, 375 mg, 380 mg, 380 mg, 390 mg, 395 mg ou 400 mg. Em algumas modalidades, uma dose fixa de manutenção adequada é 360 mg. Em algumas modalidades, a dose fixa é de 720 mg de dose em bolus inicial e é de 360 mg de dose de manutenção. Em algumas modalidades, é adminis-

trada uma carga inicial ou dose em bolus de cerca de 720 mg. Em algumas modalidades, a dose terapeuticamente eficaz compreende um bolus inicial ou dose de carga de cerca de 720 mg, seguida por pelo menos uma dose de manutenção de cerca de 360 mg.

[00214] Em algumas modalidades, uma dose com base no peso é usada como um bolus inicial ou dose de carga e/ou dose de manutenção. Em algumas modalidades, a dose é fornecida em uma seringa de injeção única. A dose pode ser administrada (por exemplo, por via subcutânea ou intravenosa) em uma única injeção ou por múltiplas injeções. Em algumas modalidades, uma dose de carga é de cerca de 4 mg/kg, 5 mg/kg, 6 mg/kg, 7 mg/kg, 8 mg/kg, 9 mg/kg, 10 mg/kg, 11 mg/kg, 12 mg/kg, 13 mg/kg, 14 mg/kg, 15 mg/kg, 16 mg/kg, 17 mg/kg, 18 mg/kg, 19 mg/kg, 20 mg/kg, 21 mg/kg, 22 mg/kg, 23 mg/kg, 24 mg/kg ou 25 mg/kg. Em algumas modalidades, uma dose de carga é de cerca de 5 mg/kg e 25 mg/kg e uma dose de manutenção é de cerca de 2,5 mg/kg a 7,5 mg/kg. Em algumas modalidades, a dose de manutenção é de cerca de 2,0 mg/kg, 2,5 mg/kg, 3,0 mg/kg, 3,5 mg/kg, 4,0 mg/kg, 4,5 mg/kg, 5,0 mg/kg, 5,5 mg/kg, 6,0 mg/kg, 6,0 mg/kg, 6,5 mg/kg, 7,0 mg/kg ou 7,5 mg/kg. Em algumas modalidades, é administrada uma carga inicial ou dose em bolus de cerca de 10 mg/kg. Em algumas modalidades, a dose terapeuticamente eficaz compreende uma dose em bolus inicial de cerca de 10 mg/kg, seguida por pelo menos uma dose de manutenção de cerca de 5 mg/kg.

Intervalo de Administração

[00215] Um intervalo de administração de um anticorpo anti-OSMRß no tratamento de prurigo nodular em um indivíduo pode ocorrer em várias durações. Em algumas modalidades da invenção, o intervalo de administração é diário. Em algumas modalidades, o intervalo de administração é em dias alternados. Em algumas modalidades, o intervalo de administração é várias vezes por semana. Em algumas

modalidades, o intervalo de administração é uma vez por semana. Em algumas modalidades, o intervalo de administração é uma vez a cada duas semanas. Em algumas modalidades, o intervalo de administração é uma vez a cada três semanas. Em algumas modalidades, o intervalo de administração é uma vez a cada quatro semanas. Em algumas modalidades, o intervalo de administração é uma vez a cada cinco semanas.

Período de tratamento

[00216] O período de tratamento do prurigo nodular com um anticorpo anti-OSMRß pode variar em duração. Em algumas modalidades, o período de tratamento é de pelo menos um mês. Em algumas modalidades, o período de tratamento é de pelo menos 4 semanas, ou pelo menos 5 semanas, ou pelo menos 6 semanas, ou pelo menos 7 semanas, ou pelo menos 8 semanas, ou pelo menos 9 semanas, ou pelo menos 10 semanas, ou pelo menos pelo menos 11 semanas ou pelo menos 12 semanas, ou pelo menos 13 semanas, ou pelo menos 15 semanas, ou pelo menos 18 semanas, ou pelo menos 20 semanas, ou pelo menos 22 semanas, ou pelo menos 24 semanas. Em algumas modalidades, o período de tratamento é de pelo menos dois meses. Em algumas modalidades, o período de tratamento é de pelo menos três meses. Em algumas modalidades, o período de tratamento é de pelo menos seis meses. Em algumas modalidades, o período de tratamento é de pelo menos nove meses. Em algumas modalidades, o período de tratamento é de pelo menos um ano. Em algumas modalidades, o período de tratamento é de pelo menos dois anos. Em algumas modalidades, o período de tratamento é enquanto o indivíduo está em hemodiálise.

Farmacocinética e Farmacodinâmica

[00217] A avaliação dos perfis de concentração-tempo de anticorpos anti-OSMRß no soro de indivíduos com prurigo nodular pode ser

avaliada diretamente medindo perfis de concentração de anticorpos-tempo do anticorpo anti-OSMR sérico sistêmicoβ. Normalmente, os perfis farmacocinéticos e farmacodinâmicos do anticorpo anti-OSMRβ são avaliados por amostragem de sangue de indivíduos tratados periodicamente. As seguintes abreviaturas padrão são usadas para representar os parâmetros farmacocinéticos associados.

[00218] C_{max} concentração máxima

[00219] t_{max} tempo para concentração máxima

[00220] AUC_{0-t} área sob a curva de concentração-tempo (AUC) do tempo zero até a última concentração mensurável, calculada usando a regra trapezoidal linear para concentrações crescentes e a regra logarítmica para concentrações decrescentes

[00221] $AUC_{0-\infty}$ AUC do tempo zero ao infinito, calculado usando a fórmula:

$$AUC_{0-\infty} = AUC_{0-t} + \frac{C_t}{\lambda_z}$$

[00222] onde C_t é a última concentração mensurável e λ_Z é a aparente taxa de eliminação terminal constante

[00223] λ_Z constante de taxa de eliminação terminal aparente, onde λ_Z é a magnitude da inclinação da regressão linear da concentração logarítmica versus perfil de tempo durante a fase terminal

[00224] $t_{1/2}$ meia-vida de eliminação terminal aparente (sempre que possível), onde

$t_{1/2}$ = log natural (ln)(2)/ λ_Z

[00225] CL liberação

[00226] Vd volume de distribuição (apenas doses IV)

[00227] Vd/F volume aparente de distribuição (apenas doses SC)

[00228] Normalmente, os tempos reais de coleta de amostra de sangue relativos ao início da administração do anticorpo anti-OSMRß são usados na análise de PK. Por exemplo, as amostras de sangue são normalmente coletadas dentro de 15 ou 30 minutos antes da ad-

ministração de anticorpos anti-OSMRβ (linha de base pré-injeção ou tempo 0) e nas horas 1, 4, 8 ou 12, ou dias 1 (24 e 28 horas), 2, 3, 4, 5, 6, 7, 10, 13, 17, 20, 24, 27, 31, 34, 41, 48, 55, 62, 69, 76, 90, após a administração.

[00229] Vários métodos podem ser usados para medir a concentração de anticorpos anti-OSMRß no soro. Como um exemplo não limitativo, métodos de ensaio de imunoabsorção enzimática (ELISA) são usados.

[00230] Os parâmetros farmacocinéticos podem ser avaliados em qualquer estágio durante o tratamento, por exemplo, no dia 1, dia 2, dia 3, dia 4, dia 5, dia 6, semana 1, semana 2, semana 3, semana 4, semana 5, semana 6, semana 7, semana 8, semana 9, semana 10, semana 11, semana 12, semana 13, semana 14, semana 15, semana 16, semana 17, semana 18, semana 19, semana 20, semana 21, semana 22, semana 23, semana 24 ou mais tarde. Em algumas modalidades, os parâmetros farmacocinéticos podem ser avaliados no mês 1, mês 2, mês 3, mês 4, mês 5, mês 6, mês 7, mês 8, mês 9, mês 10, mês 11, mês 12, mês 13, mês 14, mês 15, mês 16, mês 17, mês 18, mês 19, mês 20, mês 21, mês 22, mês 23, mês 24 ou mais tarde durante o tratamento.

Efeitos Adversos

[00231] Os efeitos adversos relacionados ao tratamento do prurigo nodular podem incluir edema periférico, nasofaringite, infecções do trato respiratório superior, aumento da creatina fosfoquinase, conjuntivite, blefarite, herpes oral, ceratite, prurido ocular, outra infecção pelo vírus do herpes simplex e olho seco.

[00232] Em algumas modalidades, a administração de um anticorpo anti-OSMRß não resulta em efeitos adversos graves no indivíduo. Em algumas modalidades, a administração de um anticorpo anti-OSMRß não resulta em um ou mais edema periférico, nasofaringite, infecções

do trato respiratório superior e aumento da creatina fosfoquinase.

Terapia de Combinação

[00233] Em algumas modalidades, um anticorpo anti-OSMRβ aqui descrito pode ser usado em combinação com um ou mais outros agentes terapêuticos para o tratamento de prurigo nodular (PN). Por exemplo, um anticorpo anti-OSMRβ pode ser administrado em combinação com um ou mais corticosteroides concomitantes (por exemplo, TCS), inibidores de calcineurina, antimicrobianos e/ou antissépticos, anti-histamínicos e outros (por exemplo, alcatrão de carvão, inibidores de fosfodiesterase) que são administrados sistemicamente (por exemplo, por via oral) ou topicamente. Em algumas modalidades, um anticorpo anti-OSMRβ e um ou mais outros agentes terapêuticos podem ser administrados simultaneamente. Em algumas modalidades, um anticorpo anti-OSMRβ e um ou mais outros agentes terapêuticos podem ser administrados sequencialmente. Em algumas modalidades, um ou mais outros agentes terapêuticos podem ser administrados conforme necessário.

Indicações Terapêuticas Adicionais

[00234] Em algumas modalidades, a presente invenção fornece métodos e composições para uso no tratamento de prurido associado ao Prurido Idiopático Crônico (CIP). Em algumas modalidades, o método e as composições da invenção são contemplados para uso no tratamento de prurido associado à Urticária Idiopática Crônica (CIU). Em algumas modalidades, o método e as composições da invenção são contemplados para uso no tratamento de prurido associado à Urticária Espontânea Crônica (CSU). Em algumas modalidades, o método e as composições da invenção são contemplados para uso no tratamento de prurido associado à amiloidose cutânea (CA). Em algumas modalidades, o método e as composições da invenção são contemplados para uso no tratamento de prurido associado à psoríase em placas

(PPs). Em algumas modalidades, o método e as composições da invenção são contemplados para uso no tratamento de prurido associado a Lichen Simplex Chronicus (LSC). Em algumas modalidades, o método e as composições da invenção são contemplados para uso no tratamento de prurido associado a Lichen Planus (LP). Em algumas modalidades, o método e as composições da invenção são contemplados para uso no tratamento de prurido associado à Ictiose Inflamatória (II). Em algumas modalidades, o método e as composições da invenção são contemplados para uso no tratamento de prurido associado à Mastocitose (MA). Em algumas modalidades, o método e as composições da invenção são contemplados para uso no tratamento de prurido associado ao Penfigóide Bolhoso (BP).

[00235] O método de tratamento de CIP, CIU, CSU, CA, PPs, LSC, LP, MA ou BP compreende a administração ao indivíduo em necessidade de tratamento de um anticorpo anti-OSMRß em uma dose terapeuticamente eficaz e um intervalo de administração por um período de tratamento suficiente para melhorar, estabilizar ou reduzir um ou mais sintomas de prurido em relação a um controle. Existem vários métodos diferentes para avaliar os sintomas de CIP, CIU, CSU, CA, PPs, LSC, LP, MA ou BP. Em algumas modalidades, um ou mais sintomas de qualquer uma dessas condições pruriginosas são avaliados por uma mudança ou mudança percentual da linha de base na média semanal da Escala de Avaliação Numérica de Pior Coceira (WI-NRS). Em algumas modalidades, um ou mais sintomas de qualquer uma dessas condições pruriginosas são avaliados pela proporção de indivíduos que alcançam pelo menos uma redução de 4 pontos da linha de base no WI-NRS médio semanal. Em algumas modalidades, um ou mais sintomas de qualquer uma dessas condições pruriginosas são avaliados por uma mudança ou mudança percentual da linha de base na Escala Visual Analógica (VAS) de prurido. Em algumas modalida-

des, um ou mais sintomas de qualquer uma dessas condições pruriginosas são avaliados pela mudança da linha de base na pontuação total de prurido 5-D. Em algumas modalidades, um ou mais sintomas de qualquer uma dessas condições pruriginosas são avaliados pela mudança da linha de base na perda de sono VAS. Em algumas modalidades, um ou mais sintomas de qualquer uma dessas condições pruriginosas são avaliados pela mudança da linha de base na média semanal de dificuldade para adormecer NRS. Em algumas modalidades, um ou mais sintomas de qualquer uma dessas condições pruriginosas são avaliados pela mudança da linha de base na média semanal da qualidade do sono NRS. Em algumas modalidades, um ou mais sintomas de qualquer uma dessas condições pruriginosas são avaliados pela mudança da linha de base nas medidas de qualidade de vida ao longo do tempo. Em algumas modalidades, um ou mais sintomas de CIU ou CSU são avaliados por uma mudança da linha de base na pontuação de gravidade da coceira semanal, um componente da Pontuação de Atividade de Urticária 7 (UAS7). Em algumas modalidades, um ou mais sintomas de CIU ou CSU são avaliados por uma mudança da linha de base na pontuação de gravidade de colmeia semanal, um componente de UAS7. Em algumas modalidades, um ou mais sintomas de CIU ou CSU são avaliados por uma mudança da linha de base em UAS7.

[00236] Em algumas modalidades, o efeito de um anticorpo anti-OSMRß sobre CIP, CIU, CSU, CA, PPs, LSC, LP, MA ou BP é medido em relação a um controle. Em algumas modalidades, um controle é indicativo de um ou mais sintomas dessas condições pruriginosas no indivíduo antes do tratamento, incluindo, por exemplo, uma pontuação em um NRS de prurido maior ou igual a 5. Em algumas modalidades, um ou mais sintomas dessas condições pruriginosas em um indivíduo antes do tratamento compreendem uma pontuação em um NRS de

prurido maior ou igual a 7. Em algumas modalidades, um controle é indicativo de um ou mais sintomas dessas condições pruriginosas em um indivíduo controle com o mesmo estado de doença sem tratamento. Em algumas modalidades, o controle é indicativo de um ou mais sintomas dessas condições pruriginosas em um indivíduo controle com o mesmo estado de doença que recebeu um placebo.

[00237] Em algumas modalidades, CIP, CIU, CSU, CA, PPs, LSC, LP, MA ou BP é tratado pela administração a um indivíduo em necessidade de tratamento de um anticorpo anti-OSMRß em uma dose terapeuticamente eficaz e um intervalo de administração por um período de tratamento suficiente para melhorar, estabilizar ou reduzir um ou mais sintomas de CIP, CIU, CSU, CA, PPs, LSC, LP, MA ou BP em relação a um controle. Os termos, "tratar" ou "tratamento", conforme usados no contexto de CIP, CIU, CSU, CA, PPs, LSC, LP, MA ou BP aqui, referem-se à melhoria de um ou mais sintomas associados com CIP, CIU, CSU, CA, PPs, LSC, LP, MA ou BP, prevenção ou retardo do início de um ou mais sintomas de CIP, CIU, CSU, CA, PPs, LSC, LP, MA ou BP, e/ou diminuição da gravidade ou frequência de um ou mais sintomas de CIP, CIU, CSU, CA, PPs, LSC, LP, MA ou BP. Em algumas modalidades, os termos "tratar" ou "tratamento", conforme usados no contexto de CIP, CIU, CSU, CA, PPs, LSC, LP, MA ou BP aqui, referem-se para aliviar, melhorar, aliviar, inibir, prevenir, retardar o início, reduzir a gravidade e/ou reduzir a incidência de um ou mais sintomas ou características de CIP, CIU, CSU, CA, PPs, LSC, LP, MA ou BP. Em algumas modalidades, a administração de um anticorpo anti-OSMRß resulta em uma queda estatisticamente significativa em uma escala numérica quantitativa de prurido. Em algumas modalidades, a administração de um anticorpo anti-OSMRß resulta em uma queda estatisticamente significativa na média semanal da escala de avaliação numérica de pior coceira (WI-NRS). Em algumas modalida-

des, a pontuação WI-NRS média semanal tem pelo menos uma redução de 4 pontos da linha de base. Em algumas modalidades, a administração de um anticorpo anti-OSMRß resulta em uma queda estatisticamente significativa da variação percentual da linha de base na Escala Visual Analógica (VAS) de prurido. Em algumas modalidades, a administração de um anticorpo anti-OSMRß resulta em uma queda estatisticamente significativa da variação percentual da linha de base na pontuação total de prurido 5-D. Em algumas modalidades, a administração de um anticorpo anti-OSMRß resulta em uma queda estatisticamente significativa da variação percentual da linha de base na perda de sono VAS. Em algumas modalidades, a administração de um anticorpo anti-OSMRß resulta em uma queda estatisticamente significativa da variação percentual na média semanal de dificuldade em adormecer NRS. Em algumas modalidades, a administração de um anticorpo anti-OSMRß resulta em um aumento estatisticamente significativo da variação percentual nas medidas de qualidade de vida ao longo do tempo. Em algumas modalidades, a administração de um anticorpo anti-OSMRß resulta em uma queda estatisticamente significativa da variação percentual na pontuação UAS7.

[00238] Em algumas modalidades, a etapa de administração compreende a administração subcutânea. Em algumas modalidades, a administração subcutânea é por meio de injeção subcutânea. Em algumas modalidades, a administração subcutânea é por meio de uma bomba subcutânea.

[00239] Uma dose terapeuticamente eficaz de um anticorpo anti-OSMRß para o tratamento de CIP, CIU, CSU, CA, PPs, LSC, LP, MA ou BP pode ocorrer em várias dosagens. Em algumas modalidades da invenção, uma dose terapeuticamente eficaz é igual ou superior a cerca de 0,1 mg/kg, 0,2 mg/kg, 0,3 mg/kg, 0,4 mg/kg, 0,5 mg/kg, 0,6 mg/kg, 0,8 mg/kg, 0,9 mg/kg, 1 mg/kg, 1,2 mg/kg, 1,5 mg/kg, 2 mg/kg,

2,5 mg/kg, 3 mg/kg, 3,5 mg/kg, 4 mg/kg, 4,5 mg/kg, 5 mg/kg, 5,5 mg/kg, 6 mg/kg, 6,5 mg/kg, 7 mg/kg, 7,5 mg/kg, 8 mg/kg, 8,5 mg/kg, 9 mg/kg, 9,5 mg/kg, 10 mg/kg, 10,5 mg/kg, 11 mg/kg, 11,5 mg/kg, 12 mg/kg, 12,5 mg/kg, 13 mg/kg, 13,5 mg/kg, 14 mg/kg, 14,5 mg/kg, 15 mg/kg, 15,5 mg/kg, 16 mg/kg, 17 mg/kg, 18 mg/kg, 19 mg/kg ou 20 mg/kg, ou 30 mg/kg. Em algumas modalidades, uma dose terapeuticamente eficaz é igual ou superior a 3 mg/kg, 4 mg/kg, 5 mg/kg, 6 mg/kg, 7 mg/kg, 7,5 mg/kg, 8 mg/kg, 9 mg/kg, 10 mg/kg, 11 mg/kg, 12 mg/kg, 13 mg/kg, 14 mg/kg, 15 mg/kg, 16 mg/kg, 17 mg/kg, 18 mg/kg, 19 mg/kg ou 20 mg/kg.

[00240] Em algumas modalidades, uma dose terapeuticamente eficaz é de aproximadamente 0,1-20 mg/kg, aproximadamente 0,3-20 mg/kg, aproximadamente 0,5-20 mg/kg, aproximadamente 0,75-20 mg/kg, aproximadamente 1-20 mg/kg, aproximadamente 1,5 -20 mg/kg, aproximadamente 2-20 mg/kg, aproximadamente 2,5-20 mg/kg, aproximadamente 3-20 mg/kg, aproximadamente 3,5-20 mg/kg, aproximadamente 4-20 mg/kg, aproximadamente 4,5-20 mg/kg, aproximadamente 5-20 mg/kg, aproximadamente 5,5-20 mg/kg, aproximadamente 6-20 mg/kg, aproximadamente 6,5-20 mg/kg, aproximadamente 7-20 mg/kg, aproximadamente 7,5-20 mg/kg, aproximadamente 8-20 mg/kg, aproximadamente 8,5-20 mg/kg, aproximadamente 9-20 mg/kg, aproximadamente 9,5-20 mg/kg, aproximadamente 10-20 mg/kg, aproximadamente 10,5-20 mg/kg.

[00241] Em algumas modalidades, uma dose terapeuticamente eficaz é de aproximadamente 3-20 mg/kg, aproximadamente 4-20 mg/kg, aproximadamente 5-20 mg/kg, aproximadamente 6-20 mg/kg, aproximadamente 7-20 mg/kg, aproximadamente 8-20 mg/kg, aproximadamente 9-20 mg/kg, aproximadamente 10-20 mg/kg, aproximadamente 11-20 mg/kg, aproximadamente 12-20 mg/kg, aproximadamente 13-20 mg/kg, aproximadamente 14- 20 mg/kg, aproximadamente 15-20

mg/kg, aproximadamente 16-20 mg/kg, aproximadamente 17-20 mg/kg, aproximadamente 18-20 mg/kg, aproximadamente 19-20 mg/kg, aproximadamente 3-19 mg/kg, aproximadamente 3-18 mg/kg, aproximadamente 3-17 mg/kg, aproximadamente 3-16 mg/kg, aproximadamente 3-15 mg/kg, aproximadamente 3-14 mg/kg, aproximadamente 3-13 mg/kg , aproximadamente 3-12 mg/kg, aproximadamente 3-11 mg/kg, aproximadamente 3-10 mg/kg, aproximadamente 3-9 mg/kg, aproximadamente 3-8 mg/kg, aproximadamente 3-7 mg/kg, aproximadamente 3-6 mg/kg, aproximadamente 3-5 mg/kg, ou aproximadamente 3-4 mg/kg ou aproximadamente 5-10 mg/kg. Em algumas modalidades, uma dose terapeuticamente eficaz é de cerca de 5 mg/kg. Em algumas modalidades, uma dose terapeuticamente eficaz é de cerca de 10 mg/kg.

[00242] Em algumas modalidades, a dose terapeuticamente eficaz é igual ou superior a 50 mg/kg, 100 mg/kg, 150 mg/kg, 200 mg/kg ou 250 mg/kg, 300 mg/kg, 310 mg/kg, 320 mg/kg, 330 mg/kg, 340 mg/kg, 350 mg/kg, 360 mg/kg, 370 mg/kg, 380 mg/kg, 390 mg/kg, 400 mg/kg, 450 mg/kg, 500 mg/kg, 550 mg/kg, 600 mg/kg, 650 mg/kg, 700 mg/kg, 710 mg/kg, 720 mg/kg, 730 mg/kg, 740 mg/kg, 750 mg/kg, 800 mg/kg, 850 mg/kg, 900 mg/kg, 950 mg/kg ou 1000 mg/kg.

[00243] Em algumas modalidades, uma dose terapeuticamente eficaz é de aproximadamente 50-1.000 mg/kg, aproximadamente 100-1.000 mg/kg, aproximadamente 150-1.000 mg/kg, aproximadamente 200-1.000 mg/kg, aproximadamente 250-1.000 mg/kg, aproximadamente 300-1.000 mg/kg, aproximadamente 350-1.000 mg/kg, aproximadamente 400-1.000 mg/kg, aproximadamente 450-1.000 mg/kg, aproximadamente 500-1.000 mg/kg, aproximadamente 550-1.000 mg/kg, aproximadamente 600- 1.000 mg/kg, aproximadamente 650-1.000 mg/kg, aproximadamente 700-1.000 mg/kg, aproximadamente 750-1.000 mg/kg, aproximadamente 800-1.000 mg/kg, aproximada-

mente 850-1.000 mg/kg, aproximadamente 900-1.000 mg/kg, aproximadamente 950-1.000 mg/kg, aproximadamente 50-950 mg/kg, aproximadamente 50-900 mg/kg, aproximadamente 50-850 mg/kg, aproximadamente 50-800 mg/kg, aproximadamente 50-750 mg/kg , aproximadamente 50-700 mg/kg, aproximadamente 50-650 mg/kg, aproximadamente 50-600 mg/kg, aproximadamente 50-550 mg/kg, aproximadamente 50-500 mg/kg, aproximadamente 50-450 mg/kg, aproximadamente 50-400 mg/kg, aproximadamente 50-35 0 mg/kg, aproximadamente 50-300 mg/kg, aproximadamente 50-250 mg/kg, aproximadamente 50-200 mg/kg, aproximadamente 50-150 mg/kg ou aproximadamente 50-100 mg/kg.

[00244] Em algumas modalidades, a administração compreende um bolus inicial ou dose de carga, seguida por pelo menos uma dose de manutenção. Em algumas modalidades, o bolus inicial ou dose de carga é maior do que pelo menos uma dose de manutenção. Em algumas modalidades, o bolus inicial ou dose de carga é pelo menos uma vez, duas vezes, três vezes, quatro vezes ou cinco vezes maior em dosagem do que a dosagem de pelo menos uma dose de manutenção. Em algumas modalidades, o bolus inicial ou dose de carga é duas vezes maior em dosagem do que a dosagem de pelo menos uma dose de manutenção. Por exemplo, em algumas modalidades, o bolus inicial ou dose de carga é de 720 mg e a dose de manutenção é de 360 mg.

[00245] Em algumas modalidades, uma dose de manutenção é administrada após a administração da dose de carga. Em algumas modalidades, uma dose fixa é usada como um bolus inicial ou dose de carga e/ou dose de manutenção. Em algumas modalidades, uma dose fixa adequada é fornecida em uma seringa de injeção única. Uma dose fixa adequada pode ser administrada (por exemplo, por via subcutânea ou intravenosa) em uma única injeção ou por múltiplas injeções. Em algumas modalidades, uma dose fixa adequada é de cerca de 10 mg a

800 mg. Por conseguinte, em algumas modalidades, uma dose fixa adequada é igual ou superior a cerca de 10 mg, 20 mg, 30 mg, 40 mg, 50 mg, 55 mg, 60 mg, 65 mg, 70 mg, 75 mg, 80 mg, 85 mg, 90 mg, 95 mg, 100 mg, 105 mg, 110 mg, 115 mg, 120 mg, 125 mg, 130 mg, 135 mg, 140 mg, 140 mg, 150 mg, 155 mg, 160 mg, 165 mg, 170 mg, 175 mg, 180 mg, 185 mg, 190 mg, 195 mg, 200 mg, 205 mg, 210 mg, 215 mg, 220 mg, 225 mg, 230 mg, 235 mg, 240 mg, 245 mg, 250 mg, 255 mg, 260 mg, 265 mg, 270 mg, 275 mg, 280 mg , 285 mg, 290 mg, 295 mg, 300 mg, 305 mg, 310 mg, 315 mg, 320 mg, 325 mg, 330 mg, 335 mg, 340 mg, 345 mg, 350 mg, 355 mg, 360 mg, 365 mg, 370 mg, 375 mg, 380 mg, 385, 390 mg, 395 mg, 400 mg, 405 mg, 410 mg, 415, 420 mg, 425 mg, 430 mg, 435 mg, 440 mg, 445 mg, 450 mg , 455 mg, 460 mg, 465 mg, 470 mg, 475 mg, 480 mg, 485 mg, 490 mg, 495 mg, 500 mg, 505 mg, 510 mg, 515 mg, 520 mg, 525 mg, 530 mg, 535 mg, 540 mg, 545 mg, 550 mg, 555 mg, 560 mg, 565 mg, 570 mg, 575 mg, 580 mg, 585 mg, 590 mg, 595 mg, 600 mg, 605 mg, 610 mg, 615 mg, 620 mg, 625 mg, 630 mg, 635 mg, 640 mg, 645 mg, 650 mg, 655 mg, 660 mg, 665 mg, 670 mg, 675 mg, 680 mg, 685 mg, 690 mg, 695, 700 mg, 705 mg, 710 mg, 715 mg, 720 mg, 725 mg, 730 mg, 735 mg, 740 mg, 745 mg, 750 mg, 755 mg, 760 mg, 765 mg, 770 mg, 775 mg, 780 mg, 785 mg, 790 mg, 795 ou 800 mg. Em algumas modalidades, uma dose fixa adequada varia de 50-800 mg, 50-700 mg, 50-600 mg, 50-500 mg, 100-800 mg, 100-700 mg, 100-600 mg, 100-500 mg, 100-500 mg, 100-400 mg, 150-400 mg, 200-400 mg, 250-400 mg, 300-350 mg, 320-400 mg ou 350-400 mg. Em algumas modalidades, uma dose de carga é de cerca de 700 mg, 705 mg, 710 mg, 715 mg, 720 mg, 725 mg, 730 mg, 735 mg, 740 mg, 745 mg, 750 mg, 755 mg, 760 mg, 765 mg , 770 mg, 775 mg, 780 mg, 785 mg, 790 mg, 795 mg ou 800. Em algumas modalidades, uma dose fixa em bolus inicial adequada é de 720 mg. Em algumas modalidades, uma dose de manutenção é de cerca de

300 mg, 305 mg, 310 mg, 315 mg, 320 mg, 325 mg, 330 mg, 335 mg, 340 mg, 345 mg, 350 mg, 355 mg, 360 mg, 365 mg , 370 mg, 375 mg, 380 mg, 380 mg, 390 mg, 395 mg ou 400 mg. Em algumas modalidades, uma dose fixa de manutenção adequada é 360 mg. Em algumas modalidades, a dose fixa é de 720 mg de dose em bolus inicial e é de 360 mg de dose de manutenção. Em algumas modalidades, é administrada uma carga inicial ou dose em bolus de cerca de 720 mg. Em algumas modalidades, a dose terapeuticamente eficaz compreende um bolus inicial ou dose de carga de cerca de 720 mg, seguida por pelo menos uma dose de manutenção de cerca de 360 mg.

[00246] Em algumas modalidades, uma dose com base no peso é usada como um bolus inicial ou dose de carga e/ou dose de manutenção. Em algumas modalidades, a dose é fornecida em uma seringa de injeção única. A dose pode ser administrada (por exemplo, por via subcutânea ou intravenosa) em uma única injeção ou por múltiplas injeções. Em algumas modalidades, uma dose de carga é de cerca de 4 mg/kg, 5 mg/kg, 6 mg/kg, 7 mg/kg, 8 mg/kg, 9 mg/kg, 10 mg/kg, 11 mg/kg, 12 mg/kg, 13 mg/kg, 14 mg/kg, 15 mg/kg, 16 mg/kg, 17 mg/kg, 18 mg/kg, 19 mg/kg, 20 mg/kg, 21 mg/kg, 22 mg/kg, 23 mg/kg, 24 mg/kg ou 25 mg/kg. Em algumas modalidades, uma dose de carga é de cerca de 5 mg/kg e 25 mg/kg e uma dose de manutenção é de cerca de 2,5 mg/kg a 7,5 mg/kg. Em algumas modalidades, a dose de manutenção é de cerca de 2,0 mg/kg, 2,5 mg/kg, 3,0 mg/kg, 3,5 mg/kg, 4,0 mg/kg, 4,5 mg/kg, 5,0 mg/kg, 5,5 mg/kg, 6,0 mg/kg, 6,0 mg/kg, 6,5 mg/kg, 7,0 mg/kg ou 7,5 mg/kg. Em algumas modalidades, é administrada uma carga inicial ou dose em bolus de cerca de 10 mg/kg. Em algumas modalidades, a dose terapeuticamente eficaz compreende uma dose inicial em bolus de cerca de 10 mg/kg, seguida por pelo menos uma dose de manutenção de cerca de 5 mg/kg. Um intervalo de administração de um anticorpo anti-OSMRß no tratamento

de CIP, CIU, CSU, CA, PPs, LSC, LP, MA ou BP em um indivíduo pode ocorrer em várias durações. Em algumas modalidades da invenção, o intervalo de administração é diário. Em algumas modalidades, o intervalo de administração é em dias alternados. Em algumas modalidades, o intervalo de administração é várias vezes por semana. Em algumas modalidades, o intervalo de administração é uma vez por semana. Em algumas modalidades, o intervalo de administração é uma vez a cada duas semanas. Em algumas modalidades, o intervalo de administração é uma vez a cada três semanas. Em algumas modalidades, o intervalo de administração é uma vez a cada quatro semanas. Em algumas modalidades, o intervalo de administração é uma vez a cada cinco semanas.

[00247] Um período de tratamento de CIP, CIU, CSU, CA, PPs, LSC, LP, MA ou BP com um anticorpo anti-OSMRß pode variar em duração. Em algumas modalidades, o período de tratamento é de pelo menos um mês. Em algumas modalidades, o período de tratamento é de pelo menos 4 semanas, ou pelo menos 5 semanas, ou pelo menos 6 semanas, ou pelo menos 7 semanas, ou pelo menos 8 semanas, ou pelo menos 9 semanas, ou pelo menos 10 semanas, ou pelo menos pelo menos 11 semanas ou pelo menos 12 semanas, ou pelo menos 13 semanas, ou pelo menos 15 semanas, ou pelo menos 18 semanas, ou pelo menos 20 semanas, ou pelo menos 22 semanas, ou pelo menos 24 semanas. Em algumas modalidades, o período de tratamento é de pelo menos dois meses. Em algumas modalidades, o período de tratamento é de pelo menos três meses. Em algumas modalidades, o período de tratamento é de pelo menos seis meses. Em algumas modalidades, o período de tratamento é de pelo menos nove meses. Em algumas modalidades, o período de tratamento é de pelo menos um ano. Em algumas modalidades, o período de tratamento é de pelo menos dois anos. Em algumas modalidades, o período de tratamento é

enquanto o indivíduo está em hemodiálise.

[00248] Efeitos adversos relacionados ao tratamento de CIP, CIU, CSU, CA, PPs, LSC, LP, MA ou BP podem incluir edema periférico, nasofaringite, infecções do trato respiratório superior, aumento da creatina fosfoquinase, conjuntivite, blefarite, herpes oral, ceratite, prurido ocular, outra infecção pelo vírus do herpes simples, olho seco, dor, fadiga, artralgia, fratura, dor nas pernas, dor no braço, tontura , prurido dermatite, dor de ouvido e anafalaxia que se apresenta como broncoespasmo, hipotensão, síncope, urticária e/ou angioedema da garganta ou da língua.

[00249] Em algumas modalidades, a administração de um anticorpo anti-OSMRß não resulta em efeitos adversos graves no indivíduo. Em algumas modalidades, a administração de um anticorpo anti-OSMRß não resulta em um ou mais edema periférico, nasofaringite, infecções do trato respiratório superior, aumento da creatina fosfoquinase, conjuntivite, blefarite, herpes oral, ceratite, prurido ocular, outra infecção pelo vírus do herpes simplex, olho seco, dor, fadiga, artralgia, fratura, dor nas pernas, dor no braço, tontura, dermatite de prurido, dor de ouvido e anafalaxia que se apresenta como broncoespasmo, hipotensão, síncope, urticária e/ou angioedema da garganta ou da língua.

[00250] Em algumas modalidades, um anticorpo anti-OSMRβ aqui descrito é usado no tratamento do prurido associado ao prurido idiopático crônico (CIP). Em algumas modalidades, os métodos da invenção são usados para tratar prurido em um indivíduo com CIP. Os estudos aqui apresentados mostram que os níveis de mRNA do OSMRβ são aumentados em indivíduos que têm CIP em comparação com indivíduos que não têm CIP. O método de tratamento de CIP compreende a administração ao indivíduo em necessidade de tratamento de um anticorpo anti-OSMRß em uma dose terapeuticamente eficaz e um intervalo de administração por um período de tratamento suficiente para

melhorar, estabilizar ou reduzir um ou mais sintomas de prurido em relação a um controle. Em algumas modalidades, a etapa de administração compreende a administração subcutânea. Em algumas modalidades, a etapa de administração compreende a administração intravenosa. Em algumas modalidades, a etapa de administração compreende a administração intravenosa seguida por administração subcutânea. Em algumas modalidades, a administração subcutânea é por meio de injeção subcutânea.

[00251] Em algumas modalidades, um anticorpo anti-OSMRβ aqui descrito é usado no tratamento de prurido associado à Urticária Espontânea Crônica (CSU), também conhecida como Urticária Idiopática Crônica (CIU). Em algumas modalidades, os métodos da invenção são usados para tratar prurido em um indivíduo com CSU. Os estudos aqui apresentados mostram que os níveis de mRNA e de expressão de proteína de OSMRβ estão aumentados em indivíduos que têm CSU em comparação com indivíduos que não têm CSU. O método de tratamento de CSU compreende administrar ao indivíduo em necessidade de tratamento um anticorpo anti-OSMRß em uma dose terapeuticamente eficaz e um intervalo de administração por um período de tratamento suficiente para melhorar, estabilizar ou reduzir um ou mais sintomas de prurido em relação a um controle. O método de tratamento de CSU compreende administrar ao indivíduo em necessidade de tratamento um anticorpo anti-OSMRß em uma dose terapeuticamente eficaz e um intervalo de administração por um período de tratamento suficiente para melhorar, estabilizar ou reduzir a urticária em relação a um controle. Em algumas modalidades, um ou mais sintomas de CSU são avaliados por uma mudança na linha de base em UAS7, incluindo, por exemplo, pontuação de severidade de coceira ou urticária. Em algumas modalidades, a etapa de administração compreende a administração subcutânea. Em algumas modalidades, a etapa de administra-

ção compreende a administração intravenosa. Em algumas modalidades, a etapa de administração compreende a administração intravenosa seguida por administração subcutânea. Em algumas modalidades, a administração subcutânea é por meio de injeção subcutânea.

[00252] Em algumas modalidades, um anticorpo anti-OSMRβ aqui descrito é usado no tratamento de prurido associado à urticária idiopática crônica (CIU). Em algumas modalidades, os métodos da invenção são usados para tratar prurido em um indivíduo com CIU. Os estudos aqui apresentados mostram que os níveis de RNAm de OSMRβ e de expressão de proteína estão aumentados em indivíduos que têm CIU em comparação com indivíduos que não têm CIU. O método de tratamento de CIU compreende a administração ao indivíduo com necessidade de tratamento de um anticorpo anti-OSMRß em uma dose terapeuticamente eficaz e um intervalo de administração por um período de tratamento suficiente para melhorar, estabilizar ou reduzir um ou mais sintomas de prurido em relação a um controle. O método de tratamento de CIU compreende a administração ao indivíduo com necessidade de tratamento de um anticorpo anti-OSMRß em uma dose terapeuticamente eficaz e um intervalo de administração por um período de tratamento suficiente para melhorar, estabilizar ou reduzir a urticária em relação a um controle. Em algumas modalidades, um ou mais sintomas de CIU são avaliados por uma mudança da linha de base em UAS7, incluindo, por exemplo, pontuação de severidade de coceira ou urticária. Em algumas modalidades, a etapa de administração compreende a administração subcutânea. Em algumas modalidades, a etapa de administração compreende a administração intravenosa. Em algumas modalidades, a etapa de administração compreende a administração intravenosa seguida por administração subcutânea. Em algumas modalidades, a administração subcutânea é por meio de injeção subcutânea.

[00253] Em algumas modalidades, um anticorpo anti-OSMRβ aqui descrito é usado no tratamento de prurido associado à amiloidose cutânea (CA). Em algumas modalidades, os métodos da invenção são usados para tratar prurido em um indivíduo com CA. O método de CA compreende administrar ao indivíduo em necessidade de tratamento um anticorpo anti-OSMRß em uma dose terapeuticamente eficaz e um intervalo de administração por um período de tratamento suficiente para melhorar, estabilizar ou reduzir um ou mais sintomas de prurido em relação a um controle. Em algumas modalidades, a etapa de administração compreende a administração subcutânea. Em algumas modalidades, a etapa de administração compreende a administração intravenosa. Em algumas modalidades, a etapa de administração compreende a administração intravenosa seguida por administração subcutânea. Em algumas modalidades, a administração subcutânea é por meio de injeção subcutânea.

[00254] Em algumas modalidades, um anticorpo anti-OSMRβ aqui descrito é usado no tratamento de prurido associado a Lichen Simplex Chronicus (LSC). Em algumas modalidades, os métodos da invenção são usados para tratar prurido em um indivíduo com LSC. Os estudos aqui apresentados mostram que os níveis de expressão de mRNA de OSMRβ estão aumentados em indivíduos que têm LSC em comparação com indivíduos que não têm LSC. O método de tratamento de LSC compreende a administração ao indivíduo em necessidade de tratamento de um anticorpo anti-OSMRß em uma dose terapeuticamente eficaz e um intervalo de administração por um período de tratamento suficiente para melhorar, estabilizar ou reduzir um ou mais sintomas de prurido em relação a um controle. Em algumas modalidades, a etapa de administração compreende a administração subcutânea. Em algumas modalidades, a etapa de administração compreende a administração intravenosa. Em algumas modalidades, a etapa de

administração compreende a administração intravenosa seguida por administração subcutânea. Em algumas modalidades, a administração subcutânea é por meio de injeção subcutânea.

[00255] Em algumas modalidades, um anticorpo anti-OSMRβ aqui descrito é usado no tratamento de prurido associado a Psoríase em Placas (PPs). Em algumas modalidades, os métodos da invenção são usados para tratar prurido em um indivíduo com PPs. O método de PPs compreende administrar ao indivíduo em necessidade de tratamento um anticorpo anti-OSMRß em uma dose terapeuticamente eficaz e um intervalo de administração por um período de tratamento suficiente para melhorar, estabilizar ou reduzir um ou mais sintomas de prurido em relação a um controle. Em algumas modalidades, a etapa de administração compreende a administração subcutânea. Em algumas modalidades, a etapa de administração compreende a administração intravenosa. Em algumas modalidades, a etapa de administração compreende a administração intravenosa seguida por administração subcutânea. Em algumas modalidades, a administração subcutânea é por meio de injeção subcutânea

[00256] Em algumas modalidades, um anticorpo anti-OSMRβ aqui descrito é usado no tratamento de prurido associado a Lichen Planus (LP). Em algumas modalidades, os métodos da invenção são usados para tratar prurido em um indivíduo com LP. Os estudos apresentados aqui mostram que os níveis de expressão de mRNA de OSMRβ estão aumentados em indivíduos que têm LP em comparação com indivíduos que não têm LP. O método de tratamento de LP compreende administrar ao indivíduo em necessidade de tratamento um anticorpo anti-OSMRß em uma dose terapeuticamente eficaz e um intervalo de administração por um período de tratamento suficiente para melhorar, estabilizar ou reduzir um ou mais sintomas de prurido em relação a um controle. Em algumas modalidades, a etapa de administração compre-

ende a administração subcutânea. Em algumas modalidades, a etapa de administração compreende a administração intravenosa. Em algumas modalidades, a etapa de administração compreende a administração intravenosa seguida por administração subcutânea. Em algumas modalidades, a administração subcutânea é por meio de injeção subcutânea.

[00257] Em algumas modalidades, um anticorpo anti-OSMRβ aqui descrito é usado no tratamento de prurido associado a Ictiose Inflamatória (II). Em algumas modalidades, os métodos da invenção são usados para tratar prurido em um indivíduo com II. O método de tratamento II compreende a administração ao indivíduo com necessidade de tratamento de um anticorpo anti-OSMRß em uma dose terapeuticamente eficaz e um intervalo de administração por um período de tratamento suficiente para melhorar, estabilizar ou reduzir um ou mais sintomas de prurido em relação a um controle. Em algumas modalidades, a etapa de administração compreende a administração subcutânea. Em algumas modalidades, a etapa de administração compreende a administração intravenosa. Em algumas modalidades, a etapa de administração compreende a administração intravenosa seguida por administração subcutânea. Em algumas modalidades, a administração subcutânea é por meio de injeção subcutânea.

[00258] Em algumas modalidades, um anticorpo anti-OSMRβ aqui descrito é usado no tratamento de prurido associado à mastocitose (MA). Em algumas modalidades, os métodos da invenção são usados para tratar prurido em um indivíduo com MA. O método de tratamento de MA compreende a administração ao indivíduo em necessidade de tratamento de um anticorpo anti-OSMRß em uma dose terapeuticamente eficaz e um intervalo de administração por um período de tratamento suficiente para melhorar, estabilizar ou reduzir um ou mais sintomas de prurido em relação a um controle. Em algumas modalida-

des, a etapa de administração compreende a administração subcutânea. Em algumas modalidades, a etapa de administração compreende a administração intravenosa. Em algumas modalidades, a etapa de administração compreende a administração intravenosa seguida por administração subcutânea. Em algumas modalidades, a administração subcutânea é por meio de injeção subcutânea.

[00259] Em algumas modalidades, um anticorpo anti-OSMRβ aqui descrito é usado no tratamento de prurido associado ao penfigóide bolhoso (BP). Em algumas modalidades, os métodos da invenção são usados para tratar prurido em um indivíduo com BP. O método de tratamento da BP compreende a administração ao indivíduo em necessidade de tratamento de um anticorpo anti-OSMRß em uma dose terapeuticamente eficaz e um intervalo de administração por um período de tratamento suficiente para melhorar, estabilizar ou reduzir um ou mais sintomas de prurido em relação a um controle. Em algumas modalidades, a etapa de administração compreende a administração subcutânea. Em algumas modalidades, a etapa de administração compreende a administração intravenosa. Em algumas modalidades, a etapa de administração compreende a administração intravenosa seguida por administração subcutânea. Em algumas modalidades, a administração subcutânea é por meio de injeção subcutânea.

[00260] Em algumas modalidades, um anticorpo anti-OSMRβ aqui descrito é usado no tratamento de uma doença inflamatória mediada por T_H2. Oncostatina M (OSM), um membro da família de citocinas gp130, está envolvida em inflamação de T_H2, integridade epidérmica e fibrose. Em algumas modalidades, a sinalização OSM é independente de IL-31. O anticorpo pode inibir as vias mediadas por OSM onde OSM interage com outras vias de sinalização, por exemplo, via mediada por IL-4, via mediada por IL-6, via mediada por IL-8, via mediada por IL-13 e outras. Em algumas modalidades, o anticorpo anti-OSMRβ

aqui descrito é usado em combinação com inibidores de um ou mais membros de sinalização das vias inflamatórias mediadas por T_H2.

[00261] Uma dose eficaz, intervalo de administração ou período de tratamento para as modalidades acima são conforme divulgado em outro lugar no pedido.

[00262] Em algumas modalidades, um indivíduo que tem CIP, CIU, CSU, CA, PPs, LSC, LP, MA ou BP tem níveis elevados de uma ou mais citocinas associadas à via de sinalização de OSMRβ em comparação com um indivíduo saudável. Por conseguinte, em algumas modalidades, o indivíduo tem níveis elevados de um ou mais de IL-31, OSM, IL-31Rαe OSMRβ em comparação com um indivíduo saudável. Em algumas modalidades, o indivíduo tem níveis elevados de um ou mais de IL-31 em comparação com um indivíduo saudável. Em algumas modalidades, o indivíduo tem níveis elevados de um ou mais de OSM em comparação com um indivíduo saudável. Em algumas modalidades, o indivíduo tem níveis elevados de um ou mais de IL-31Rα em comparação com um indivíduo saudável. Em algumas modalidades, o indivíduo tem níveis elevados de um ou mais de OSMRβ em comparação com um indivíduo saudável.

[00263] Em algumas modalidades, tratar um indivíduo que tem CIP, CIU, CSU, CA, PPs, LSC, LP, MA ou BP resulta em uma diminuição ou estabilização dos níveis de MCP-1/CCL2 no indivíduo. Por conseguinte, em algumas modalidades, o tratamento do indivíduo resulta em uma diminuição dos níveis de MCP-1 em comparação com o estado de doença. Em algumas modalidades, o tratamento do indivíduo resulta na estabilização dos níveis de MCP-1. Por "estabilização" entende-se que os níveis de MCP-1 permanecem aproximadamente os mesmos e não aumentam ou diminuem. Em algumas modalidades, o tratamento do indivíduo resulta em níveis reduzidos de MCP-1 em linfócitos e/ou células endoteliais.

[00264] Em algumas modalidades, o indivíduo que tem CIP, CIU, CSU, CA, PPs, LSC, LP, MA ou BP tem pontuações WI-NRS de cerca de 4, cerca de 5, cerca de 6, cerca de 7, cerca de 8 ou superior. Por conseguinte, em algumas modalidades, o indivíduo com necessidade de tratamento tem pontuação WI-NRS de cerca de 4. Em algumas modalidades, o indivíduo com necessidade de tratamento tem pontuação WI-NRS de cerca de 5. Em algumas modalidades, o indivíduo com necessidade de tratamento tem pontuação WI-NRS de cerca de 6. Em algumas modalidades, o indivíduo com necessidade de tratamento tem pontuação WI-NRS de cerca de 7. Em algumas modalidades, o indivíduo com necessidade de tratamento tem pontuação WI-NRS de cerca de 8. Em algumas modalidades, o indivíduo com necessidade de tratamento tem pontuação WI-NRS de mais de 8.

[00265] Em algumas modalidades, um indivíduo que tem CIP, CIU, CSU, CA, PPs, LSC, LP, MA ou BP é selecionado para tratamento que tem níveis de MCP-1/CCL2 maiores do que os encontrados em um indivíduo saudável. Em algumas modalidades, o indivíduo selecionado para o tratamento não tem níveis elevados de MCP-1/CCL2 em comparação com um indivíduo saudável. Em algumas modalidades, o nível de expressão de IL-31 é elevado no indivíduo em relação a um controle. Em algumas modalidades, o nível de expressão de IL-31 não é elevado no indivíduo em relação a um controle. Em algumas modalidades, o nível de expressão de IL-31 em uma porção da pele do indivíduo afetada por uma doença ou condição pruriginosa é aproximadamente o mesmo que o nível de expressão de IL-31 em (i) uma porção da pele do indivíduo que não é afetada pelo prurido doença ou condição, ou (ii) uma parte da pele normal de um indivíduo saudável, que não foi diagnosticado com uma doença ou condição pruriginosa. Em algumas modalidades, o nível de expressão de IL-31Rα é elevado no indivíduo em relação a um controle. Em algumas modalidades, o nível

de expressão de OSM é elevado no indivíduo em relação a um controle. Em algumas modalidades, o nível de expressão de OSMRβ é elevado no indivíduo em relação a um controle. Em algumas modalidades, o nível de expressão de OSMRβ não é elevado no indivíduo em relação a um controle. Em algumas modalidades, o nível de expressão de OSMRβ em uma porção da pele do indivíduo afetada por uma doença ou condição pruriginosa é aproximadamente o mesmo que o nível de expressão de OSMRβ em (i) uma porção da pele do indivíduo que não é afetada pela doença ou condição pruriginosa, ou (ii) uma porção da pele normal de um indivíduo saudável, que não foi diagnosticado com uma doença ou condição pruriginosa.

Anticorpos receptores de Anti-oncostatina M (OSMR)

[00266] Em algumas modalidades, composições e métodos inventivos fornecidos pela presente invenção são usados para distribuir um anticorpo anti-OSMRβ a um indivíduo em necessidade. Em certas modalidades da invenção, os anticorpos anti-OSMRß são anticorpos monoclonais totalmente humanos que inibem especificamente a ativação induzida por IL-31 e oncostatina M (OSM) do receptor IL-31 e receptor OSM tipo II, respectivamente, por meio da ligação a OSMRβ, a subunidade comum a ambos os receptores. Em certas modalidades, o anticorpo é composto por duas cadeias leves e duas cadeias pesadas. Em algumas modalidades, a cadeia leve contém uma região constante lambda. As regiões constantes da cadeia pesada contêm os domínios CH1, dobradiça e CH2 de um anticorpo IgG4 de imunoglobulina humana fundido ao domínio CH3 de um anticorpo IgG1 humano. Em outras modalidades, a cadeia pesada do anticorpo anti-OSMRß contém uma modificação S228P para melhorar a estabilidade e uma modificação N297Q para remover um sítio de glicosilação ligado a N.

Sequência de Aminoácidos de Cadeia Pesada Anti-OSMRß

QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYEINWVRQATGQGLE
WMGWMNPNSGYTGYAQKFQGRVTMTRDTSISTAYMEMSSLRSEDT
AVYYCARDIVAANTDYYFYYGMDVWGQGTTVTVSSASTKGPSVFPL
APCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQ
SSGLYSLSSVVTVPSSSLGTKTYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPP
CPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPE
VQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFQSTYRVVSVLTVLHQDWLNGK
EYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSL
TCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTV
DKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG (SEQ ID NO: 1)

Sequência de aminoácidos de cadeia leve anti-OSMRß

QSVLTQPPSASGTPGQRVTISCSGSNSNIGSNTVNWYHQLPGTAPKL
LIYNINKRPSGVPDRFSGSKSGSSASLAISGLQSEDEADYYCSTWDD
SLDGVVFGGGTKLTVLGQPKAAPSVTLFPPSSEELQANKATLVCLISD
FYPGAVTVAWKADSSPVKAGVETTTPSKQSNNKYAASSYLSLTPEQ
WKSHRSYSCQVTHEGSTVEKTVAPTECS (SEQ ID NO: 2)

Sequência de aminoácidos do domínio variável de cadeia pesada anti-OSMRß

QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYEINWVRQATGQGLE
WMGWMNPNSGYTGYAQKFQGRVTMTRDTSISTAYMEMSSLRSEDT
AVYYCARDIVAANTDYYFYYGMDVWGQGTTVTVSS (SEQ ID NO: 3)

Sequência de aminoácidos do domínio variável de cadeia leve anti-OSMRß

QSVLTQPPSASGTPGQRVTISCSGSNSNIGSNTVNWYHQLPGTAPKL
LIYNINKRPSGVPDRFSGSKSGSSASLAISGLQSEDEADYYCSTWDD
SLDGVVFGGGTKLTVLG (SEQ ID NO: 4)

Sequência de aminoácidos CDR 1 (HCDR1) do domínio variável de cadeia pesada anti-OSMRß

SYEIN (SEQ ID NO: 5)

Sequência de aminoácidos CDR 2 (HCDR2) do domínio variável de cadeia pesada anti-OSMRß

WMGWMNPNSGYTGYAQKFQGR (SEQ ID NO: 6)

Sequência de aminoácidos CDR 3 (HCDR3) do domínio variável de cadeia pesada anti-OSMRß

DIVAANTDYYFYYGMDV (SEQ ID NO: 7)

Sequência de aminoácidos CDR1 (LCDR1) de domínio variável de cadeia leve anti-OSMRß

SGSNSNIGSNTVN (SEQ ID NO: 8)

Sequência de aminoácidos CDR2 (LCDR2) de domínio variável de cadeia leve anti-OSMRß

NINKRPS (SEQ ID NO: 9)

Sequência de aminoácidos CDR3 (LCDR3) do domínio variável de cadeia leve anti-OSMRß

STWDDSLDGVV (SEQ ID NO: 10)

Sequência de aminoácidos do peptídeo de sinal de cadeia pesada anti-OSMRß

MDFGLSLVFLVLILKGVQC (SEQ ID NO: 11)

Sequência de aminoácidos do peptídeo de sinal de cadeia leve anti-OSMRß

MATGSRTSLLLAFGLLCLSWLQEGSA (SEQ ID NO: 12)

Sequência de aminoácidos de cadeia pesada anti-OSMRß - domínios de IgG4 CH1, dobradiça e CH2

ASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALT
SGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTKTYTCNVDHKPSNTKV
DKRVESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTC
VVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFQSTYRVVSVLT
VLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAK (SEQ ID NO: 13)

Sequência de aminoácidos de cadeia pesada anti-OSMRß - Domínio IgG1 CH3

GQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQ
PENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEAL
HNHYTQKSLSLSPG (SEQ ID NO: 14)

Sequência de aminoácidos de cadeia pesada anti-OSMRß - domínio constante

ASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALT
SGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTKTYTCNVDHKPSNTKV
DKRVESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTC
VVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFQSTYRVVSVLT
VLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPS
RDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSD
GSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG
(SEQ ID NO: 15)

Sequência de aminoácidos de cadeia leve anti-OSMRß - Domínio constante IgG Lambda

QPKAAPSVTLFPPSSEELQANKATLVCLISDFYPGAVTVAWKADSSP
VKAGVETTTPSKQSNNKYAASSYLSLTPEQWKSHRSYSCQVTHEGS
TVEKTVAPTECS (SEQ ID NO: 16)

[00267] Em algumas modalidades da invenção, um anticorpo anti-OSMRβ compreende uma região determinante complementar da cadeia leve 1 (LCDR1) definida pela SEQ ID NO: 8, uma região determinante complementar da cadeia leve 2 (LCDR2) definida pela SEQ ID NO: 9 e uma região determinante complementar da cadeia leve 3 (LCDR3) definida por SEQ ID NO: 10; e uma região determinante complementar da cadeia pesada 1 (HCDR1) definida pela SEQ ID NO: 5, uma região determinante complementar da cadeia pesada 2 (HCDR2) definida pela SEQ ID NO: 6 e uma região determinante complementar da cadeia pesada 3 (HCDR3) definido pela SEQ ID NO: 7.

[00268] Em algumas modalidades da invenção, um anticorpo anti-OSMRβ compreende sequências de aminoácidos de CDR com pelo

menos 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ou mais identidade com uma ou mais das SEQ ID NO: 8, SEQ ID NO: 9, SEQ ID NO: 10, SEQ ID NO: 5, SEQ ID NO: 6 e SEQ ID NO: 7.

[00269] Em algumas modalidades da invenção, um anticorpo anti-OSMRβ compreende um domínio variável de cadeia leve tendo uma sequência de aminoácidos pelo menos 90% idêntica à SEQ ID NO: 4 e um domínio variável de cadeia pesada tendo uma sequência de aminoácidos pelo menos 90% idêntica à SEQ ID NO: 3. Em algumas modalidades da invenção, um anticorpo anti-OSMRβ tem uma sequência de aminoácidos de domínio variável de cadeia leve com pelo menos 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94 %, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ou mais identidade com SEQ ID NO: 4 e uma sequência de aminoácidos de domínio variável de cadeia pesada com pelo menos 50%, 55%, 60%, 65%, 70 %, 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ou mais identidade com SEQ ID NO: 3. Em algumas modalidades da invenção, um β anticorpo anti-OSMR compreende um domínio variável de cadeia leve que tem a sequência de aminoácidos estabelecida na SEQ ID NO: 4 e um domínio variável de cadeia pesada que tem a sequência de aminoácidos estabelecida na SEQ ID NO: 3.

[00270] Em algumas modalidades da invenção, um anticorpo anti-OSMRβ compreende uma cadeia leve tendo uma sequência de aminoácidos pelo menos 90% idêntica à SEQ ID NO: 2 e uma cadeia pesada tendo uma sequência de aminoácidos pelo menos 90% idêntica à SEQ ID NO: 1. Em algumas modalidades da invenção, um anticorpo anti-OSMRβ tem uma sequência de aminoácidos de cadeia leve com pelo menos 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ou mais identidade com SEQ ID NO: 2 e uma sequência de aminoácidos de cadeia pesada

com pelo menos 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75% , 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ou mais identidade com SEQ ID NO: 1. Em algumas modalidades da invenção, um anticorpo anti-OSMRβ compreende uma cadeia leve que possui a sequência de aminoácidos estabelecida na SEQ ID NO: 2 e uma cadeia pesada que possui a sequência de aminoácidos estabelecida na SEQ ID NO: 1.

[00271] Em algumas modalidades da invenção, uma região constante da cadeia pesada de um anticorpo anti-OSMRβ compreende domínios CH1, dobradiça e CH2 derivados de um anticorpo IgG4 fundido a um domínio CH3 derivado de um anticorpo IgG1. Em algumas modalidades, os domínios CH1, dobradiça e CH2 derivados de um anticorpo IgG4 compreendem SEQ ID NO: 13. Em algumas modalidades, o domínio CH3 derivado de um anticorpo IgG1 compreende a SEQ ID NO: 14. Em algumas modalidades, a região constante da cadeia pesada de um anticorpo anti-OSMRβ de acordo com a presente invenção compreende uma sequência de aminoácidos com pelo menos 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ou mais identidade com a SEQ ID NO: 13. Em algumas modalidades, a região constante da cadeia pesada de um anticorpo anti-OSMRβ de acordo com a presente invenção compreende uma sequência de aminoácidos com pelo menos 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ou mais identidade com a SEQ ID NO: 14. Em algumas modalidades, a região constante da cadeia pesada de um anticorpo anti-OSMRβ de acordo com a presente invenção compreende uma sequência de aminoácidos com pelo menos 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ou mais identidade com a SEQ ID NO: 15. Em algumas modalidades, um anticorpo anti-OSMRβ de acordo com a presen-

te invenção compreende um domínio constante lambda derivado de um anticorpo IgG. Em algumas modalidades, o domínio constante lambda derivado de uma IgG compreende SEQ ID NO: 16. Em algumas modalidades, um anticorpo anti-OSMRβ de acordo com a presente invenção compreende uma sequência de aminoácidos com pelo menos 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ou mais identidade com a SEQ ID NO: 16.

REFERÊNCIAS

Bilsborough J, Leung DY, Maurer M, Howell M, Boguniewicz M, Yao L, Storey H, LeCiel C, Harder B, Gross JA.IL-31 is associated with cutaneous lymphocyte antigen-positive skin homing T cells in patients with atopic dermatitis. J Allergy Clin Immunol. 2006 Feb;117(2):418-25.

Boguniewicz M, Leung DY. Atopic dermatitis: a disease of altered skin barrier and immune dysregulation. Immunol Rev. 2011;242:233-46.

Boniface K, Diveu C, Morel F, Pedretti N, Froger J, Ravon E, et al. Oncostatin M secreted by skin infiltrating T lymphocytes is a potent keratinocyte activator involved in skin inflammation. J Immunol. 2007;178(7):4615-22.

Botelho FM, Rangel-Moreno J, Fritz D, Randall TD, Xing Z, and Richards CD. Pulmonary expression of oncostatin M (OSM) promotes inducible BALT formation independently of IL-6, despite a role for IL-6 in OSM-driven pulmonary inflammation. J Immunol. 2013;191(3):1453-64.

Brandt EB, Sivaprasad U. Th2 cytokines and atopic dermatitis. J Clin Cell Immunol 2011;2:110.

Dillon SR, Sprecher C, Hammond A, Bilsborough J, Rosenfeld-Franklin M, Presnell SR, et al. Interleukin 31, a cytokine produced

by activated T cells, induces dermatitis in mice. Nat Immunol. 2004;5(7):752-60.

Edukulla R, Singh B, Jegga AG, Sontake V, Dillon SR, and Madala SK. Th2 Cytokines Augment IL-31/IL-31RA Interactions via STAT6-dependent IL-31RA Expression. J Biol Chem. 2015;290(21):13510-20.

Ezzat MH, Hasan ZE, Shaheen KY. Serum measurement of interleukin-31 (IL-31) in paediatric atopic dermatitis: elevated levels correlate with severity scoring. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2011 Mar;25(3):334-9.

Fritz DK, Kerr C, Botelho F, Stampfli M, and Richards CD. Oncostatin M (OSM) primes IL-13- and IL-4-induced eotaxin responses in fibroblasts: regulation of the type-II IL-4 receptor chains IL-4Ralpha and IL-13Ralpha1. Exp Cell Res. 2009;315(20):3486-99.

Fritz DK, Kerr C, Fattouh R, Llop-Guevara A, Khan WI, Jordana M, et al. A mouse model of airway disease: oncostatin M-induced pulmonary eosinophilia, goblet cell hyperplasia, and airway hyperresponsiveness are STAT6 dependent, and interstitial pulmonary fibrosis is STAT6 independent. J Immunol. 2011;186(2):1107-18.

Fritz DK, Kerr C, Tong L, Smyth D, and Richards CD. Oncostatin-M up-regulates VCAM-1 and synergizes with IL-4 in eotaxin expression: involvement of STAT6. J Immunol. 2006;176(7):4352-60.

Gittler JK, Shemer A, Suárez-Fariñas M, et al. Progressive activation of T(H)2/T(H)22 cytokines and selective epidermal proteins characterizes acute and chronic atopic dermatitis. J Allergy Clin Immunol. 2012; 30:1344-54.

Heise R, Neis MM, Marquardt Y, Joussen S, Heinrich PC, Merk HF, et al. IL-31 receptor alpha expression in epidermal keratinocytes is modulated by cell differentiation and interferon gamma. J Invest Dermatol. 2009;129(1):240-3.

Ip WK, Wong CK, Li ML, Li PW, Cheung PF, Lam CW. Interleukin-31 induces cytokine and chemokine production from human bronchial epithelial cells through activation of mitogen-activated protein kinase signaling pathways: implications for the allergic response. Immunology. 2007 Dec;122(4):532-41.

Kanda N, Watanabe S. Increased serum human β-defensin-2 levels in atopic dermatitis: relationship to IL-22 and oncostatin M. Immunobiology. 2012 Apr;217(4):436-45. Epub 2011 Oct 23.

Kasraie S, Niebuhr M, Baumert K, Werfel T. Functional effects of interleukin 31 in human primary keratinocytes. Allergy. 2011 Jul;66(7):845-52.

Ko MJ, Peng YS, Chen HY, Hsu SP, Pai MF, Yang JY, et al. Interleukin-31 is associated with uremic pruritus in patients receiving hemodialysis. J Am Acad Dermatol. 2014 Dec;71(6):1151-1159.

Liu W, Luo R, Chen Y, Sun C, Wang J, Zhou L, et al. Interleukin-31 promotes helper T cell type-2 inflammation in children with allergic rhinitis. Pediatr Res. 2015 Jan;77(1-1):20-8.

Makhlough A. Topical capsaicin therapy for uremic pruritus in patients on hemodialysis. Iran J Kidney Dis. 2010 Apr;4(2):137-40.

Mozaffarian A, Brewer AW, Trueblood ES, Luzina IG, Todd NW, Atamas SP, et al. Mechanisms of oncostatin M-induced pulmonary inflammation and fibrosis. J Immunol. 2008 Nov 15;181(10):7243-53.

Nemoto O, Furue M, Nakagawa H, Shiramoto M, Hanada R, Matsuki S, et al. The first trial of CIM331, a humanized antihuman interleukin-31 receptor A antibody, in healthy volunteers and patients with atopic dermatitis to evaluate safety, tolerability and pharmacokinetics of a single dose in a randomized, double-blind, placebo-controlled study. Br J Dermatol. 2016 Feb;174(2):296-304. Epub 2015 Dec 19.

Niebuhr M, Mamerow D, Heratizadeh A, Satzger I, and Wer-

fel T. Staphylococcal alpha-toxin induces a higher T cell proliferation and interleukin-31 in atopic dermatitis. Int Arch Allergy Immunol. 2011;156(4):412-5.

Nobbe S, Dziunycz P, Muhleisen B, Bilsborough J, Dillon SR, French LE, et al. IL-31 expression by inflammatory cells is preferentially elevated in atopic dermatitis. Acta Derm Venereol. 2012;92(1):24-8.

Pisoni RL, Wikström B, Elder SJ, Akizawa T, Asano Y, Keen ML, et al. Pruritus in haemodialysis patients: International results from the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS). Nephrol Dial Transplant. 2006 Dec;21(12):3495-505.

Raap U, Wichmann K, Bruder M, Ständer S, Wedi B, Kapp A, et al. Correlation of IL-31 serum levels with severity of atopic dermatitis. J Allergy Clin Immunol. 2008 Aug;122(2):421-3.

Rabeony H, Petit-Paris I, Garnier J, Barrault C, Pedretti N, Guilloteau K, et al. Inhibition of keratinocyte differentiation by the synergistic effect of IL-17A, IL-22, IL-1alpha, TNFalpha and oncostatin M. PLoS One. 2014;9(7):e101937.

Richards CD. The enigmatic cytokine oncostatin m and roles in disease. ISRN Inflamm. 2013;2013:512103.

Ring J, Alomar A, Bieber T, Deleuran M, Fink-Wagner A, Gelmetti C, et al. Guidelines for treatment of atopic eczema (atopic dermatitis) part I. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2012;26:1045-60.

Ruzicka T, Hanifin J, Furue M, Pulka G, Mlynarczyk I, Wollenberg A, Galus R, Etoh T, Mihara R, Yoshida H, Stewart J, Kabashima K. Anti-Interleukin-31 Receptor A Antibody for Atopic Dermatitis. N Engl J Med 2017;376(9):826-835.

Sidbury R, Davis DM, Cohen DE, Cordoro KM, Berger TG, Bergman JN, et al. Guidelines of care for the management of atopic dermatitis: section 3. Management and treatment with phototherapy

and systemic agents. J Am Acad Dermatol. 2014;71:327-49.

Silverberg JI, Hanifin JM. Adult eczema prevalence and associations with asthma and other health and demographic factors: a US population-based study. J Allergy Clin Immunol 2013;132:1132–38.

Sonkoly E, Muller A, Lauerma AI, Pivarcsi A, Soto H, Kemeny L, et al. IL-31: a new link between T cells and pruritus in atopic skin inflammation. J Allergy Clin Immunol. 2006 Feb;117(2):411-7.

Stott B, Lavender P, Lehmann S, Pennino D, Durham S, and Schmidt-Weber CB. Human IL-31 is induced by IL-4 and promotes TH2-driven inflammation. J Allergy Clin Immunol. 2013;132(2):446-54 e5.

EXEMPLOS

[00272] Embora certos métodos da presente invenção tenham sido descritos com especificidade de acordo com certas modalidades, os seguintes exemplos servem apenas para ilustrar os métodos da invenção e não se destinam a limitar os mesmos.

Exemplo 1: Efeito do Anticorpo anti-OSMRβ em Macacos Cynomolgus

[00273] O estudo neste exemplo foi projetado para avaliar a farmacocinética de dose única e a eficácia de um anticorpo anti-OSMRβ, após administração intravenosa (IV) em macacos cynomolgus machos. Um estudo anterior foi realizado para determinar o nível de dose de IL-31 humana que produziu a resposta à coceira mais consistente e robusta em macacos cynomolgus machos após administração intradérmica. O nível de dose selecionado foi de 3 µg/kg de IL-31 humana, que é uma citocina de IL-31 de nível suprafisiológico.

Design experimental

Seleção de Animais

[00274] Macacos cynomolgus machos foram selecionados do estoque SNBL USA. Os animais selecionados foram examinados pela equipe veterinária. Além disso, avaliações de comportamento foram

realizadas antes do início do estudo para excluir animais que pudessem ser tratadores excessivos ou animais com doenças de pele pré-existentes ou alopecia. Apenas os animais que atenderam aos critérios de saúde da instalação e que foram considerados saudáveis foram aprovados por um veterinário para uso no estudo.

Período de Aclimatação

[00275] Os animais previamente colocados em quarentena foram aclimatados à sala de estudo por um mínimo de 14 dias antes do início da dosagem. Os dados da fase de aclimatação foram coletados de todos os animais, incluindo sobressalentes. Durante a aclimatação, cada animal foi monitorado usando o sistema de monitoramento de vídeo Noldus por uma duração de pelo menos 30 minutos, e o número de eventos de coçar ou escovar foi registrado. Os animais que tiveram mais de 40 eventos de coçar/escovar durante os 30 minutos de duração da pré-triagem foram substituídos por sobressalentes disponíveis e removidos do estudo.

Randomização

[00276] Dos animais que atenderam aos critérios especificados acima, um esquema de randomização estratificado incorporando pesos corporais foi usado e realizado durante a aclimatação, para atribuir os animais aos grupos de estudo.

Design de Estudo

[00277] Quatro grupos de tratamento (0, 1, 3 e 10 mg/kg de anticorpo anti-OSMRß) foram comparados. Seis animais foram atribuídos a cada grupo de tratamento. A dose de volume total (mL) foi calculada com base no peso corporal mais recente.

[00278] Todos os animais foram administrados com o desafio de IL-31 humana recombinante (rh) por bolus intradérmico (ID) ou injeção de carga, usando uma agulha reta e seringa na região externa/lateral da coxa. Os locais de injeção foram raspados pelo menos 1 dia antes da

dosagem. Os animais foram tratados com o desafio de rhIL-31 nos Dias -1, 2 (24 horas após a dosagem com anticorpo anti-OSMRβ), 8, 15, 22 e 29 e eles foram doseados com o anticorpo anti-OSMRβ uma vez no Dia 1.

Observações e Exames

[00279] As observações clínicas foram realizadas duas vezes ao dia para cada animal, começando no segundo dia de aclimatação (Dia -13). A primeira observação ocorreu pela manhã, antes da limpeza da sala. A segunda observação não ocorreu antes de quatro horas após a observação da manhã (e não durante o monitoramento de vídeo). Observações clínicas adicionais foram realizadas conforme necessário. Se as observações clínicas de um animal demonstrassem declínio na condição do animal, uma avaliação veterinária era realizada.

[00280] Foram realizadas observações/avaliações clínicas detalhadas dos animais, enquanto em suas gaiolas de procedimento, uma vez durante a aclimatação e uma vez a 5,5 horas (± 10 minutos) após cada administração de desafio de rhIL-31. Os exames incluíram observações dos locais de injeção ID e qualquer irritação ou marcas notáveis de comportamentos de arranhões ou asseio. Todas as anormalidades foram registradas.

[00281] Em cada dia de administração de desafio de rhIL-31, os animais foram monitorados usando o Noldus Media Recorder por pelo menos 1 hora antes da dosagem e por um período de pelo menos 1 hora, começando 30 minutos após a dose. Observações de coçar e/ou auto-asseio (também pode incluir arrancar pelos/pele ou usar os dentes para puxar a pele) foram documentadas durante este período. O local e a duração de cada evento também foram documentados.

[00282] Se as observações de um animal demonstrassem declínio da condição animal, uma avaliação veterinária era realizada.

[00283] Cada animal foi pesado antes do primeiro dia de dosagem

e uma vez por semana durante a fase de dosagem. Pesos corporais adicionais foram tomados se necessário.

Procedimentos de Coleta de Sangue

[00284] O sangue foi coletado de uma veia periférica de animais contidos e conscientes. Sempre que possível, o sangue foi coletado em uma única coleta e, em seguida, dividido de forma adequada. Se possível, amostras de sangue venoso foram coletadas de animais conscientes não programados antes da anestesia e necropsia.

[00285] Amostras de sangue para PK foram coletadas 3 horas após cada dose de desafio de IL-31 nos Dias -1, 2, 8, 15, 22 e 29. Aproximadamente 1 mL de sangue foi coletado para cada amostra. Alíquotas únicas de soro foram obtidas após centrifugação (a 2-8°C), transferidas para criotubos de tamanho apropriado e armazenadas a -60 a -86°C. As amostras foram armazenadas em gelo seco antes do armazenamento.

Resultados

[00286] Como mostrado na Figura 1A e 1B, uma única administração IV do anticorpo anti-OSMRβ produziu um efeito dependente da dose na redução do comportamento de coçar induzido por IL-31 em macacos Cynomolgus que durou pelo menos 29 dias.

[00287] A dose mais baixa de anticorpo anti-OSMRβ testada, 1 mg/kg, produziu uma inibição de 86% na contagem de arranhões 24 horas após a administração do medicamento. Este efeito antipruriginoso foi de 40% no dia 8, sugerindo que o efeito dura cerca de 1-7 dias após a dose.

[00288] A dose média de anticorpo anti-OSMRβ testada, 3 mg/kg, produziu uma inibição de 95% nas contagens de arranhões 24 horas após a administração do medicamento. Este efeito antipruriginoso foi de 32% no dia 21, sugerindo que o efeito dura em algum lugar entre 15-21 dias após a dose.

[00289] A dose mais alta de anticorpo anti-OSMRβ testada, 10 mg/kg, produziu uma inibição μde 96% nas contagens de coçar 24 horas após a administração do medicamento. Este efeito antipruriginoso permaneceu em 90% até o dia 29, sugerindo que o efeito dura pelo menos até 29 dias após a dose.

[00290] A Figura 1B mostra o comportamento de coçar bruto no eixo vertical esquerdo traçado ao lado da concentração de soro de anticorpo anti-OSMRβ mostrado no eixo vertical direito. Os dados são mostrados para uma única administração IV de anticorpo anti-OSMRβ a 1 mg/kg (painel esquerdo), 3 mg/kg (painel central) e 10 mg/kg (painel direito). Os resultados desta correlação PK/PD definem uma faixa de concentração de 5 μg/ml a 8,5 μg/ml em ou acima do qual o anticorpo anti-OSMRβ fornece proteção contra uma concentração suprafisiológica de prurido induzido por IL-31 humana.

Exemplo 2: Tratamento da Dermatite Atópica com Anticorpo anti-OSMRβ

[00291] O estudo neste exemplo é projetado para avaliar a segurança, tolerabilidade, PK e imunogenicidade de um anticorpo anti-OSMRβ em indivíduos com dermatite atópica. O estudo também inclui investigações exploratórias de farmacogenética e o efeito do anticorpo anti-OSMRß em avaliações de efeito clínico, expressão gênica e medidas de DP.

Design de Estudo

[00292] Um anticorpo anti-OSMRß é administrado por via intravenosa (IV) a indivíduos com dermatite atópica moderada a grave com prurido moderado a grave. Além disso, o anticorpo anti-OSMRß é administrado por via subcutânea (SC) a um grupo de indivíduos com dermatite atópica moderada a grave apresentando prurido moderado a grave.

[00293] Os indivíduos são inscritos em um dos sete grupos, con-

forme descrito abaixo. Após a verificação da elegibilidade, os indivíduos são randomizados para receber o anticorpo anti-OSMRß ou placebo. Em seis dos grupos, o anticorpo anti-OSMRβ ou placebo é administrado IV. No sétimo grupo, os indivíduos recebem o anticorpo anti-OSMRβ ou placebo como uma única injeção SC.

[00294] O primeiro grupo recebe 0,3 mg/kg de anticorpo anti-OSMRβ ou placebo por via intravenosa. O segundo grupo recebe 1,5 mg/kg de anticorpo anti-OSMRβ ou placebo por via intravenosa. O terceiro grupo recebe 5 mg/kg de anticorpo anti-OSMRβ ou placebo por via intravenosa. O quarto grupo recebe 10 mg/kg de anticorpo anti-OSMRβ ou placebo por via intravenosa. O quinto grupo recebe 20 mg/kg de anticorpo anti-OSMRβ ou placebo por via intravenosa. O sexto grupo recebe 7,5 mg/kg de anticorpo anti-OSMRβ ou placebo por via intravenosa. O sétimo grupo recebe 1,5 mg/kg de anticorpo anti-OSMRβ ou placebo por via subcutânea. Após a dosagem, os indivíduos são submetidos a pelo menos 2 dias de monitoramento de segurança e amostragem farmacocinética intensiva enquanto confinados na unidade de pesquisa clínica. As amostras PK são coletadas em pontos de tempo pré-especificados.

Tratamentos de Estudo

[00295] O medicamento do anticorpo anti-OSMRβ é uma formulação líquida estéril, fornecida como um frasco de uso único para injeção IV ou SC. Os frascos Schott de 3 mL são preenchidos com 2,3 mL para permitir um volume entregue de 2 mL, para uma dose extraível de 200 mg/frasco. O medicamento do anticorpo anti-OSMRβ é diluído para um volume de 100 mL para infusões IV.

[00296] As doses administradas IV são diluídas em solução salina para um volume total de 100 mL e infundidas durante 1 hora. Os indivíduos são observados de perto quanto a quaisquer reações à infusão. A infusão é interrompida em caso de sinais e sintomas que sugiram

uma reação à infusão. A infusão é reiniciada após a resolução dos sinais e sintomas relacionados à reação à infusão. A duração da infusão pode ser prolongada para mais de 1 hora durante o curso do estudo.

Critérios de Inclusão de Indivíduos

[00297] Os indivíduos devem ter uma pontuação NRS de prurido ≥ 7 na visita de triagem 1 e uma pontuação NRS de prurido ≥ 5 no check-in no Dia -1. Os indivíduos também devem ter um diagnóstico documentado por médico de dermatite atópica por pelo menos 1 ano e um diagnóstico de doença moderada a grave, definida como IGA de 3 ou 4, e envolvimento da área de superfície corporal (BSA) de 10% ou mais, para pelo menos 3 meses antes da visita de triagem 1.

Avaliações de Estudo

[00298] As amostras de sangue são coletadas por punção venosa ou canulação, e as concentrações séricas dos anticorpos anti-OSMRβ são determinadas usando um procedimento analítico validado. Os seguintes parâmetros PK são calculados para cada indivíduo, sempre que possível, com base nas concentrações séricas do anticorpo anti-OSMRß:

[00299] C_{max} concentração máxima

[00300] t_{max} tempo para concentração máxima

[00301] AUC_{0-t} área sob a curva de concentração-tempo (AUC) do tempo zero até a última concentração mensurável, calculada usando a regra trapezoidal linear para concentrações crescentes e a regra logarítmica para concentrações decrescentes

[00302] $AUC_{0-\infty}$ AUC do tempo zero ao infinito, calculado usando a fórmula:

$$AUC_{0-\infty} = AUC_{0-t} + \frac{C_t}{\lambda_z}$$

[00303] onde C_t é a última concentração mensurável e λ_Z é a aparente taxa de eliminação terminal constante

[00304] λ_Z constante de taxa de eliminação terminal aparente, onde

λ_Z é a magnitude da inclinação da regressão linear da concentração logarítmica versus perfil de tempo durante a fase terminal

[00305] $t_{1/2}$ meia-vida de eliminação terminal aparente (sempre que possível), onde

$t_{1/2}$ = log natural (ln)(2)/ λ_Z

[00306] CL liberação

[00307] Vd volume de distribuição (apenas doses IV)

[00308] Vd/F volume aparente de distribuição (apenas doses SC)

[00309] Estatísticas descritivas (média aritmética, desvio padrão, mínimo, mediana, máximo, média geométrica e coeficiente de variação geométrico, conforme apropriado) são listadas e resumidas para concentrações séricas de anticorpos anti-OSMRß e parâmetros de PK.

[00310] Onde houver dados disponíveis, a proporcionalidade da dose do anticorpo anti-OSMRß é examinada entre os grupos de dose. As estimativas $AUC_{0-\infty}$, AUC_{0-t} e C_{max} são testadas quanto à proporcionalidade da dose usando uma abordagem de modelo de potência ou modelo de análise de variância (ANOVA) conforme apropriado.

[00311] Onde houver dados disponíveis, a exposição do anticorpo anti-OSMRß administrado por injeção SC é comparada ao grupo que recebeu administração IV da mesma dosagem. As estimativas de AUC transformado em log $_{0-\infty}$ e AUC_{0-t} são analisadas usando um modelo ANOVA com grupo como um efeito fixo. As razões das médias dos mínimos quadrados geométricos são calculadas juntamente com o intervalo de confiança de 90% para as razões. Outros testes analíticos são empregados dependendo das características do conjunto de dados.

[00312] As seguintes avaliações de resposta clínica também são realizadas durante o estudo.

[00313] Usando a Escala de Avaliação Numérica de Prurido, os indivíduos são solicitados a atribuir uma pontuação numérica para a in-

tensidade de seus sintomas de prurido usando uma escala de 0 a 10, com 0 indicando nenhum prurido e 10 indicando o pior prurido imaginável. A ferramenta NRS é usada para avaliar o nível de prurido dos indivíduos na visita de triagem 1 e no dia -1 para determinar a elegibilidade para o estudo. Os indivíduos são instruídos sobre o relato diário da pontuação NRS na visita de triagem 2, quando recebem Diários Eletrônicos e são acompanhados para conformidade em cada visita clínica. Os indivíduos completam a escala de classificação diariamente da visita de triagem 2 ao dia 60.

[00314] A Avaliação Global do Pesquisador (IGA) é uma avaliação geral realizada em cada indivíduo. A IGA utiliza uma escala de 6 pontos que varia de 0 (claro) a 5 (doença muito grave). Uma pontuação IGA é atribuída com base na morfologia sem se referir ao estado inicial. A pontuação da IGA é registrada no Formulário de Relato de Caso eletrônico (e-CRF). Dermatologistas qualificados realizam avaliações IGA para este estudo.

[00315] A pontuação do índice de área e gravidade do eczema (EASI) é usada para medir a gravidade e a extensão da dermatite atópica. As 4 regiões do corpo (cabeça e pescoço, tronco, membros superiores e membros inferiores) são avaliadas separadamente para eritema, infiltração/papulação, escoriação e liquenificação. A gravidade clínica média de cada sinal em cada uma das 4 regiões do corpo é atribuída a uma pontuação de 0 a 3, com base na gravidade da doença, e a pontuação é registrada no e-CRF. A área da pele envolvida em cada região do corpo é determinada e atribuída uma pontuação de 0 a 6, com base na extensão do envolvimento, e a pontuação é registrada no e-CRF. A pontuação total do EASI em cada visita é calculada no final do estudo. Dermatologistas qualificados realizam a avaliação EASI para este estudo.

[00316] A Pontuação de Dermatite Atópica (Scoring Atopic Dermati-

tis (SCORAD)) é utilizada para avaliar a gravidade da dermatite atópica. O SCORAD é uma ferramenta usada na prática e pesquisa clínica que foi desenvolvida para padronizar a avaliação da extensão e gravidade da dermatite atópica. O SCORAD incorpora estimativas médicas objetivas da extensão e gravidade da doença, bem como avaliações subjetivas do indivíduo quanto à coceira e perda de sono. A porcentagem de cada área corporal afetada pela dermatite atópica é determinada e a soma de todas as áreas é relatada. Além disso, a gravidade de 6 sintomas de DA é classificada como nenhuma (0), leve (1), moderada (2) ou grave (3). Medidas de coceira e insônia estão incluídas. O SCORAD é calculado com base em uma fórmula predefinida.

[00317] A fotografia médica padronizada é obtida da área com o pior envolvimento de dermatite atópica na Visita de Triagem 1, Visita de Triagem 2, Check-in (Dia -1), Dia 7, Dia 14, Dia 28 e Dia 60. A(s) fotografia(s) incluem a área afetada pela dermatite atópica e articulações em ambos os lados da lesão. As informações identificáveis do indivíduo são removidas.

[00318] A área de superfície corporal (ASC) afetada pela dermatite atópica é determinada para cada seção do corpo (cabeça, tronco, braços e pernas). A porcentagem de todas as principais áreas corporais afetadas é combinada.

[00319] O Índice de Qualidade de Vida em Dermatologia (DLQI) é um questionário de 10 perguntas que leva em consideração sintomas e sentimentos, atividades diárias, lazer, escola, relações pessoais e tratamento. Cada questão é respondida em uma escala de 0 a 3 (0 para nada, 1 para pouco, 2 para muito e 3 para muito), levando em consideração a semana anterior. As pontuações são somadas com o mínimo de 0, significando nenhum efeito na qualidade de vida, e 30, significando um efeito extremamente grande.

[00320] A Escala de Ansiedade e Depressão Hospitalar (HADS) é

uma escala Likert geral usada para detectar estados de ansiedade e depressão. Os 14 itens do questionário incluem 7 relacionados à ansiedade e 7 que estão relacionados à depressão. Cada item do questionário é pontuado em uma escala de 0 a 3 com uma pontuação total possível entre 0 e 21 para cada parâmetro.

[00321] A actigrafia utiliza um dispositivo portátil (relógio de actigrafia) que registra o movimento por longos períodos de tempo. Os indivíduos usam um relógio de actigrafia de pulso à noite no pulso não dominante para monitorar a qualidade e quantidade do sono.

[00322] Qualquer piora clinicamente significativa da linha de base nos sinais e sintomas de dermatite atópica dos indivíduos é considerada um evento adverso (EA) (por exemplo, piora/exacerbação da dermatite atópica) e desencadeia consulta com o dermatologista do local de estudo, determinação do IGA (para inclusão no e-CRF), preparação de um resumo clínico detalhado e relatórios em 24 horas. Quaisquer alterações ou acréscimos aos medicamentos concomitantes do indivíduo são inseridos no e-CRF com as datas de início e término apropriadas. Durante o estudo, todos os eventos adversos e eventos adversos graves são acompanhados até a resolução.

Exemplo 3: Tratamento de Prurido Urêmico com Anticorpo anti-OSMRß

[00323] O estudo neste exemplo é projetado para avaliar a segurança, tolerabilidade, PK e imunogenicidade de um anticorpo anti-OSMRβ em indivíduos em hemodiálise com prurido urêmico. O estudo também inclui investigações exploratórias de farmacogenética e o efeito do anticorpo anti-OSMRβ em avaliações de efeito clínico, expressão gênica e medidas de DP.

Design de Estudo

[00324] Um anticorpo anti-OSMRβ é administrado por via intravenosa (IV) a indivíduos em hemodiálise com prurido urêmico.

[00325] Os indivíduos são inscritos em um grupo de tratamento. Após a verificação da elegibilidade, os indivíduos são randomizados para receber 5 mg/kg ou 10 mg/kg do anticorpo anti-OSMRβ ou placebo no Dia 0, um dia antes de uma sessão de hemodiálise regularmente agendada.

[00326] Após a dosagem, os indivíduos são submetidos a pelo menos 2 dias de monitoramento de segurança e amostragem farmacocinética intensiva enquanto confinados na unidade de pesquisa clínica. As amostras PK são coletadas em pontos de tempo pré-especificados. A amostragem intensiva de PK é realizada no momento de certas sessões de hemodiálise. Amostras de sangue pré e pós-diálise, bem como amostras pré e pós-dialisador e amostras de dialisado são coletadas em pontos de tempo especificados para análise de concentração de anti-OSMRβ. Os indivíduos são avaliados em intervalos regulares através do estudo para monitoramento de segurança adicional, relatórios de EA, verificação de conformidade com Diários Eletrônicos e amostragem de PK. Em cada visita do estudo, os medicamentos concomitantes (contínuos ou novos) são revisados e registrados no e-CRF.

Tratamentos de Estudo

[00327] As doses administradas IV são diluídas em solução salina para um volume total de 100 mL e infundidas durante 1 hora. Os indivíduos são observados de perto quanto a quaisquer reações à infusão. A infusão é interrompida em caso de sinais e sintomas que sugiram uma reação à infusão. A infusão é reiniciada após a resolução dos sinais e sintomas relacionados à reação à infusão. A duração da infusão pode ser prolongada para mais de 1 hora durante o curso do estudo.

Critérios de Inclusão de Indivíduos

[00328] Os indivíduos devem ter uma pontuação NRS de prurido ≥ 7 na visita de triagem 1 e uma pontuação NRS de prurido ≥ 5 no

check-in no Dia -1. Os indivíduos também devem ter doença renal em estágio terminal (ESRD) na visita de triagem 1 e estar em regime de hemodiálise três vezes por semana que tenha estado estável por pelo menos 3 meses antes da visita de triagem 1.

Avaliações de Estudo

[00329] As amostras de sangue são coletadas por punção venosa ou canulação e as concentrações séricas do anticorpo anti-OSMRβ são determinados usando um procedimento analítico validado. Os seguintes parâmetros PK são calculados para cada indivíduo, sempre que possível, com base nas concentrações séricas do anticorpo anti-OSMRβ:

[00330] C_{max} concentração máxima

[00331] t_{max} tempo para concentração máxima

[00332] AUC_{0-t} área sob a curva de concentração-tempo (AUC) do tempo zero até a última concentração mensurável, calculada usando a regra trapezoidal linear para concentrações crescentes e a regra logarítmica para concentrações decrescentes

[00333] $AUC_{0-\infty}$ AUC do tempo zero ao infinito, calculado usando a fórmula:

$$AUC_{0-\infty} = AUC_{0-t} + \frac{C_t}{\lambda_z}$$

[00334] onde C_t é a última concentração mensurável e λ_Z é a aparente taxa de eliminação terminal constante

[00335] λ_Z constante de taxa de eliminação terminal aparente, onde λ_Z é a magnitude da inclinação da regressão linear da concentração logarítmica versus perfil de tempo durante a fase terminal

[00336] $t_{1/2}$ meia-vida de eliminação terminal aparente (sempre que possível), onde

$t_{1/2}$ = log natural (ln)(2)/ λ_Z

[00337] CL liberação

[00338] Vd volume de distribuição (apenas doses IV)

[00339] Vd/F volume aparente de distribuição (apenas doses SC)

[00340] As seguintes amostras são coletadas para cada indivíduo em dias de hemodiálise designados para amostragem de PK intensiva: sangue imediatamente antes e depois da execução de hemodiálise; uma amostra de dialisado; e amostras a montante e a jusante do dialisador, amostras de urina antes e depois da hemodiálise (para indivíduos capazes de produzir urina) e uma amostra de urina de 24 horas (para indivíduos capazes de produzir urina) em algum momento entre o Dia 0 e o Dia 2, enquanto confinado em unidade de pesquisa clínica. Peso e pressão arterial em pé e supina antes e depois da hemodiálise também são registrados. Além disso, a taxa de fluxo de hemodiálise, o volume de dialisante e outros parâmetros de hemodiálise também são coletados e registrados no e-CRF. Os medicamentos administrados durante a hemodiálise também são registrados no e-CRF. Os seguintes parâmetros adicionais também são calculados para cada indivíduo, sempre que possível, com base nas concentrações de soro e dialisado do anticorpo anti-OSMRβ: depuração do dialisado e taxa de extração do dialisado calculada como a porcentagem da dose administrada extraída durante a hemodiálise. A taxa de fluxo de hemodiálise e o volume do dialisado são registrados.

[00341] Estatísticas descritivas (média aritmética, desvio padrão, mínimo, mediana, máximo, média geométrica e coeficiente de variação geométrico, conforme apropriado) são listadas e resumidas para as concentrações séricas de anticorpo anti-OSMRβ e parâmetros de PK.

[00342] Uma análise exploratória do PK do anticorpo anti-OSMRβ quando administrado a indivíduos em hemodiálise com prurido urêmico está incluída. As estatísticas descritivas são listadas e resumidas para as concentrações de soro e dialisado do anticorpo anti-OSMRβ e parâmetros PK associados.

[00343] As seguintes avaliações de resposta clínica também são

realizadas durante o estudo.

[00344] Usando a Escala de Avaliação Numérica de Prurido (NRS), os indivíduos são solicitados a atribuir uma pontuação numérica à intensidade de seus sintomas de prurido usando uma escala de 0 a 10, com 0 indicando nenhum prurido e 10 indicando o pior prurido imaginável. A ferramenta NRS é usada para avaliar o nível de prurido dos indivíduos na visita de triagem 1 e no dia -1 para determinar a elegibilidade para o estudo. Os indivíduos são instruídos sobre como relatar diariamente a pontuação NRS na visita de triagem 2, quando recebem Diários Eletrônicos, e são acompanhados para cumprimento em cada visita clínica. Os indivíduos completam a escala de classificação diariamente da visita de triagem 2 ao dia 60.

[00345] O Índice de Qualidade de Vida em Dermatologia (DLQI) é um questionário de 10 perguntas que leva em consideração sintomas e sentimentos, atividades diárias, lazer, escola, relações pessoais e tratamento. Cada questão é respondida em uma escala de 0 a 3 (0 para nada, 1 para pouco, 2 para muito e 3 para muito), levando em consideração a semana anterior. As pontuações são somadas com o mínimo de 0, significando nenhum efeito na qualidade de vida, e 30, significando um efeito extremamente grande.

[00346] A Escala de Ansiedade e Depressão Hospitalar (HADS) é uma escala Likert geral usada para detectar estados de ansiedade e depressão. Os 14 itens do questionário incluem 7 relacionados à ansiedade e 7 que estão relacionados à depressão. Cada item do questionário é pontuado em uma escala de 0 a 3 com uma pontuação total possível entre 0 e 21 para cada parâmetro.

[00347] A actigrafia utiliza um dispositivo portátil (relógio de actigrafia) que registra o movimento por longos períodos de tempo. Os indivíduos usam um relógio de actigrafia de pulso à noite no pulso não dominante para monitorar a qualidade e quantidade do sono.

Exemplo 4: Segurança e Eficácia do Anticorpo Monoclonal Beta do Receptor Anti-Oncostatina M em um Primeiro Estudo em Humanos

[00348] O estudo neste exemplo é projetado para avaliar a segurança, tolerabilidade, PK e imunogenicidade de um anticorpo anti-OSMRβ em indivíduos saudáveis e em indivíduos adultos com dermatite atópica (DA) em um estudo randomizado, duplo-cego, controlado por placebo (PBO), de dose única ascendente do anti-OSMRβ anticorpo. DA foi usada como um variável para doenças pruriginosas induzidas por IL-31 para avaliar o envolvimento do alvo e o sinal precoce de eficácia.

Projeto de Estudo em Indivíduos Saudáveis e Indivíduos com Dermatite Atópica

[00349] Um anticorpo anti-OSMRß foi administrado por via intravenosa (IV) a quatro grupos de voluntários saudáveis adultos (HV). Além disso, o anticorpo anti-OSMRβ foi administrado por via subcutânea (SC) a dois grupos de indivíduos HV. Três grupos de indivíduos com DA com dermatite atópica moderada a grave experimentando prurido moderado a grave foram administrados com anti-OSMRβ anticorpo por via intravenosa. Além disso, um grupo de indivíduos com DA com dermatite atópica moderada a grave apresentando prurido moderado a grave recebeu β anticorpo anti-OSMR por via subcutânea. O projeto do estudo é descrito na Figura 2.

Grupos de Dose de Indivíduos Voluntários Saudáveis

[00350] Os indivíduos HV foram inscritos em um dos seis grupos, conforme descrito abaixo. Após a verificação da elegibilidade, os indivíduos HV foram randomizados para receber o anticorpo anti-OSMRβ ou placebo. Em quatro dos grupos, o anticorpo anti-OSMRß ou placebo foi administrado IV. No quinto e sexto grupos, os indivíduos HV receberam o anticorpo anti-OSMRß ou o placebo como uma única injeção SC.

[00351] O primeiro grupo recebeu 1,5 mg/kg de anticorpo anti-OSMRβ ou placebo por via intravenosa; seis indivíduos HV receberam o anticorpo anti-OSMRβ, e dois indivíduos HV receberam placebo. O segundo grupo recebeu 5 mg/kg de anticorpo anti-OSMRß ou placebo por via intravenosa; seis indivíduos HV receberam o anticorpo anti-OSMRß e dois indivíduos HV receberam placebo. O terceiro grupo recebeu 10 mg/kg de anticorpo anti-OSMRβ ou placebo por via intravenosa; seis indivíduos HV receberam o anticorpo anti-OSMRß e dois indivíduos HV receberam placebo. O quarto grupo recebeu 20 mg/kg de anticorpo anti-OSMRβ ou placebo por via intravenosa; seis indivíduos HV receberam o anticorpo anti-OSMRβ, e dois indivíduos HV receberam placebo. O quinto grupo recebeu 1,5 mg/kg de anticorpo anti-OSMRß ou placebo por via subcutânea; seis indivíduos HV receberam o anticorpo anti-OSMRβ, e dois indivíduos HV receberam placebo. O sexto grupo recebeu 360 mg de anticorpo anti-OSMRß ou placebo por via subcutânea; seis indivíduos HV receberam o anticorpo anti-OSMRβ, e dois indivíduos HV receberam placebo. O projeto do estudo é representado graficamente na Figura 2, painel esquerdo.

Grupos de Dose de Indivíduos com Dermatite Atópica

[00352] Os indivíduos com DA foram incluídos em um dos quatro grupos, conforme descrito abaixo. Após a verificação da elegibilidade, os indivíduos com DA foram randomizados para receber o anticorpo anti-OSMRβ ou placebo. Em três dos grupos, o anticorpo anti-OSMRβ ou placebo foi administrado IV. No quarto grupo, os indivíduos com DA receberam o anticorpo anti-OSMRβ ou placebo como uma única injeção SC.

[00353] O primeiro grupo recebeu 0,3 mg/kg de anticorpo anti-OSMRβ ou placebo por via intravenosa; três indivíduos com DA receberam o anticorpo anti-OSMRβ, e dois indivíduos com DA receberam placebo. O segundo grupo recebeu 1,5 mg/kg de anticorpo anti-

OSMRβ ou placebo por via intravenosa; três indivíduos com DA receberam o anticorpo anti-OSMRβ, e dois indivíduos com DA receberam placebo. O terceiro grupo recebeu 7,5 mg/kg de anticorpo anti-OSMRβ ou placebo por via intravenosa; dez indivíduos com DA receberam o anticorpo anti-OSMRβ, e seis indivíduos com DA receberam placebo. Um quarto grupo de recebeu β 1,5 mg/kg de anticorpo anti-OSMR ou placebo por meio de uma dose subcutânea; quatro indivíduos com DA receberam o β anticorpo anti-OSMR e dois indivíduos com DA receberam placebo. O projeto do estudo é representado graficamente na Figura 2, painel inferior direito.

Critérios de Inclusão de Indivíduos

[00354] Indivíduos adultos com DA moderada a grave experimentando prurido moderado a grave foram incluídos; (Avaliação do Pesquisador Global [IGA] pontuação de 3 ou 4, área de superfície corporal [BSA] > 10%) apresentando prurido moderado a grave; (pior coceira escala de avaliação numérica [WI-NRS] ≥7 na triagem). β O anticorpo anti-OSMR intravenoso (IV) ou subcutâneo (SC) foi administrado em coortes de dose crescente: HV IV: 1,5, 5, 10 e 20 mg/kg; HV SC: 1,5 mg/kg e 360 mg; DA IV: 0,3, 1,5 e 7,5 mg/kg; DA SC: 1,5 mg/kg (Figura 2).

[00355] A segurança e a tolerabilidade foram avaliadas antes do aumento da dose. Os medicamentos proibidos incluíram corticosteroides tópicos (TCS) do dia 7 ao dia 28; medicação de resgate foi fornecida para surtos de DA. Todos os indivíduos receberam TCS para usar conforme necessário após o Dia 28.

[00356] Os dados de segurança e tolerabilidade incluíram sinais vitais, exame físico, ECG, medidas laboratoriais e eventos adversos (EAs). Os dados de engajamento do anticorpo alvo anti-OSMRβ e dados de farmacodinâmica clínica (PD) incluíram diário eletrônico WI-NRS e escala visual analógica de perda de sono periódica (VAS) até o

dia 60. A média semanal do WI-NRS diário foi calculada.

Resultados

[00357] No total, 50 voluntários saudáveis (IV - 24 ativos: 8 PBO; SC - 12 ativos: 4 PBO) e 32 indivíduos com dermatite atópica moderada a grave (DA) com prurido moderado a grave (IV - 16 ativos: 10 PBO; SC - 4 ativos: 2 PBO) receberam uma dose única de anticorpo anti-OSMRβ ou placebo no ensaio clínico de Fase 1a/1b, com a dose máxima de 20 mg/kg IV em voluntários saudáveis e 7,5 mg/kg IV em indivíduos com dermatite atópica. Houve um período de eliminação de sete dias de terapias anteriores para todos os indivíduos com dermatite atópica antes do tratamento, e os corticosteroides tópicos (TCS) foram proibidos até o dia 28. Medicação de resgate foi fornecida para crises de dermatite atópica e todos os indivíduos receberam TCS para usar conforme necessário após o Dia 28. O anticorpo anti-OSMRβ foi bem tolerado por todos os indivíduos, não foram observadas toxicidades limitantes da dose e não houve eventos adversos graves.

[00358] Os dados demográficos da linha de base foram balanceados entre os grupos de dose, desde que, no entanto, o valor médio de exacerbações de DA no ano passado fosse maior em receptores de anticorpos anti-OSMRß do que em receptores de placebo: 28,1 (SD=41,6) ativo vs. 3,7 (SD=3,5) PBO. Não ocorreram mortes, SAEs ou interrupções devido a AEs. EAs emergentes do tratamento relacionados ao medicamento foram infrequentes e não mostraram correlação de resposta à dose e todos resolvidos sem sequelas: em HVs, 1 cefaléia leve (5 mg/kg IV), 1 rubor leve (1,5 mg/kg SC) e 1 anemia leve (360 mg SC); em indivíduos com DA: 1 dor de cabeça leve/apetite levemente diminuído (1,5 mg/kg IV), 1 tontura moderada (7,5 mg/kg IV), 1 tontura leve (1,5 mg/kg SC) e 1 sonolência leve (PBO IV). Nenhum dos seguintes foi observado em nenhum paciente tratado com anticorpo anti-OSMRβ: mortes, eventos adversos graves; descontinuações

devido a AEs; reações à infusão; reações no local da injeção; trombocitopenia; edema periférico; conjuntivite.

[00359] Para avaliar o envolvimento do alvo e o efeito clínico de PD do anticorpo anti-OSMRβ em indivíduos com DA após uma dose única, a média semanal de prurido WI-NRS no Dia 28 foi comparada entre recebedores de anticorpos anti-OSMRβ a 7,5 mg/kg IV (n=10) e recebedores PBO IV agrupado (n=10). Prurido médio semanal médio basal NRS foi balanceado: 8,0 (anticorpo anti-OSMRβ) vs. 8,2 (PBO); entre o Dia 0 e o Dia 60, surtos de DA ocorreram em 3 recebedores de anticorpos anti-OSMRβ e 3 recebedores de PBO. Um recebedor de 0,3 mg/kg IV de anticorpo anti-OSMRβ teve um surto no dia 7; dois recebedores de 7,5 mg/kg IV de anticorpo anti-OSMRβ tiveram exacerbação nos dias 14 e 20, respectivamente; três recebedores de PBO tiveram erupções no dia 1, dia 5 e dia 45, respectivamente. No momento da crise, esses pacientes receberam esteróides corticais tópicos (TCS) como terapia de resgate. Nas Figuras 3A-8B, uma abordagem de "Última Observação Realizada" (LOCF) ou "Não Responsivo" (NR) foi aplicada aos valores de dados para as semanas 1-4. No entanto, para o período estendido após a Semana 4 até a Semana 9, quando todos os pacientes tiveram acesso ao TCS, a abordagem estatística "Conforme Observado" (AO) foi aplicada aos dados. Uma linha pontilhada nas figuras indica as duas fases. A alteração média da linha de base na Escala Visual Analógica de Prurido (VAS) média semanal é mostrada na Figura 3A. A Figura 3B mostra a alteração percentual média na pontuação de prurido VAS desde o início. A escala de avaliação numérica de pior coceira (WI-NRS) é mostrada na Figura 3C. A mudança média na média semanal WI-NRS da linha de base é mostrada na Figura 3D. A alteração percentual média na média semanal de prurido VAS (um componente de SCORAD) foi maior em receptores de anticorpos anti-OSMRß vs. PBO: -55,4% ativo vs. -10,4% PBO

no Dia 28 (Figura 3B). A alteração percentual média na média semanal WI-NRS foi maior em receptores de anticorpos anti-OSMRß vs. PBO: -40,7% ativo vs. -17,6% PBO no Dia 28 (Figura 3D). As Figuras 4 e 5A-5D mostram a porcentagem de indivíduos com uma redução ≥4 pontos no WI-NRS médio semanal da linha de base. Uma redução de ≥4 pontos na NRS desde o início é geralmente considerada uma alteração clinicamente significativa. Uma porcentagem maior dos recebedores de anticorpos anti-OSMRβ demonstraram uma diminuição de ≥4 pontos na média semanal WI-NRS vs. PBO de forma consistente ao longo da duração do estudo, conforme mostrado na Figura 4. Na semana 4, 50% do grupo ativo demonstrou uma diminuição de ≥4 pontos na média semanal de WI-NRS vs. 10% no grupo PBO. A Figura 5A-5D mostra a porcentagem de indivíduos que responderam com uma magnitude particular de redução de NRS da linha de base (≥4 pontos). As Figuras 5A e 5C mostram as respectivas porcentagens de recebedores de anticorpos anti-OSMRβ e as Figuras 5B e 5D mostram as respectivas porcentagens de recebedores de placebo. Nas Figuras 4, 5A e 5B, as taxas de respondentes foram calculadas usando um denominador que inclui indivíduos com valores não ausentes. Nas Figuras 5C e 5D as taxas de respondentes foram calculadas usando um denominador que inclui todos os assuntos. Indivíduos resgatados foram considerados não respondentes nesta avaliação. Os recebedores de anticorpos anti-OSMRβ demonstraram uma diminuição de magnitude maior na média semanal de WI-NRS vs. PBO de forma consistente ao longo da duração do estudo. A diminuição máxima em WI-NRS no dia 28 foi maior em recebedores de anticorpos anti-OSMRβ vs. PBO: ≥8 pontos ativos vs. 4 pontos PBO. Além disso, na semana 3, uma diminuição de ≥7 pontos foi observada em 30% dos recebedores de anticorpos anti-OSMRβ vs 0% no grupo de placebo. A diminuição geral máxima em WI-NRS observada durante o período de estudo após os 28 dias inici-

ais (ou seja, com o uso de TCS concomitante) foi maior em recebedores de anticorpos anti-OSMRβ vs. PBO: ≥9 pontos ativos vs. 5-5,9 pontos PBO. Diminuição de ≥9 pontos foi observada em 13% dos recebedores de anticorpos anti-OSMRβ (Figura 5A), vs 0% do grupo placebo na semana 5 (Figura 5B). Os recebedores de anticorpos anti-OSMRβ demonstraram um efeito persistente no WI-NRS médio semanal até o Dia 56 em combinação com o uso de TCS concomitante durante o período de terapia adjuvante (Figura 3C-D, Figura 4 e Figuras 5A-D). Concordante com o efeito no prurido, recebedores de anticorpos anti-OSMRβ relataram sono melhorado contra PBO (Figuras 6A-B), conforme evidenciado por uma maior diminuição na perda de sono VAS (um componente de SCORAD): -59,5% ativo vs. -2,3% PBO no dia 28 (Figura 6B). A Figura 7A-B mostra a mudança na área de eczema e índice de gravidade (EASI) da linha de base em recebedores de anticorpos e placebo. A alteração percentual média na área de eczema e índice de gravidade (EASI) da linha de base é mostrada na Figura 7B. A redução no EASI foi maior nos recebedores de anticorpos anti-OSMRβ vs. PBO: -42,59% vs. -25,07% na semana 4, conforme mostrado nas Figuras 7B. O anticorpo anti-OSMRβ demonstrou uma redução na gravidade da doença, conforme determinado por indivíduos que alcançaram uma redução de 50% ou mais na pontuação EASI (EASI-50), mostrado em Figura 8A. No Dia 28, 44% dos recebedores de anticorpos anti-OSMRß alcançaram EASI-50, em comparação com 20% do grupo de placebo. Além disso, conforme mostrado na Figura 8B, 27% dos recebedores de anticorpos anti-OSMRβ alcançaram EASI-75, indicando redução de 75% em EASI, em comparação com 10% dos indivíduos no grupo de placebo no Dia 28. As Figuras 9A e 9B representam os valores médios de SCORAD e as alterações percentuais médias de SCORAD da linha de base, respectivamente, mostrados por um período até o Dia 60. Esses dados demonstram o perfil de se-

gurança e tolerabilidade, efeito farmacodinâmico e impacto na qualidade de vida de inibição de OSMRβ em pacientes com DA. Uma única dose de anticorpo OSMRβ a 7,5 mg/kg resultou em níveis séricos acima de 5 μg/mL (5,8-28,2 μg/mL) em 80% dos recebedores 44 a 47 dias após a dose. Além disso, usando o conjunto de dados conforme observado, WI-NRS, VAS de prurido e VAS de perda de sono foram comparados entre 10 recebedores de anticorpo anti-OSMRβ (7,5 mg/kg IV) e 10 recebedores PBO IV entre os dias 29-60. Recebedores do anticorpo anti-OSMRβ experimentaram uma melhora maior do WI-NRS que continuou no período de terapia adjuvante durante o qual receberam TCS concomitante e atingiu um nível máximo em 6 semanas: -51% vs -26,3%. Uma porcentagem maior de recebedores do anticorpo anti-OSMRβ demonstraram uma redução de ≥ 4 pontos em WI-NRS vs PBO, atingindo um diferencial máximo no período de terapia adjuvante durante o qual receberam TCS concomitante em 5 semanas: 63% vs 0%. Diferenças entre recebedores do anticorpo anti-OSMRβ e recebedores de PBO na melhora do prurido ou perda de sono VAS também se estendeu para o período de terapia adjuvante.

Administração Subcutânea vs. Administração Intravenosa

[00360] Os parâmetros PK foram modelados para avaliar a viabilidade da administração subcutânea. O gráfico simulado na Figura 10A foi derivado das concentrações plasmáticas de anticorpo anti-OSMRβ em primatas não humanos, pacientes com HV e DA. A Figura 10A mostra um gráfico mediano simulado da concentração de anticorpos no plasma ao longo do tempo indicado em semanas após a administração subcutânea (SC) ou intravenosa (IV) a voluntários saudáveis (HV) ou pacientes com Dermatite Atópica (DA). A linha pontilhada superior indica o CE_{90} do anticorpo anti-OSMRβ no fornecimento de proteção contra prurido induzido por desafio de IL-31 humana suprafisiológica em primatas não humanos. A linha pontilhada inferior indica o

CE_{75} do anticorpo anti-OSMRβ no fornecimento de proteção contra prurido induzido por desafio de IL-31 humana suprafisiológica em primatas não humanos. CE_{75} e CE_{90} foram determinados a partir do estudo descrito no Exemplo 1. A Figura 10B mostra perfis de concentração de anticorpos de plasma anti-OSMRβ para as doses indicadas em pacientes com Dermatite Atópica (DA). Após a administração de dose única IV e SC, a exposição ao anticorpo anti-OSMRβ (medida por AUC0 −∞) foi semelhante em voluntários saudáveis e pacientes com dermatite atópica e se aproximou da linearidade com o aumento dos níveis de dose. A biodisponibilidade entre voluntários saudáveis e indivíduos com DA nos níveis de dose SC avaliados foi geralmente comparável (42% vs. 65%, respectivamente). O anticorpo anti-OSMRβ mostrou eliminação dependente da dose consistente com um perfil de disposição de drogas mediada por alvo (TMDD). No nível de dose de 7,5 mg/kg IV, anticorpo anti-OSMRβ foi detectado durante pelo menos 8 semanas. Os parâmetros PK modelados prevêem a viabilidade da administração subcutânea e prevêem que uma dose subcutânea fixa de 360 mg de anticorpo anti-OSMRβ pode alcançar exposições semelhantes a uma dose IV de 7,5 mg/kg do anticorpo.

[00361] Uma simulação de modelagem separada foi realizada para caracterizar a PK de anticorpo anti-OSMRβ após administração IV e SC em voluntários adultos saudáveis (HV) e indivíduos com DA, e investigar vários regimes de dosagem SC para otimizar a dosagem crônica prática em uma população alvo. Dados de dose única de um estudo clínico de Fase 1b em 57 HV e indivíduos com DA foram analisados. A maioria dos indivíduos HV e DA receberam administração IV baseada no peso (n=24, n=16, respectivamente; intervalo: 0,3-20 mg/kg), seguida por SC baseada no peso (n=6, n=4; 1,5 mg/kg) e administração de dose fixa SC (HV, n=7, 360 mg). O PK do anticorpo anti-OSMRβ em indivíduos HV e DA após administração de dose única

IV ou SC foi descrito usando um modelo de disposição de droga mediada por alvo (TMDD) para explicar sua eliminação não linear. As constantes de taxa de associação e dissociação foram determinadas experimentalmente em 0,734 nM·hora^{-1}e 0,268 nM·hora^{-1}, respectivamente, e corrigidas durante o desenvolvimento do modelo. A biodisponibilidade relativa da administração SC em DA foi estimada para o modelo em 65% (com base na comparação de PK de 1,5 mg/kg IV e SC em indivíduos HV e DA e, em seguida, revisada para dependência da dose com base em PK de 360 mg SC em HVs). O peso corporal foi incluído como uma covariável no volume central de distribuição com base na teoria alométrica. A Figura 10C descreve simulações de vários regimes de dosagem usando o modelo PK da população final. Uma gama de simulações realizadas para avaliar vários regimes de dosagem SC usando uma dose exemplar de anticorpo anti-OSMRβ (360 mg em injeção SC de 2mL). A métrica de exposição e o tempo até o estado estacionário foram derivados para cada regime de dosagem SC simulado. O modelo (incluindo TMDD) foi usado para simular futuros cenários de dosagem para administração de dose SC crônica em pacientes com doenças pruriginosas crônicas nas quais o receptor alvo pode estar regulado positivamente. Este modelo também suporta a determinação de doses crônicas práticas/intervalos de dosagem usando um C_{ef} derivado de ensaios clínicos com anticorpos anti-OSMRβ da invenção.

Exemplo 5. Patogênese do Prurigo Nodularis e Papel da IL-31

[00362] O estudo neste exemplo caracterizou a patogênese do prurigo nodularis e avaliou o papel da IL-31 no mecanismo da doença. O prurigo nodular (PN) é uma doença cutânea crônica de etiologia desconhecida, caracterizada por nódulos hiperceratóticos intensamente pruriginosos, distribuídos simetricamente. As comorbidades com prurido crônico estão implicadas na patogênese da NP ao iniciar o ciclo coceira e coceira que leva à formação de nódulos. O papel do OSMRβ, a

subunidade do receptor compartilhado para a sinalização de IL-31 e oncostatina M (OSM), envolvida no prurido, inflamação e fibrose, na patogênese da NP é desconhecido. O papel da IL-31 no mecanismo de doença da PN é aqui elucidado.

Projeto e Método do Estudo

[00363] Um estudo longitudinal/observacional prospectivo foi conduzido nos EUA e na Europa que investigou a fisiopatologia da NP. Histórico médico, prurido (diário), sono, qualidade de vida, gravidade da doença, sangue e biópsias de pele foram coletados no início do estudo e até 12 meses. Os resultados da expressão gênica do biomarcador cutâneo (RT-PCR; RNA) e imunohistoquímica (IHC; proteína) foram correlacionados com a Escala de Avaliação Numérica da pior coceira (WI-NRS). Os resultados da expressão gênica foram comparados com dermatite atópica (DA) e pele normal.

Resultados

[00364] 54 pacientes foram inscritos. A maioria (n=35, 65%) tinha NP sem comorbidades subjacentes identificadas: 4 não tinham outra condição médica; 31 tinham outras condições médicas, mas nenhuma foi considerada causalmente relacionada. 19 (35%) apresentavam outras condições médicas consideradas causalmente relacionadas.

[00365] A intensidade do prurido (NRS de pior coceira e Diário Eletrônico), prejuízo do sono e gravidade da doença (número de lesões e porcentagem com escoriação/crosta) foram semelhantes, independentemente da presença ou ausência de comorbidades subjacentes. Além disso, células mononucleares que expressam IL-31 estavam presentes em 89% das biópsias de lesões (imunohistoquímica), independentemente de uma doença subjacente ter sido identificada ou não. A expressão de IL-31, IL-31Rα, OSM e OSMRβ em células mononucleares foi regulada positivamente em biópsias lesionais versus biópsias não lesionais ($p \leq 0{,}001$). O mRNA da IL-31 foi expresso em 44% dos PN

lesionais, 16% dos PN não lesionais, 12,5% dos voluntários saudáveis e 100% das biópsias de DA (lesionais [LS] e não lesionais [NL]). O mRNA da IL-31 foi expresso em 64% das biópsias LS de pacientes PN com WI-NRS ≥7. A proteína IL-31 (IHC) foi expressa em células mononucleares na maioria das biópsias LS PN (89%) vs 44% das biópsias NL PN. As células polimorfonucleares (PMNs), quando presentes, e as células endoteliais foram outras fontes comuns de IL-31 na pele LS PN. A expressão de OSM, IL-31Rαe OSMRβ O mRNA foi ubíqua (74-100%) em LS ou NL PN, DA ou biópsias de voluntários saudáveis. No entanto, uma proporção maior de biópsias LS PN continham células mononucleares que expressam IL-31Rα (1,7 vezes), OSM (3,6 vezes) e OSMRβ (1,8 vezes) proteína do que biópsias NL PN. Células epidérmicas e, quando presentes, PMN, nervos dérmicos e estruturas anexiais foram outras fontes comuns de IL-31Rα e OSMRβ na pele LS PN. Veja o Exemplo 7 para mais detalhes deste estudo.

[00366] Os dados indicaram que NP é uma doença cutânea crônica altamente pruriginosa que não é definida por suas comorbidades. A IL-31 está implicada na patogênese da NP devido à sua expressão prevalente nos nódulos da NP. Portanto, o papel da IL-31 no mecanismo de doença da NP é aqui elucidado.

Exemplo 6. Efeito do anticorpo anti-OSMR-β na via de sinalização Th2 em queratinócitos

[00367] O estudo neste exemplo demonstrou ainda que o anticorpo anti-OSMRβ da invenção pode tratar eficazmente a inflamação. Os objetivos desses estudos foram caracterizar as respostas *in vitro* de queratinócitos epidérmicos humanos (HEK) e fibroblastos dérmicos humanos (HDF) a OSM em comparação com LIF e IL-31, usando proteína quimioatrativa de monócitos quimiocina 1 (MCP-1/CCL-2), que tem papéis nas respostas inflamatórias. Um objetivo adicional dos estudos apresentados neste exemplo foi avaliar a capacidade do anticor-

po anti-OSMRβ da invenção para efetuar as respostas MCP-1/CCL2 em células HEK e HDF.

[00368] A Figura 11 mostra a estrutura do receptor para sinalização de IL-31 e de sinalização OSM. OSM interage com dois receptores em humanos, um receptor tipo I e um receptor tipo II. O complexo de receptor de tipo I compreende um heterodímero de receptor de LIFRα e gp130. O complexo de receptor de tipo II compreende um heterodímero de receptor de OSMRβ e gp130. Em particular, os dados apresentados neste exemplo mostram que administrar um anticorpo anti-OSMRβ alveja e atenua T mediada por OSM_H2 via de sinalização inflamatória em células de queratinócitos epidérmicos humanos (HEK) e fibroblastos dérmicos humanos (HDF). Os dados também indicam que o anticorpo pode inibir as vias inflamatórias mediadas por OSM, independentemente do envolvimento de IL-31.

[00369] Oncostatina M (OSM), um membro da família de citocinas gp130, está envolvida em inflamação de T_H2, integridade epidérmica e fibrose. O efeito do OSM na proteína quimioatraente de monócitos 1 (MCP-1, também conhecido como "CCL2") foi avaliado com e sem interleucina (IL)-4, IL-13 e o anticorpo monoclonal anti-receptor OSM β (OSMRβ) da invenção em queratinócitos epidérmicos humanos (HEK) e fibroblastos dérmicos humanos (HDF) *in vitro*. Células foram estimuladas com OSM, fator inibidor de leucemia (LIF), IL-31, IL-13, isoladamente ou em combinação, e separadamente com OSM, OSM+IL-4, e concentrações crescentes de anticorpo monoclonal anti-OSMRβ. Os níveis de MCP-1 nos sobrenadantes foram determinados por ELISA. MCP-1 e mRNAs da cadeia receptora foram medidos. OSM (50 ng/mL) induziu fortemente a proteína MCP-1 (em HEK; $p<0,0001$ e HDF; $p<0,01$, Figura 12, painel A) e mRNA (em HEK; $p<0,0001$ e HDF; $p<0,05$, Figura 12, painel B) às 24 horas em HEK, OSM (mas não LIF ou IL-31) induziu a fosforilação de STAT3 ou STAT1 e sinergizou com

IL-13 ou IL-4 na elevação de MCP-1 ($p<0,01$). Os resultados foram semelhantes para OSM em HDF; LIF ou IL-31 ativaram minimamente STAT3, mas não MCP-1.

[00370] Um aumento dependente da dose na produção de MCP-1 foi observado para IL-4 ou IL-13 em combinação com OSM ($p<0,01$) em células HEK e HDF (Figura 13). Estes resultados mostraram que OSM sinergiza com IL-4 ou IL-13 na indução de MCP1/CCL-2 em HEK e HDF. Notavelmente, o aumento dependente da dose na produção de MCP-1 não foi observado para IL-4 ou IL-13 em combinação com LIF ou IL-31. Além disso, IL-4 ou IL-13 isoladamente não induziu os níveis de MCP-1/CCL-2 em qualquer concentração avaliada.

[00371] Em células HEK e HDF, OSM induziu significativamente o mRNA para as cadeias de receptor do receptor de IL-4 tipo II (IL-4Rα/IL13Rα) e receptor OSM tipo II OSMRβ/gp130 (HEK, $p<0,05$; HDF, $p<0,01$;), mas não para cadeias de receptor LIF ou IL-31Rα. Os dados na Figura 14 foram obtidos a partir de células HEK e mostram um aumento em IL13Rα e IL-4Rα mRNA 6 horas e 24 horas após o tratamento com OSM. Estes dados indicam que o OSM estimula o mRNA para as cadeias de receptor do receptor de IL-4 tipo II e complexos de receptor de tipo II OSM em células HDF.

[00372] Estudos também foram realizados para testar o efeito da adição do anticorpo anti-OSMRβ da invenção para culturas de células que foram induzidas com OSM em células HEK. Para estes estudos, HEK foram cultivadas a 15.000 células/poço em placas de 96 poços e estimuladas com OSM (50 ng/mL) por 24 horas (n=4/tratamento) na presença de concentrações crescentes (conforme indicado) de qualquer anticorpo anti-OSMRβ, anti-IL31Rα, ou de isotipo de controle. Os sobrenadantes da cultura foram removidos e armazenados a -80°C antes da análise por ELISA para MCP-1. Os resultados desses estudos indicaram que o anticorpo anti-OSMRβ inibe MCP-1/CCL-2 induzi-

da por OSM em células HEK (Figura 15, painel A). Especificamente, em concentrações de 0,001µg/mL e superior de anti-OSMRβ, os níveis de MCP-1/CCL-2 foram significativamente reduzidos.

[00373] Estudos adicionais foram realizados para avaliar se o anti-OSMRβ reduziu os níveis de MCP-1/CCL-2 associados à resposta sinérgica a OSM e IL-4. Para estes estudos, HEK foram cultivadas a 15.000 células/poço em placas de 96 poços e estimuladas com OSM (50 ng/mL) e IL-4 em concentrações de 5 ou 20 ng/mL por 24 horas (n=4/tratamento) na presença de concentrações crescentes (conforme indicado) de (A) anti-OSMRβ ou (B) anti-IL31Rα. Os sobrenadantes da cultura foram removidos e armazenados a -80°C antes da análise por ELISA para MCP-1. Os dados mostraram que o anti-OSMRβ reduziu os níveis de MCP-1/CCL-2 associados à resposta sinérgica ao OSM e IL-4 em ambas as concentrações testadas (Figura 16, painel A).

[00374] O anticorpo anti-IL-31Rα ou o anticorpo de controle de isotipo não teve efeito significativo nas respostas induzidas por OSM– e OSM+IL-4 (Figura 15, painéis B e C, e Figura 16, painel B). Coletivamente, os dados apresentados neste exemplo mostram que OSM regula a expressão da quimiocina pró-inflamatória MCP-1/CCL-2 em células HEK e HDF. Esses dados também mostram que OSM sinergiza com T_H2 citocinas (IL-4 e IL-13) para induzir MCP-1/CCL-2 nas células, enquanto LIF ou IL-31 não neste sistema. Esses dados sugerem uma via separada para a sinalização OSM em células HEK e HDF. O anticorpo monoclonal anti-OSMRβ reduziu tanto a indução OSM quanto a indução sinérgica OSM+IL-4 da produção da proteína MCP-1/CCL-2. A inibição potente da atividade OSM sugere potencial terapêutico do anticorpo monoclonal anti-OSMRβ em T_H2 doenças mediadas distintas da inibição do anticorpo anti-OSMRβ de IL-31.

[00375] Estudos semelhantes podem ser estendidos para avaliar o efeito do anticorpo anti-OSMRβ da invenção em IL-6, IL-8 e outros

mediadores da via inflamatória.

Exemplo 7: Análise de Biomarcador Prurigo Nodularis e Desfechos Clínicos

[00376] Este exemplo mostra os resultados de uma investigação sobre IL-31, IL-31Rα, OSM e OSMRβ e níveis de expressão de RNA e proteína em biópsias de pele de pacientes com prurigo nodularis (PN) em comparação com amostras de biópsia de pele saudável. Os dados obtidos nos estudos aqui descritos mostraram que as moléculas de eixo OSMRβ IL-31, OSM, IL-31Rαe OSMRβ estão presentes em PN e em amostras de pele de dermatite atópica (DA). Em pacientes NP, a IL-31 foi detectada com mais frequência em biópsias lesionais (LS) do que em biópsias não lesionais (NL). Além disso, a intensidade ou a regulação positiva da expressão de IL-31 aumentaram com a gravidade da coceira em pacientes com NP.

[00377] Medições de expressão gênica de biópsias de pele de NL e LS foram realizadas para avaliar os níveis de expressão de mRNA de IL-31 em comparação com indivíduos de controle saudáveis. Os dados desses estudos mostraram que houve um aumento acentuado nos níveis de mRNA encontrados nas biópsias PN e DA em comparação com controles saudáveis. A expressão de mRNA de IL-31 foi detectada em 44% de LS PN, 16% de NL PN, 12,5% de voluntários saudáveis e 100% de biópsias de DA (LS e NL) (Figura 17).

[00378] Foram realizados estudos adicionais com biópsias cutâneas de NP e DA para determinar os níveis de IL-31 e expressão de OSM em comparação com a pele saudável (Figura 18, painéis A e B). Os dados mostraram que as células de biópsias LS PN expressaram níveis significativamente mais elevados de IL-31 e OSM em comparação com NL ou biópsias saudáveis.

[00379] Biópsias de pele obtidas de pacientes com escores de coceira WI-NRS de diferentes escalas mostraram que os níveis de IL-31

e OSM se correlacionam com os escores de coceira. Para esses estudos, os pacientes foram agrupados com base na pontuação inicial do WI-NRS. A Figura 19, painel A mostra que os níveis de expressão OSM foram aumentados em biópsias NL e LS de pacientes que têm WI-NRS≥7. A expressão de IL-31 também foi aumentada em pacientes que têm WI-NRS≥7 (Figura 19, painel B).

[00380] Estudos adicionais de imunohistoquímica foram realizados em amostras de biópsia seccionadas. Para esses estudos, as amostras de pele obtidas de indivíduos com prurigo nodular (PN) foram seccionadas e processadas para análise imunohistoquímica com anticorpos específicos para OSMRβ, OSM, IL-31 ou IL-31Rα. As contagens de células positivas foram medidas na junção epidérmica usando o software ImagJ. Os resultados desses estudos mostraram que os indivíduos que têm NP têm um número aumentado de células na derme que são positivas para OSMRβ, OSM, IL-31 e IL-31Rα em comparação com indivíduos de controle saudáveis (Figura 20, painéis A-D). Uma análise imunohistoquímica adicional foi realizada em biópsias obtidas de indivíduos com NP e os resultados mostraram que linfo-monócitos e células endoteliais são fontes comuns de IL-31 e OSM em tecidos NL e LS. Além disso, os linfo-monócitos de biópsias LS mostraram expressão significativamente maior de todas as proteínas alvo, em comparação com biópsias NL, (Figura 20, painéis E-H). Esses estudos mostraram ainda que os níveis de proteína IL-31Rα e OSMRβ em linfo-monócitos correlacionados com a gravidade da coceira (Figura 21, painéis A-D).

[00381] Coletivamente, os dados apresentados neste exemplo mostram a expressão predominante do eixo OSMRβ (IL-31, OSM, IL31Rαe OSMRβ) na pele lesional PN e AD. Esses dados sugerem que a expressão desses fatores desempenha um papel na patogênese das condições inflamatórias da pele. Estes dados indicam que direcionar

OSMRβ usando um anticorpo como aqui descrito é útil para o tratamento de PN.

Exemplo 8: Os níveis de mRNA OSMRβ e proteína são aumentados em biópsias de pele de urticária

[00382] Amostras de biópsia de pele foram obtidas de indivíduos com urticária idiopática crônica (UCI) e de indivíduos controle que não apresentam doença ou distúrbio inflamatório ou pruriginoso da pele para avaliar os níveis de expressão de mRNA OSMRβ e proteína nas amostras. Para esses estudos, os níveis de mRNA OSMRβ foram avaliados usando hibridização in situ (ISH) RNAscope® e tecnologias nanoString® (Figura 22, painéis A e B, respectivamente). Para os estudos RNAscope® ISH, 12 amostras de pele humana CIU e 4 amostras de pele humana normal foram avaliadas de acordo com métodos padrão. As mesmas amostras de pacientes foram usadas para avaliar a expressão de mRNA OSMRβ por RNAscope® e tecnologias nanoString®. Para avaliar a expressão da proteína OSMRβ, imunohistoquímica (IHC) foi realizada em seções obtidas de biópsias de pele separadas. Um escore H IHC foi determinado para cada uma das amostras analisadas e os resultados foram plotados em um gráfico (Figura 22, painel C).

[00383] Estes estudos mostraram que os níveis de expressão de proteína e mRNA de OSMRβ foram significativamente aumentados na pele de CIU em comparação com a pele obtida de indivíduos que não têm uma doença ou distúrbio inflamatório ou pruriginoso da pele (Figura 22, painéis A-C). Houve alta consistência entre os resultados de mRNA de OSMRβ conforme avaliados por RNAscope® e por tecnologias Nanostring®, cada um dos quais mostrou uma regulação positiva significativa (p=0,004 e p=0,002, respectivamente) nos níveis de transcritos de mRNA de OSMRβ na amostra de urticária. em comparação com a amostra de controle ("pele normal"). Além disso, os dados obti-

dos nos estudos de IHC mostraram uma elevação significativa nos níveis de expressão de proteínas tanto na epiderme quanto na derme de indivíduos que têm CIU em comparação com a amostra de controle (Figura 22, painel C).

[00384] Em conjunto, os dados obtidos desses estudos mostraram que os níveis de mRNA e proteína do OSMRβ estão aumentados na pele de indivíduos que têm UTI em comparação com indivíduos que não têm doença ou distúrbio cutâneo inflamatório ou prurítico. Estes dados indicam que direcionar OSMRβ usando um anticorpo como aqui descrito é útil para o tratamento de CIU.

Exemplo 9: O mRNA de OSMRβ é aumentado em biópsias de pele de líquen simples crônico (LSC), líquen plano (LP) e prurido idiopático crônico (CIP)

[00385] Amostras de biópsia de pele foram obtidas de indivíduos com Lichen Simplex Chronicus (LSC) e Lichen Planus (LP). As amostras de pele foram analisadas quanto à expressão de mRNA de OSMRβ usando Tecnologia NanoString® ou RNAscope®. Como um controle para esses estudos, biópsias de pele também foram obtidas de indivíduos que não têm doença ou distúrbio inflamatório ou pruriginoso.

[00386] Os dados obtidos nestes estudos mostraram que os níveis de mRNA de OSMRβ estão aumentados em indivíduos que têm LSC (Figura 23, painéis A e B). Os dados foram obtidos usando a metodologia NanoString (painel A) ou RNAScope (painel B).

[00387] Os dados também foram obtidos a partir de amostras de pele isoladas de indivíduos que têm LP (Figura 24) em comparação com as amostras de controle. Os dados foram obtidos com a tecnologia NanoString®. Os dados mostraram que os níveis de mRNA de OSMRβ estão aumentados em indivíduos que têm LP.

[00388] Além disso, os dados também foram obtidos de amostras de pele isoladas de indivíduos com Prurido Idiopático Crônico (CIP)

em comparação com amostras de controle. Os dados foram obtidos com a tecnologia NanoString®. Os dados mostraram que os níveis de mRNA de OSMRβ estão aumentados em indivíduos que têm CIP (Figura 25).

[00389] Coletivamente, esses dados indicam que o direcionamento de OSMRβ usando um anticorpo como aqui descrito também é útil para o tratamento de LSC, LP e/ou CIP.

EQUIVALENTES

[00390] Os versados na técnica reconhecerão, ou serão capazes de determinar usando não mais que experimentos de rotina, muitos equivalentes às modalidades específicas da invenção descrita neste documento. O escopo da presente invenção não se destina a estar limitado à descrição acima, e sim é conforme estabelecida nas seguintes reivindicações.

REIVINDICAÇÕES

1. Anticorpo anti-OSMRβ para uso em um método de tratamento de prurigo nodular (PN), caracterizado pelo fato de que o método compreende uma etapa de:

administrar a um indivíduo que precisa de tratamento o anticorpo anti-OSMRβ em uma dose terapeuticamente eficaz e um intervalo de administração por um período de tratamento suficiente para melhorar, estabilizar ou reduzir um ou mais sintomas de prurigo nodular em relação a um controle.

2. Anticorpo anti-OSMRβ para uso, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que o indivíduo apresenta nódulos hiperqueratóticos pruriginosos.

3. Anticorpo anti-OSMRβ para uso, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que o prurigo nodular é idiopático.

4. Anticorpo anti-OSMRβ para uso, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 3, caracterizado pelo fato de que o prurigo nodular não está associado a quaisquer outras comorbidades subjacentes.

5. Anticorpo anti-OSMRβ para uso, de acordo com a reivindicação 1 ou 2, caracterizado pelo fato de que o prurigo nodular está associado a uma ou mais comorbidades subjacentes.

6. Anticorpo anti-OSMRβ para uso, de acordo com qualquer uma das reivindicações precedentes, caracterizado pelo fato de que o nível de expressão de IL-31, IL-31Rα, OSM e/ou OSMRβ é elevado no indivíduo em relação a um controle, opcionalmente em que os níveis de qualquer um de IL-31, IL-31Rα, OSM e OSMRβ no indivíduo são determinados por meio de uma biópsia da pele de nódulos hiperqueratóticos, ainda opcionalmente em que o controle é um indivíduo saudável que não é diagnosticado com uma doença pruriginosa.

7. Anticorpo anti-OSMRβ para uso, de acordo com qualquer uma das reivindicações precedentes, caracterizado pelo fato de que o indivíduo que precisa de tratamento tem uma pontuação em uma NRS de prurido maior do que ou igual a 5 ou maior do que ou igual a 7.

8. Anticorpo anti-OSMRβ para uso, de acordo com qualquer uma das reivindicações precedentes, caracterizado pelo fato de que o indivíduo que precisa de tratamento tem níveis elevados de MCP-1/CCL2 comparado com um indivíduo de controle, opcionalmente em que o tratamento resulta em uma redução dos níveis de MCP-1/CCL2 no indivíduo, opcionalmente para níveis equivalentes aos níveis em um indivíduo saudável.

9. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações precedentes, caracterizado pelo fato de que a etapa de administração compreende administração subcutânea.

10. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 8, caracterizado pelo fato de que a etapa de administração compreende administração intravenosa.

11. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações precedentes, caracterizado pelo fato de que a dose terapeuticamente eficaz é maior do que ou igual a 0,1 mg/kg, 0,2 mg/kg, 0,3 mg/kg, 0,5 mg/kg, 1 mg/kg, 1,5 mg/kg, 2 mg/kg, 3 mg/kg, 4 mg/kg, 5 mg/kg, 6 mg/kg, 7 mg/kg, 7,5 mg/kg, 8 mg/kg, 9 mg/kg, 10 mg/kg, 11 mg/kg, 12 mg/kg, 13 mg/kg, 14 mg/kg, 15 mg/kg, 16 mg/kg, 17 mg/kg, 18 mg/kg, 19 mg/kg ou 20 mg/kg, ou em que a dose terapêutica eficaz é igual ou superior a 50 mg/kg, 100 mg/kg, 150 mg/kg, 200 mg/kg, 250 mg/kg, 300 mg/kg, 350 mg/kg, 400 mg/kg, 450 mg/kg, 500 mg/kg, 550 mg/kg, 600 mg/kg, 650 mg/kg, 700 mg/kg, 750 mg/kg, 800 mg/kg, 850 mg/kg, 900 mg/kg, 950 mg/kg ou 1000 mg/kg.

12. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações precedentes, caracterizado pelo fato de que a dose terapeutica-

mente eficaz é uma dose fixa, em que a dose fixa é maior do que ou igual a 50 mg, 100 mg, 150 mg, 200 mg, 250 mg, 300 mg, 320 mg, 360 mg, 380 mg, 400 mg, 450 mg, 500 mg, 550 mg, 600 mg, 650 mg, 700 mg, 720 mg, 740 mg, 760 mg, 780 mg ou 800 mg.

13. Anticorpo anti-OSMRβ para uso, de acordo com qualquer uma das reivindicações precedentes, caracterizado pelo fato de que o anticorpo anti-OSMRß compreende:

uma região determinante de complementaridade 1 de cadeia leve (LCDR1) definida por SEQ ID NO: 8, uma região determinante de complementaridade 2 de cadeia leve (LCDR2) definida por SEQ ID NO: 9, e uma região determinante de complementaridade 3 de cadeia leve (LCDR3) definida por SEQ ID NO: 10; e

uma região determinante de complementaridade 1 de cadeia pesada (HCDR1) definida por SEQ ID NO: 5, uma região determinante de complementaridade 2 de cadeia pesada (HCDR2) definida por SEQ ID NO: 6 e uma região determinante de complementaridade 3 de cadeia pesada (HCDR3) definida por SEQ ID NO: 7;

opcionalmente, em que o anticorpo anti-OSMRβ compreende:

um domínio variável de cadeia leve que tem uma sequência de aminoácidos pelo menos 90% idêntica à SEQ ID NO: 4; e

um domínio variável de cadeia pesada que tem uma sequência de aminoácidos pelo menos 90% idêntica à SEQ ID NO: 3;

ainda opcionalmente em que

o domínio variável de cadeia leve tem a sequência de aminoácidos apresentada em SEQ ID NO: 4; e

o domínio variável de cadeia pesada tem a sequência de aminoácidos apresentada em SEQ ID NO: 3.

14. Anticorpo anti-OSMRβ para uso, de acordo com a reivindicação 13, caracterizado pelo fato de que o anticorpo anti-OSMRβ

compreende os domínios CH1, de dobradiça e CH2 derivados de um anticorpo IgG4 fundido com um domínio CH3 derivado de um anticorpo IgG1,

opcionalmente, em que o anticorpo anti-OSMRβ compreende

uma cadeia leve que tem uma sequência de aminoácidos pelo menos 90% idêntica à SEQ ID NO: 2; e

uma cadeia pesada que tem uma sequência de aminoácidos pelo menos 90% idêntica à SEQ ID NO: 1,

ainda opcionalmente em que

a cadeia leve tem a sequência de aminoácidos apresentada em SEQ ID NO: 2; e

a cadeia pesada tem a sequência de aminoácidos apresentada em SEQ ID NO: 1.

15. Anticorpo anti-OSMRβ para uso, de acordo com qualquer uma das reivindicações precedentes, caracterizado pelo fato de que a administração do anticorpo anti-OSMRβ resulta em uma diminuição na Pontuação de Classificação Numérica (NRS) de prurido comparado com um controle, opcionalmente em que o controle é uma NRS indicativa de um indivíduo com um estado patológico comparável sem tratamento ou uma NRS no indivíduo antes de tratamento.

REIVINDICAÇÕES

1. Método de tratamento de prurigo nodular (PN), caracterizado pelo fato de que compreende uma etapa de:

administrar a um indivíduo com necessidade de tratamento um anticorpo anti-OSMRß em uma dose terapeuticamente eficaz e um intervalo de administração por um período de tratamento suficiente para melhorar, estabilizar ou reduzir um ou mais sintomas de prurigo nodular em relação a um controle.

2. Método, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que o indivíduo apresenta nódulos hiperqueratóticos pruriginosos.

3. Método, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que o prurigo nodularis é idiopático.

4. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 3, caracterizado pelo fato de que o prurigo nodularis não está associado a nenhuma outra comorbidade subjacente.

5. Método, de acordo com a reivindicação 1 ou 2, caracterizado pelo fato de que o prurigo nodularis está associado a uma ou mais comorbidades subjacentes.

6. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações precedentes, caracterizado pelo fato de que o nível de expressão de IL-31 é elevado no indivíduo em relação a um controle.

7. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações precedentes, caracterizado pelo fato de que o nível de expressão de IL-31Rα é elevado no indivíduo em relação a um controle.

8. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações precedentes, caracterizado pelo fato de que o nível de expressão de OSM é elevado no indivíduo em relação a um controle.

9. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações precedentes, caracterizado pelo fato de que o nível de expressão de

OSMRβ é elevado no indivíduo em relação a um controle.

10. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 6 a 9, caracterizado pelo fato de que os níveis de qualquer um dentre IL-31, IL-31Rα, OSM e OSMRβ no indivíduo são determinados por meio de biópsia de pele de nódulos hiperqueratóticos.

11. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 6 a 9, caracterizado pelo fato de que o controle é um indivíduo saudável, que não é diagnosticado com uma doença pruriginosa.

12. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações precedentes, caracterizado pelo fato de que o indivíduo com necessidade de tratamento tem um escore em um NRS de prurido maior ou igual a 5.

13. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 11, caracterizado pelo fato de que o indivíduo em necessidade de tratamento tem um escore em um NRS de prurido maior ou igual a 7.

14. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações precedentes, caracterizado pelo fato de que o indivíduo com necessidade de tratamento tem níveis elevados de MCP-1/CCL2 em comparação com um indivíduo de controle.

15. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações precedentes, caracterizado pelo fato de que o tratamento resulta em uma redução dos níveis de MCP-1/CCL2 no indivíduo.

16. Método, de acordo com a reivindicação 15, caracterizado pelo fato de que o tratamento resulta em uma redução dos níveis de MCP-1/CCL2 no indivíduo equivalente aos níveis em um indivíduo saudável.

17. Método de tratamento de prurido em um indivíduo com uma doença ou condição selecionada dentre Prurido Idiopático Crônico (CIP), Urticária Espontânea Crônica (CSU), Urticária Idiopática

Crônica (CIU), Amiloidose Cutânea (CA), Psoríase de Placas (PPs), Líquen Simplex Chronicus (LSC), Lichens Planus (LP), Ictiose Inflamatória (II), Mastocitose (MA) e Penfigóide Bolhoso (BP), caracterizado pelo fato de que compreende uma etapa de:

administrar ao indivíduo com necessidade de tratamento um anticorpo anti-OSMRß em uma dose terapeuticamente eficaz e um intervalo de administração por um período de tratamento suficiente para melhorar, estabilizar ou reduzir o prurido em relação a um controle.

18. Método, de acordo com a reivindicação 17, caracterizado pelo fato de que o indivíduo tem CIP.

19. Método, de acordo com a reivindicação 17, caracterizado pelo fato de que o indivíduo tem CSU ou CIU.

20. Método, de acordo com a reivindicação 17, caracterizado pelo fato de que o indivíduo tem CA.

21. Método, de acordo com a reivindicação 17, caracterizado pelo fato de que o indivíduo tem LSC.

22. Método, de acordo com a reivindicação 17, caracterizado pelo fato de que o indivíduo tem LP.

23. Método, de acordo com a reivindicação 17, caracterizado pelo fato de que o indivíduo tem II.

24. Método, de acordo com a reivindicação 17, caracterizado pelo fato de que o indivíduo tem MA.

25. Método, de acordo com a reivindicação 17, caracterizado pelo fato de que o indivíduo tem BP.

26. Método, de acordo com a reivindicação 17, caracterizado pelo fato de que o indivíduo tem PPs.

27. Método, de acordo com a reivindicação 17, caracterizado pelo fato de que o indivíduo tem CIU.

28. Método de tratamento de inflamação, caracterizado pelo fato de que compreende administrar a um indivíduo em necessidade

de tratamento um anticorpo anti-OSMRß em uma dose terapeuticamente eficaz e um intervalo de administração para um período de tratamento de modo que um ou mais sintomas associados à inflamação sejam reduzidos em intensidade, gravidade ou frequência ou tenham início retardado.

29. Método, de acordo com a reivindicação 28, caracterizado pelo fato de que a inflamação é T_H2 inflamação mediada.

30. Método, de acordo com a reivindicação 28 ou 29, caracterizado pelo fato de que a inflamação é independente de IL-31.

31. Método, de acordo com a reivindicação 28, caracterizado pelo fato de que o indivíduo sofre de uma doença, distúrbio ou condição inflamatória.

32. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 28 a 31, caracterizado pelo fato de que o indivíduo sofre de uma doença inflamatória crônica.

33. Método, de acordo com a reivindicação 31 ou 32, caracterizado pelo fato de que a doença, distúrbio ou condição inflamatória é uma doença, distúrbio ou condição inflamatória da pele.

34. Método de tratamento de CIU, caracterizado pelo fato de que compreende a administração ao indivíduo em necessidade de tratamento de um anticorpo anti-OSMRß em uma dose terapeuticamente eficaz e um intervalo de administração por um período de tratamento suficiente para melhorar, estabilizar ou reduzir a urticária em relação a um controle.

35. Método de tratamento de dermatite atópica, caracterizado pelo fato de que compreende uma etapa de:

administrar a um indivíduo em necessidade de tratamento um anticorpo anti-OSMRß em uma dose terapeuticamente eficaz e um intervalo de administração por um período de tratamento suficiente para melhorar, estabilizar ou reduzir um ou mais sintomas de dermatite

atópica em relação a um controle.

36. Método, de acordo com a reivindicação 35, caracterizado pelo fato de que a etapa de administração compreende a administração subcutânea.

37. Método, de acordo com a reivindicação 35, caracterizado pelo fato de que a etapa de administração compreende a administração intravenosa.

38. Método, de acordo com a reivindicação 35, caracterizado pelo fato de que a etapa de administração compreende a administração intravenosa seguida por administração subcutânea.

39. Método, de acordo com a reivindicação 36, caracterizado pelo fato de que a administração subcutânea é por meio de injeção subcutânea.

40. Método, de acordo com a reivindicação 36, caracterizado pelo fato de que a administração subcutânea é através de uma bomba subcutânea.

41. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações precedentes, caracterizado pelo fato de que a dose terapeuticamente eficaz é uma dose de carga inicial, e em que o método compreende ainda a administração de pelo menos uma dose de manutenção.

42. Método, de acordo com a reivindicação 41, caracterizado pelo fato de que a dose inicial é superior a pelo menos uma dose de manutenção.

43. Método, de acordo com a reivindicação 41, caracterizado pelo fato de que a dose de carga inicial é duas vezes maior em dosagem do que a dosagem de pelo menos uma dose de manutenção, e em que a dose de carga é de 720 mg/kg.

44. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações precedentes, caracterizado pelo fato de que a dose terapeuticamente eficaz é igual ou superior a 0,1 mg/kg, 0,2 mg/kg, 0,3 mg/kg, 0,5

mg/kg, 1 mg/kg, 1,5 mg/kg, 2 mg/kg, 3 mg/kg, 4 mg/kg, 5 mg/kg, 6 mg/kg, 7 mg/kg, 7,5 mg/kg, 8 mg/kg, 9 mg/kg, 10 mg/kg, 11 mg/kg, 12 mg/kg, 13 mg/kg, 14 mg/kg, 15 mg/kg, 16 mg/kg, 17 mg/kg, 18 mg/kg, 19 mg/kg ou 20 mg/kg.

45. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 43, caracterizado pelo fato de que a dose terapeuticamente eficaz é de aproximadamente 0,1-20 mg/kg, 0,2-20 mg/kg, 0,3-20 mg/kg, 0,3-10 mg/kg, 0,3-7,5 mg/kg, 0,1-15 mg/kg, 0,1-10 mg/kg, 1,0-50 mg/kg, 1-25 mg/kg, 1-20 mg/kg, 1,5-20 mg/kg, 2-20 mg/kg, 3-20 mg/kg, aproximadamente 4-20 mg/kg, aproximadamente 5-20 mg/kg, aproximadamente 6-20 mg/kg, aproximadamente 7-20 mg/kg, aproximadamente 8-20 mg/kg, aproximadamente 9-20 mg/kg, aproximadamente 10-20 mg/kg, aproximadamente 11-20 mg/kg, aproximadamente 12-20 mg/kg, aproximadamente 13-20 mg/kg, aproximadamente 14-20 mg/kg, aproximadamente 15-20 mg/kg, aproximadamente 16-20 mg/kg, aproximadamente 17-20 mg/kg, aproximadamente 18-20 mg/kg, aproximadamente 19-20 mg/kg, aproximadamente 3-19 mg/kg, aproximadamente 3-18 mg/kg, aproximadamente 3-17 mg/kg, aproximadamente 3-16 mg/kg, aproximadamente 3-15 mg/kg, aproximadamente 3-14 mg/kg, aproximadamente 3-13 mg/kg, aproximadamente 3-12 mg/kg, aproximadamente 3-11 mg/kg, aproximadamente 3-10 mg/kg, aproximadamente 3-9 mg/kg, aproximadamente 3-8 mg/kg, aproximadamente 3-7 mg/kg, aproximadamente 3-6 mg/kg, aproximadamente 3-5 mg/kg ou aproximadamente 3-4 mg/kg.

46. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 43, caracterizado pelo fato de que a dose terapeuticamente eficaz é igual ou superior a 50 mg/kg, 100 mg/kg, 150 mg/kg, 200 mg/kg, 250 mg/kg, 300 mg/kg, 350 mg/kg, 400 mg/kg, 450 mg/kg, 500 mg/kg, 550 mg/kg, 600 mg/kg, 650 mg/kg, 700 mg/kg, 750 mg/kg, 800 mg/kg, 850 mg/kg, 900 mg/kg, 950 mg/kg ou 1000 mg/kg.

47. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 43, caracterizado pelo fato de que a dose terapeuticamente eficaz é de aproximadamente 50-1.000 mg/kg, aproximadamente 100-1.000 mg/kg, aproximadamente 150-1.000 mg/kg, aproximadamente 200-1.000 mg/kg, aproximadamente 250-1.000 mg/kg, aproximadamente 300-1.000 mg/kg, aproximadamente 350-1.000 mg/kg, aproximadamente 400-1.000 mg/kg, aproximadamente 450-1.000 mg/kg, aproximadamente 500-1.000 mg/kg, aproximadamente 550-1.000 mg/kg, aproximadamente 600-1.000 mg/kg, aproximadamente 650-1.000 mg/kg, aproximadamente 700-1.000 mg/kg, aproximadamente 750-1.000 mg/kg, aproximadamente 800-1.000 mg/kg, aproximadamente 850-1.000 mg/kg, aproximadamente 900-1.000 mg/kg, aproximadamente 950-1.000 mg/kg, aproximadamente 50-950 mg/kg, aproximadamente 50-900 mg/kg, aproximadamente 50-850 mg/kg, aproximadamente 50-800 mg/kg, aproximadamente 50-750 mg/kg, aproximadamente 50-700 mg/kg, aproximadamente 50-650 mg/kg, aproximadamente 50-600 mg/kg, aproximadamente 50-550 mg/kg, aproximadamente 50-500 mg/kg, aproximadamente 50-450 mg/kg, aproximadamente 50-400 mg/kg, aproximadamente 50-350 mg/kg, aproximadamente 50-300 mg/kg, aproximadamente 50-250 mg/kg, aproximadamente 50-200 mg/kg, aproximadamente 50-150 mg/kg, ou aproximadamente 50-100 mg/kg.

48. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 43, caracterizado pelo fato de que a dose terapeuticamente eficaz é uma dose fixa.

49. Método, de acordo com a reivindicação 48, caracterizado pelo fato de que a dose fixa é igual ou superior a 50 mg, 100 mg, 150 mg, 200 mg, 250 mg, 300 mg, 320 mg, 360 mg, 380 mg, 400 mg, 450 mg, 500 mg, 550 mg, 600 mg, 650 mg, 700 mg, 720 mg, 740 mg, 760 mg, 780 mg ou 800 mg.

50. Método, de acordo com a reivindicação 48, caracterizado pelo fato de que a dose fixa varia de 50-800 mg, 100-500 mg, 150-400 mg, 200-400 mg, 250-400 mg, 300-350 mg, 320-400 mg, 350-400 mg.

51. Método, de acordo com a reivindicação 48, caracterizado pelo fato de que a dose fixa é a dose de carga inicial de 720 mg e é a dose de manutenção de 360 mg.

52. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações precedentes, **caracterizado** pelo fato de que o intervalo de administração é diário.

53. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 51, caracterizado pelo fato de que o intervalo de administração é em dias alternados.

54. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 51, caracterizado pelo fato de que o intervalo de administração é várias vezes por semana.

55. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 51, caracterizado pelo fato de que o intervalo de administração é uma vez por semana.

56. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 51, caracterizado pelo fato de que o intervalo de administração é uma vez a cada duas semanas.

57. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 51, caracterizado pelo fato de que o intervalo de administração é uma vez a cada três semanas.

58. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 51, caracterizado pelo fato de que o intervalo de administração é uma vez a cada quatro semanas.

59. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 51, caracterizado pelo fato de que o intervalo de administra-

ção é uma vez a cada cinco semanas.

60. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 35 a 59, caracterizado pelo fato de que um ou mais sintomas de dermatite atópica são avaliados por uma Avaliação Global de Pesquisadores (IGA) de dermatite atópica.

61. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 35 a 59, caracterizado pelo fato de que um ou mais sintomas de dermatite atópica são avaliados por um Índice de Área e Gravidade de Eczema (EASI).

62. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 35 a 59, caracterizado pelo fato de que um ou mais sintomas de dermatite atópica são avaliados por SCORing de Dermatite Atópica.

63. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 35 a 59, caracterizado pelo fato de que um ou mais sintomas de dermatite atópica são avaliados por Fotografias de Área de dermatite atópica.

64. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 35 a 59, caracterizado pelo fato de que um ou mais sintomas de dermatite atópica são avaliados por Envolvimento da Área de Superfície Corporal (BSA) de Dermatite Atópica.

65. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 35 a 59, caracterizado pelo fato de que um ou mais sintomas de dermatite atópica são avaliados por um Índice de Qualidade de Vida em Dermatologia (DLQI).

66. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 35 a 59, caracterizado pelo fato de que um ou mais sintomas de dermatite atópica são avaliados por uma Escala Hospitalar de Ansiedade e Depressão (HADS).

67. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 35 a 59, caracterizado pelo fato de que um ou mais sintomas de

dermatite atópica são avaliados por actigrafia.

68. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 35 a 59, caracterizado pelo fato de que um ou mais sintomas de dermatite atópica são avaliados por uma escala numérica quantitativa de prurido.

69. Método, de acordo com a reivindicação 68, caracterizado pelo fato de que a administração de um anticorpo anti-OSMRß resulta em uma queda estatisticamente significativa em uma escala numérica quantitativa de prurido.

70. Método, de acordo com a reivindicação 69, caracterizado pelo fato de que a escala numérica quantitativa de prurido é selecionada a partir do grupo que consiste em uma Escala de Avaliação Numérica de Prurido (NRS), Escala Visual Analógica (VAS), Escala de Avaliação Verbal (VRS) e suas combinações.

71. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações precedentes, caracterizado pelo fato de que a administração de um anticorpo anti-OSMRß resulta em uma melhora em pelo menos um dos aspectos da qualidade de vida, qualidade e quantidade de sono do indivíduo.

72. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 35 a 71, caracterizado pelo fato de que o controle é indicativo de um ou mais sintomas de dermatite atópica no indivíduo antes do tratamento.

73. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 35 a 71, caracterizado pelo fato de que um ou mais sintomas de dermatite atópica no indivíduo antes do tratamento compreende uma pontuação em um NRS de prurido maior ou igual a 5, ou uma avaliação equivalente em uma escala numérica quantitativa de prurido.

74. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 35 a 73, caracterizado pelo fato de que um ou mais sintomas de

dermatite atópica no indivíduo antes do tratamento compreende uma pontuação em um NRS de prurido maior ou igual a 7, ou uma avaliação equivalente em uma escala numérica quantitativa de prurido.

75. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 35 a 74, caracterizado pelo fato de que o indivíduo com necessidade de tratamento foi diagnosticado com dermatite atópica por pelo menos um ano.

76. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 35 a 75, caracterizado pelo fato de que o indivíduo em necessidade de tratamento foi diagnosticado com dermatite atópica moderada a grave, em que dermatite atópica moderada a grave compreende IGA de 3 ou 4 e envolvimento de BSA de aproximadamente 10% ou mais.

77. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 35 a 76, caracterizado pelo fato de que o controle é indicativo de um ou mais sintomas de dermatite atópica em um indivíduo de controle com o mesmo estado de doença sem tratamento.

78. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 35 a 77, caracterizado pelo fato de que o controle é indicativo de um ou mais sintomas de dermatite atópica em um indivíduo de controle com o mesmo estado de doença que foi administrado com um placebo.

79. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações precedentes, caracterizado pelo fato de que a administração não resulta em efeitos adversos graves no indivíduo.

80. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações precedentes, caracterizado pelo fato de que a administração não resulta em um evento adverso selecionado do grupo que consiste em edema periférico, exacerbação da dermatite atópica, nasofaringite, infecções do trato respiratório superior, aumento da creatina fosfoquinase, conjuntivite, blefarite, herpes oral, ceratite, prurido ocular, outra

infecção pelo vírus do herpes simplex e olho seco, edema periférico e suas combinações.

81. Método de tratamento de prurido urêmico, caracterizado pelo fato de que compreende uma etapa de:

administrar a um indivíduo em necessidade de tratamento um anticorpo anti-OSMRß em uma dose terapeuticamente eficaz e um intervalo de administração por um período de tratamento suficiente para melhorar, estabilizar ou reduzir um ou mais sintomas de prurido urêmico em relação a um controle.

82. Método, de acordo com a reivindicação 81, caracterizado pelo fato de que a etapa de administração compreende a administração subcutânea.

83. Método, de acordo com a reivindicação 81, caracterizado pelo fato de que a etapa de administração compreende a administração intravenosa.

84. Método, de acordo com a reivindicação 81, caracterizado pelo fato de que a etapa de administração compreende a administração intravenosa seguida por administração subcutânea.

85. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 82 a 84, caracterizado pelo fato de que a administração subcutânea é por meio de injeção subcutânea.

86. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 82 a 84, caracterizado pelo fato de que a administração subcutânea é por meio de uma bomba subcutânea.

87. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 81 a 86, caracterizado pelo fato de que a dose terapeuticamente eficaz é uma dose de carga inicial, e em que o método compreende ainda a administração de pelo menos uma dose de manutenção.

88. Método, de acordo com a reivindicação 87, caracterizado pelo fato de que a dose inicial é superior a pelo menos uma dose

de manutenção.

89. Método, de acordo com a reivindicação 87, caracterizado pelo fato de que a dose de carga inicial é duas vezes maior em dosagem do que a dosagem de pelo menos uma dose de manutenção.

90. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 81 a 89, caracterizado pelo fato de que a dose terapeuticamente eficaz é igual ou superior a 0,1 mg/kg, 0,3 mg/kg, 0,5 mg/kg, 1 mg/kg, 1,5 mg/kg, 2 mg/kg, 3 mg/kg, 4 mg/kg, 5 mg/kg, 6 mg/kg, 7 mg/kg, 7,5 mg/kg, 8 mg/kg, 9 mg/kg, 10 mg/kg, 11 mg/kg, 12 mg/kg, 13 mg/kg, 14 mg/kg, 15 mg/kg, 16 mg/kg, 17 mg/kg, 18 mg/kg, 19 mg/kg ou 20 mg/kg.

91. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 81 a 89, caracterizado pelo fato de que a dose terapeuticamente eficaz é de aproximadamente 0,1-20 mg/kg, 0,3-20 mg/kg, 0,5-20 mg/kg, 1-20 mg/kg, 1,5-20 mg/kg, 2-20 mg/kg, 3-20 mg/kg, aproximadamente 4-20 mg/kg, aproximadamente 5-20 mg/kg, aproximadamente 6-20 mg/kg, aproximadamente 7-20 mg/kg, aproximadamente 8-20 mg/kg, aproximadamente 9-20 mg/kg, aproximadamente 10-20 mg/kg, aproximadamente 11-20 mg/kg, aproximadamente 12-20 mg/kg, aproximadamente 13-20 mg/kg, aproximadamente 14-20 mg/kg, aproximadamente 15-20 mg/kg, aproximadamente 16-20 mg/kg, aproximadamente 17-20 mg/kg, aproximadamente 18-20 mg/kg, aproximadamente 19-20 mg/kg, aproximadamente 3-19 mg/kg, aproximadamente 3-18 mg/kg, aproximadamente 3-17 mg/kg, aproximadamente 3-16 mg/kg, aproximadamente 3-15 mg/kg, aproximadamente 3-14 mg/kg, aproximadamente 3-13 mg/kg, aproximadamente 3-12 mg/kg, aproximadamente 3-11 mg/kg, aproximadamente 3-10 mg/kg, aproximadamente 3-9 mg/kg, aproximadamente 3-8 mg/kg, aproximadamente 3-7 mg/kg, aproximadamente 3-6 mg/kg, aproximadamente 3-5 mg/kg, ou aproximadamente 3-4 mg/kg.

92. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações precedentes, caracterizado pelo fato de que a dose terapeuticamente eficaz é igual ou superior a 50 mg/kg, 100 mg/kg, 150 mg/kg, 200 mg/kg, 250 mg/kg, 300 mg/kg, 350 mg/kg, 400 mg/kg, 450 mg/kg, 500 mg/kg, 550 mg/kg, 600 mg/kg, 650 mg/kg, 700 mg/kg, 750 mg/kg, 800 mg/kg, 850 mg/kg, 900 mg/kg, 950 mg/kg ou 1000 mg/kg.

93. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações precedentes, caracterizado pelo fato de que a dose terapeuticamente eficaz é de aproximadamente 50-1.000 mg/kg, aproximadamente 100-1.000 mg/kg, aproximadamente 150-1.000 mg/kg, aproximadamente 200-1.000 mg/kg, aproximadamente 250-1.000 mg/kg, aproximadamente 300-1.000 mg/kg, aproximadamente 350-1.000 mg/kg, aproximadamente 400-1.000 mg/kg, aproximadamente 450-1.000 mg/kg, aproximadamente 500-1.000 mg/kg, aproximadamente 550-1.000 mg/kg, aproximadamente 600-1.000 mg/kg, aproximadamente 650-1.000 mg/kg, aproximadamente 700-1.000 mg/kg, aproximadamente 750-1.000 mg/kg, aproximadamente 800-1.000 mg/kg, aproximadamente 850-1.000 mg/kg, aproximadamente 900-1.000 mg/kg, aproximadamente 950-1.000 mg/kg, aproximadamente 50-950 mg/kg, aproximadamente 50-900 mg/kg, aproximadamente 50-850 mg/kg, aproximadamente 50-800 mg/kg, aproximadamente 50-750 mg/kg, aproximadamente 50-700 mg/kg, aproximadamente 50-650 mg/kg, aproximadamente 50-600 mg/kg, aproximadamente 50-550 mg/kg, aproximadamente 50-500 mg/kg, aproximadamente 50-450 mg/kg, aproximadamente 50-400 mg/kg, aproximadamente 50-350 mg/kg, aproximadamente 50-300 mg/kg, aproximadamente 50-250 mg/kg, aproximadamente 50-200 mg/kg, aproximadamente 50-150 mg/kg, ou aproximadamente 50-100 mg/kg.

94. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 81 a 89, caracterizado pelo fato de que a dose terapeuticamente

eficaz é uma dose fixa.

95. Método, de acordo com a reivindicação 94, caracterizado pelo fato de que a dose fixa é igual ou superior a 50 mg, 100 mg, 150 mg, 200 mg, 250 mg, 300 mg, 320 mg, 360 mg, 380 mg ou 400 mg.

96. Método, de acordo com a reivindicação 94, caracterizado pelo fato de que a dose fixa varia de 50-500 mg, 100-400 mg, 150-400 mg, 200-400 mg, 250-400 mg, 300-350 mg, 320-400 mg, 350-400 mg.

97. Método, de acordo com a reivindicação 94, caracterizado pelo fato de que a dose fixa é de 360 mg.

98. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 81 a 97, caracterizado pelo fato de que o intervalo de administração é diário.

99. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 81 a 97, caracterizado pelo fato de que o intervalo de administração é em dias alternados.

100. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 81 a 97, caracterizado pelo fato de que o intervalo de administração é várias vezes por semana.

101. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 81 a 97, caracterizado pelo fato de que o intervalo de administração é uma vez por semana.

102. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 81 a 97, caracterizado pelo fato de que o intervalo de administração é uma vez a cada duas semanas.

103. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 81 a 97, caracterizado pelo fato de que o intervalo de administração é uma vez a cada três semanas.

104. Método, de acordo com qualquer uma das reivindica-

ções 81 a 97, caracterizado pelo fato de que o intervalo de administração é uma vez a cada quatro semanas.

105. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 81 a 97, caracterizado pelo fato de que o intervalo de administração é uma vez a cada cinco semanas.

106. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 81 a105, caracterizado pelo fato de que o período de tratamento é enquanto o indivíduo está em hemodiálise.

107. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 81 a 106, caracterizado pelo fato de que a etapa de administração ocorre um dia antes de o indivíduo ser submetido a hemodiálise.

108. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 81 a 107, caracterizado pelo fato de que a etapa de administração ocorre durante a hemodiálise.

109. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 81 a 107, caracterizado pelo fato de que a etapa de administração ocorre dentro de um dia após a hemodiálise.

110. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 81 a 109, caracterizado pelo fato de que um ou mais sintomas de prurido urêmico são avaliados por uma escala numérica quantitativa de prurido.

111. Método, de acordo com a reivindicação 110, caracterizado pelo fato de que a administração de um anticorpo anti-OSMRß resulta em uma queda estatisticamente significativa em uma escala numérica quantitativa de prurido.

112. Método, de acordo com a reivindicação 111, caracterizado pelo fato de que a escala numérica quantitativa de prurido é selecionada a partir do grupo que consiste em uma Escala de Avaliação Numérica de Prurido (NRS), Escala Visual Analógica de Prurido (VAS), Escala de Avaliação Verbal (VRS) e suas combinações.

113. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 81 a 112, caracterizado pelo fato de que a administração de um anticorpo anti-OSMRß resulta em uma melhora em pelo menos um dos aspectos da qualidade de vida, qualidade e quantidade de sono do indivíduo.

114. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 81 a 109, caracterizado pelo fato de que um ou mais sintomas de prurido urêmico são avaliados por um Índice de Qualidade de Vida em Dermatologia (DLQI).

115. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 81 a 109, caracterizado pelo fato de que um ou mais sintomas de prurido urêmico são avaliados por uma Escala Hospitalar de Ansiedade e Depressão (HADS).

116. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 81 a 109, caracterizado pelo fato de que um ou mais sintomas de dermatite atópica são avaliados por actigrafia.

117. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 81 a 116, caracterizado pelo fato de que o controle é indicativo de um ou mais sintomas de prurido urêmico no indivíduo antes do tratamento.

118. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 81 a 117, caracterizado pelo fato de que um ou mais sintomas de prurido urêmico no indivíduo antes do tratamento compreendem um escore em um NRS de prurido maior ou igual a 5, ou uma avaliação equivalente em uma escala numérica quantitativa de prurido.

119. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 81 a 118, caracterizado pelo fato de que um ou mais sintomas de prurido urêmico no indivíduo antes do tratamento compreendem um escore em um NRS de prurido maior ou igual a 7, ou uma avaliação equivalente em uma escala numérica quantitativa de prurido.

120. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 81 a 119, caracterizado pelo fato de que o indivíduo com necessidade de tratamento tem doença renal em estágio terminal.

121. Método, de acordo com a reivindicação 120, caracterizado pelo fato de que o indivíduo em necessidade de tratamento está sendo submetido a um regime de hemodiálise pelo menos uma vez por semana.

122. Método, de acordo com a reivindicação 120, caracterizado pelo fato de que o indivíduo com necessidade de tratamento está sendo submetido a um regime de hemodiálise três vezes por semana.

123. Método, de acordo com a reivindicação 122, caracterizado pelo fato de que o regime de hemodiálise três vezes por semana tem sido estável por pelo menos três meses.

124. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 81 a 123, caracterizado pelo fato de que o controle é indicativo de um ou mais sintomas de prurido urêmico em um indivíduo controle com o mesmo estado de doença sem tratamento.

125. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 81 a 124, caracterizado pelo fato de que o controle é indicativo de um ou mais sintomas de prurido urêmico em um indivíduo controle com o mesmo estado de doença que recebeu um placebo.

126. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 81 a 125, caracterizado pelo fato de que a administração não resulta em efeitos adversos graves no indivíduo.

127. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 81 a 126, caracterizado pelo fato de que a administração não resulta em um evento adverso selecionado do grupo que consiste em edema periférico, nasofaringite, infecções do trato respiratório superior, aumento da creatina fosfoquinase, conjuntivite, blefarite, herpes oral, ceratite, prurido ocular, outra infecção pelo vírus do herpes sim-

plex, olho seco e suas combinações.

128. Método de tratamento de prurido em um indivíduo com doença renal, caracterizado pelo fato de que compreende uma etapa de:

administrar ao indivíduo em necessidade de tratamento um anticorpo anti-OSMRß em uma dose terapeuticamente eficaz e um intervalo de administração por um período de tratamento suficiente para melhorar, estabilizar ou reduzir um ou mais sintomas de prurido em relação a um controle.

129. Método, de acordo com a reivindicação 128, caracterizado pelo fato de que o indivíduo tem doença renal crônica.

130. Método, de acordo com a reivindicação 128 ou 129, caracterizado pelo fato de que a administração de um anticorpo anti-OSMRß ocorre antes, durante ou imediatamente após a diálise.

131. Método, de acordo com a reivindicação 128, caracterizado pelo fato de que o método trata o prurido em indivíduos pré-diálise que sofrem de doença renal crônica.

132. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 128 a 131, caracterizado pelo fato de que o prurido é prurido associado à doença renal crônica.

133. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 128 a 132, caracterizado pelo fato de que o indivíduo é um jovem.

134. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações precedentes, caracterizado pelo fato de que o anticorpo anti-OSMRß compreende:

uma região determinante complementar da cadeia leve 1 (LCDR1) definida pela SEQ ID NO: 8, uma região determinante complementar da cadeia leve 2 (LCDR2) definida pela SEQ ID NO: 9 e uma região determinante complementar da cadeia leve 3 (LCDR3) de-

finida pela SEQ ID NO: 10; e

uma região determinante complementar da cadeia pesada 1 (HCDR1) definida pela SEQ ID NO: 5,

uma região determinante complementar da cadeia pesada 2 (HCDR2) definida pela SEQ ID NO: 6,

e uma região determinante complementar da cadeia pesada 3 (HCDR3) definida pela SEQ ID NO: 7.

135. Método, de acordo com a reivindicação 134, caracterizado pelo fato de que o anticorpo anti-OSMRß compreende:

um domínio variável de cadeia leve com uma sequência de aminoácidos pelo menos 90% idêntica à SEQ ID NO: 4; e

um domínio variável de cadeia pesada tendo uma sequência de aminoácidos pelo menos 90% idêntica à SEQ ID NO: 3.

136. Método, de acordo com a reivindicação 135, caracterizado pelo fato de que

o domínio variável de cadeia leve tem a sequência de aminoácidos apresentada na SEQ ID NO: 4; e

o domínio variável de cadeia pesada tem a sequência de aminoácidos estabelecida na SEQ ID NO: 3.

137. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 134 a 136, caracterizado pelo fato de que o anticorpo anti-OSMRß compreende os domínios CH1, dobradiça e CH2 derivados de um anticorpo IgG4 fundido a um domínio CH3 derivado de um anticorpo IgG1.

138. Método, de acordo com a reivindicação 137, caracterizado pelo fato de que o anticorpo anti-OSMRß compreende

uma cadeia leve com uma sequência de aminoácidos pelo menos 90% idêntica à SEQ ID NO: 2; e

uma cadeia pesada com uma sequência de aminoácidos pelo menos 90% idêntica à SEQ ID NO: 1.

139. Método, de acordo com a reivindicação 138, caracterizado pelo fato de que

a cadeia leve possui a sequência de aminoácidos apresentada na SEQ ID NO: 2; e

a cadeia pesada tem a sequência de aminoácidos estabelecida na SEQ ID NO: 1.

140. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações precedentes, caracterizado pelo fato de que administrar o anticorpo anti-OSMRβ resulta em uma diminuição no Escore de Classificação Numérica (NRS) do prurido em comparação com um controle.

141. Método, de acordo com a reivindicação 140, caracterizado pelo fato de que o controle é um NRS indicativo de um indivíduo com estado de doença comparável sem tratamento.

142. Método, de acordo com a reivindicação 140, caracterizado pelo fato de que o controle é um NRS no indivíduo antes do tratamento.

143. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações precedentes, caracterizado pelo fato de que administrar o anticorpo anti-OSMRβ resulta em uma diminuição na Escala Visual Analógica (VAS) de prurido em comparação com um controle.

144. Método, de acordo com a reivindicação 143, caracterizado pelo fato de que o controle é uma VAS indicativa de um indivíduo com estado de doença comparável sem tratamento.

145. Método, de acordo com a reivindicação 143, caracterizado pelo fato de que o controle é uma VAS de referência no indivíduo antes do tratamento.

146. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 134 a 145, caracterizado pelo fato de que o NRS é diminuído em pelo menos 2 pontos, ou pelo menos 3 pontos, ou pelo menos 4 pontos, ou pelo menos 5 pontos, ou pelo menos 6 pontos, ou pelo menos

7 pontos, ou pelo menos 8 pontos.

147. Método, de acordo com a reivindicação 146, caracterizado pelo fato de que o NRS é diminuído em pelo menos 4 pontos.

148. Método, de acordo com a reivindicação 146, caracterizado pelo fato de que o NRS é diminuído em pelo menos 8 pontos.

149. Método, de acordo com a reivindicação 146, caracterizado pelo fato de que a diminuição no NRS é de pelo menos 4 pontos em pelo menos 30%, ou pelo menos 40%, ou pelo menos 50%, ou pelo menos 60% dos indivíduos administrados com o anticorpo anti-OSMRβ.

150. Método, de acordo com a reivindicação 146, caracterizado pelo fato de que a diminuição no NRS é de pelo menos 6 pontos em pelo menos 10%, ou pelo menos 20%, ou pelo menos 30%, ou pelo menos 40% dos indivíduos administrados com o anticorpo anti-OSMRβ.

151. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 140 a 150, caracterizado pelo fato de que a diminuição no NRS ocorre menos de 5 semanas, ou menos de 4 semanas, ou menos de 3 semanas, ou menos de 2 semanas, ou menos de 1 semana após a dose inicial do indivíduo do anticorpo anti-OSMRβ.

152. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 140 a 151, caracterizado pelo fato de que a diminuição no NRS é maior que 20%, ou maior que 30%, ou maior que 40% ou maior que 50% em comparação com o controle cerca de 4 semanas após a dose inicial do indivíduo do anticorpo anti-OSMRβ.

153. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 140 a 152, caracterizado pelo fato de que o NRS é o pior NRS de prurido (WI-NRS).

154. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 140 a 152, caracterizado pelo fato de que o valor NRS é calcula-

do como uma média semanal.

155. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações precedentes, caracterizado pelo fato de que administrar o anticorpo anti-OSMRβ resulta em melhora do sono em um indivíduo, conforme evidenciado por uma diminuição na VAS de perda de sono em comparação com um controle.

156. Método, de acordo com a reivindicação 155, caracterizado pelo fato de que o controle é uma VAS de perda de sono indicativo de um indivíduo com estado de doença comparável sem tratamento.

157. Método, de acordo com a reivindicação 155, caracterizado pelo fato de que o controle é uma VAS de perda de sono no indivíduo antes do tratamento.

158. Método, de acordo com a reivindicação 155, caracterizado pelo fato de que o controle é uma VAS de perda de sono em um indivíduo com estado de doença comparável, mas tratado com um placebo.

159. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 155 a 158, caracterizado pelo fato de que a diminuição na VAS de perda de sono em relação ao controle é de pelo menos 10%, ou pelo menos 20%, ou pelo menos 30%, ou pelo menos 40%, ou pelo menos 50%, ou pelo menos 60%, ou pelo menos 70%, ou pelo menos 80%, ou pelo menos 90%.

160. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 155 a 159, caracterizado pelo fato de que a diminuição na VAS de perda de sono ocorre menos de 5 semanas, ou menos de 4 semanas, ou menos de 3 semanas, ou menos de 2 semanas, ou menos de 1 semana após a dose inicial do indivíduo do anticorpo anti-OSMRβ.

161. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 155 a 160, caracterizado pelo fato de que o valor da VAS de per-

da de sono é calculado como uma média semanal.

162. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações precedentes, caracterizado pelo fato de que administrar o anticorpo anti-OSMRβ resulta em uma diminuição no EASI em comparação com um controle.

163. Método, de acordo com a reivindicação 162, caracterizado pelo fato de que o controle é um EASI indicativo de um indivíduo com estado de doença comparável sem tratamento.

164. Método, de acordo com a reivindicação 163, caracterizado pelo fato de que o controle é um EASI no indivíduo antes do tratamento.

165. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 162 a 164, caracterizado pelo fato de que a diminuição em EASI em comparação com o controle é de pelo menos 10%, ou pelo menos 20%, ou pelo menos 30%, ou pelo menos 40%, ou por pelo menos 50%, ou pelo menos 60%, ou pelo menos 70%, ou pelo menos 75%, ou pelo menos 80%, ou pelo menos 90%.

166. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 162 a 165, caracterizado pelo fato de que a diminuição em EASI ocorre menos de 5 semanas, ou menos de 4 semanas, ou menos de 3 semanas, ou menos de 2 semanas, ou menos de 1 semana após a dose inicial do indivíduo do anticorpo anti-OSMRß.

167. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 162 a 166, caracterizado pelo fato de que o valor EASI é calculado como uma média semanal.

168. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações precedentes, caracterizado pelo fato de que administrar o anticorpo anti-OSMRβ resulta em dois ou mais de:

uma diminuição no Escore de Classificação Numérica (NRS) de prurido em pelo menos 4 pontos em comparação com um

NRS de controle;

uma diminuição em EASI em pelo menos 20% em comparação com um EASI de controle;

uma redução na VAS da perda de sono em pelo menos 20% em comparação com uma VAS de controle;

uma melhora no Escore de Dermatite Ativa (SCORAD) em comparação com um SCORAD de controle;

uma melhoria no Índice de Qualidade de Vida em Dermatologia (DLQI) comparado a um DLQI de controle; e

uma melhoria na Escala de Ansiedade e Depressão Hospitalar (HADS) em comparação com uma HADSI de controle.

169. Método, de acordo com a reivindicação 168, caracterizado pelo fato de que administrar o anticorpo anti-OSMRβ resulta em uma diminuição no Escore de Classificação Numérica (NRS) de prurido em pelo menos 4 pontos em comparação com um NRS de controle, e uma diminuição no EASI em pelo menos 20% em comparação com um EASI de controle.

170. Método, de acordo com a reivindicação 168 ou 169, caracterizado pelo fato de que a administração do anticorpo anti-OSMRβ resulta em uma diminuição no Escore de Classificação Numérica (NRS) de prurido em pelo menos 4 pontos em comparação com um NRS de controle, e uma diminuição da VAS da perda de sono em pelo menos 20% em comparação com a VAS de controle.

171. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 162 a 170, caracterizado pelo fato de que administrar o anticorpo anti-OSMRβ resulta em uma diminuição na VAS de perda de sono em pelo menos 20% em comparação com uma VAS de controle, e uma diminuição no EASI em pelo menos 20% em comparação com um EASI de controle.

172. Método, de acordo com qualquer uma das reivindica-

ções 162 a 171, caracterizado pelo fato de que a administração do anticorpo anti-OSMRβ resulta em uma diminuição no Escore de Classificação Numérica (NRS) de prurido em pelo menos 4 pontos, 5 pontos, 6 pontos, 7 pontos, 8 pontos ou 9 pontos em comparação com o NRS de controle.

173. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 162 a 172, caracterizado pelo fato de que administrar o anticorpo anti-OSMRß resulta em uma diminuição no EASI em pelo menos 30%, ou pelo menos 40%, ou pelo menos 50%, ou pelo menos 60%, ou pelo menos 70%, ou pelo menos 75%, ou pelo menos 80%, ou pelo menos 90% em comparação com o controle EASI.

174. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 162 a 173, caracterizado pelo fato de que administrar o anticorpo anti-OSMRß resulta em uma diminuição na VAS de perda de sono em pelo menos 30%, ou pelo menos 40%, ou pelo menos 50%, ou pelo menos 60%, ou pelo menos 70%, ou pelo menos 80%, ou pelo menos pelo menos 90% em comparação com a VAS de controle.

175. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 162 a 174, caracterizado pelo fato de que o controle é um valor indicativo de um parâmetro respectivo em um indivíduo com estado de doença comparável sem tratamento.

176. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 162 a 174, caracterizado pelo fato de que o controle é um valor indicativo de um respectivo parâmetro em um indivíduo antes do tratamento.

177. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 162 a 174, caracterizado pelo fato de que o controle é um valor indicativo de um parâmetro respectivo em um indivíduo com estado de doença comparável, mas tratado com um placebo.

178. Método, de acordo com qualquer uma das reivindica-

ções precedentes, caracterizado pelo fato de que o anticorpo anti-OSMRß é administrado em conjunto com um agente terapêutico adicional.

179. Método, de acordo com a reivindicação 178, caracterizado pelo fato de que o agente terapêutico adicional é um corticosteroide tópico.

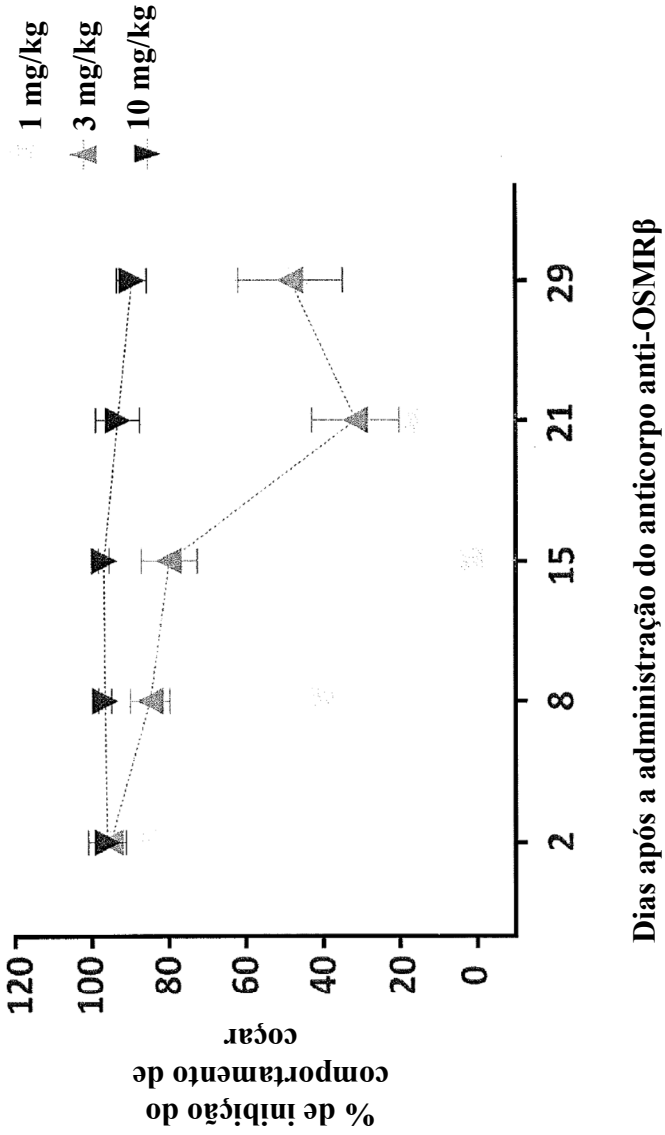
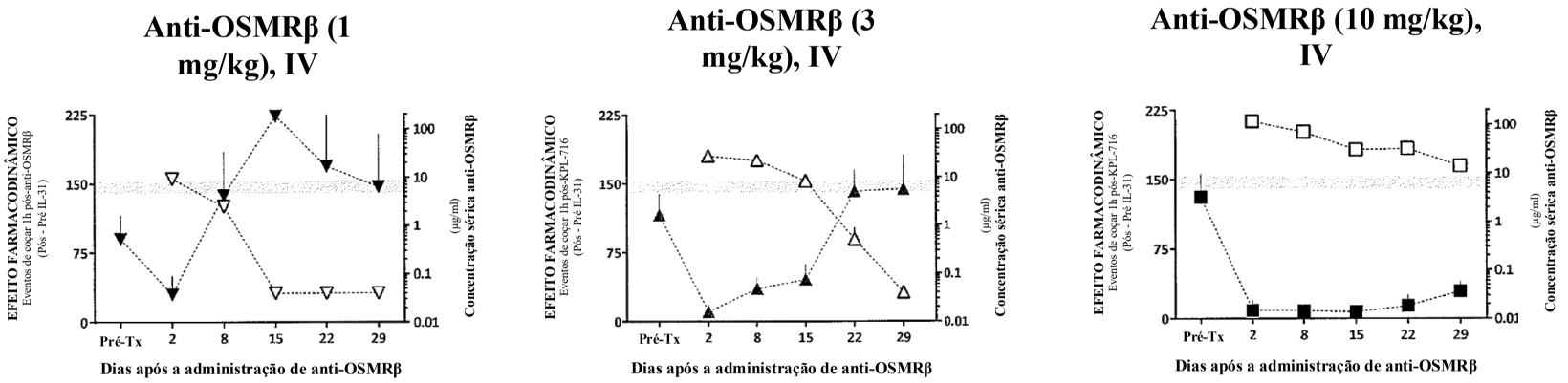

1 mg/kg
3 mg/kg
10 mg/kg
% de inibição do comportamento de coçar
120
100
80
60
40
20
0
2
8
15
21
29
Dias após a administração do anticorpo anti-OSMRβ

FIGURA 1A



Faixa de concentração eficaz definida via correlação PK/PD = 5 - 8,5 µg/mL

Anti-OSMRβ foi administrado no dia 1 por via IV

Os símbolos preenchidos representam o efeito farmacodinâmico no eixo vertical esquerdo

Os símbolos abertos representam o efeito farmacocinético no eixo vertical direito

Os eventos de coçar são calculados como eventos de desafio pós-IL-31 menos eventos de desafio pré-IL-31.
N=6 animais foram tratados por grupo de dose
Limite inferior de quantificação = 0,04 µg/mL.

FIGURA 1B

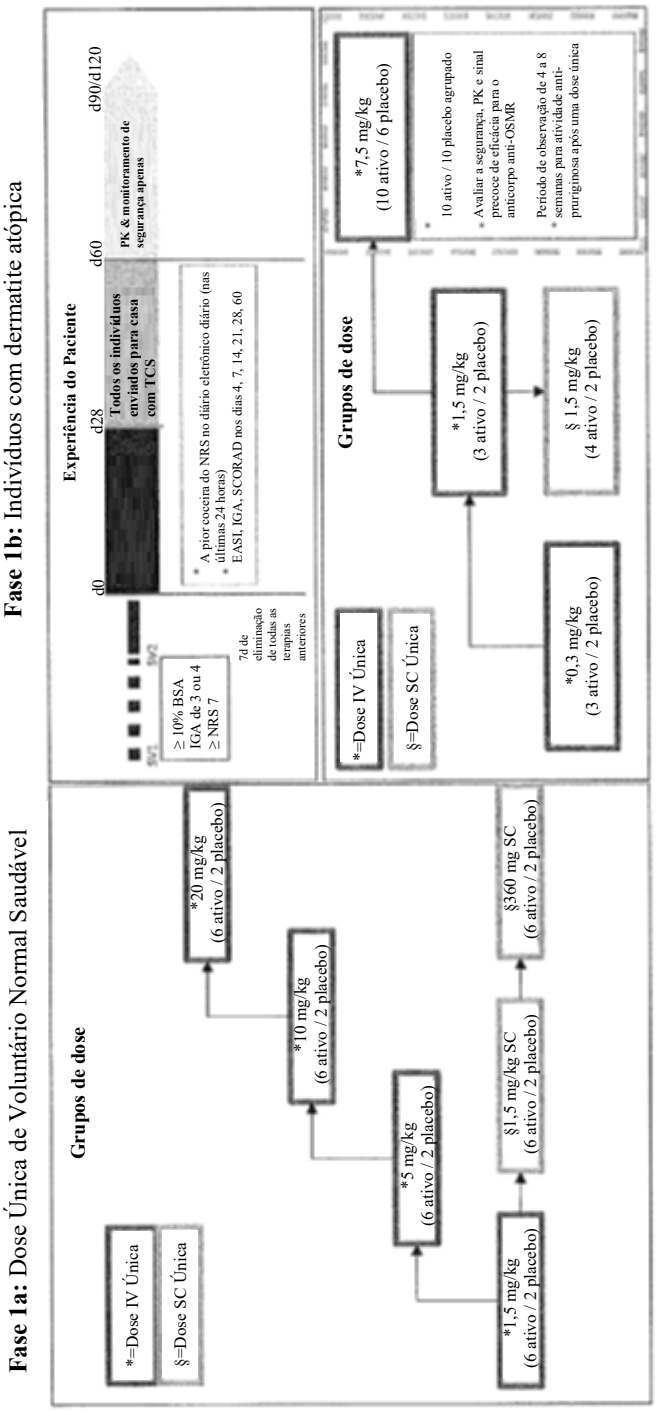

Fase 1a: Dose Única de Voluntário Normal Saudável
Fase 1b: Indivíduos com dermatite atópica
Grupos de dose
*=Dose IV Única
§=Dose SC Única
*1,5 mg/kg (6 ativo / 2 placebo)
*5 mg/kg (6 ativo / 2 placebo)
*10 mg/kg (6 ativo / 2 placebo)
*20 mg/kg (6 ativo / 2 placebo)
§1,5 mg/kg SC (6 ativo / 2 placebo)
§360 mg SC (6 ativo / 2 placebo)
Experiência do Paciente
d0
d28
d60
d90/d120
Todos os indivíduos enviados para casa com TCS
PK & monitoramento de segurança apenas
≥ 10% BSA
IGA de 3 ou 4
≥ NRS 7
7d de eliminação de todas as terapias anteriores
A pior coceira do NRS no diário eletrônico diário (nas últimas 24 horas)
EASI, IGA, SCORAD nos dias 4, 7, 14, 21, 28, 60
Grupos de dose
*=Dose IV Única
§=Dose SC Única
*0,3 mg/kg (3 ativo / 2 placebo)
*1,5 mg/kg (3 ativo / 2 placebo)
§ 1,5 mg/kg (4 ativo / 2 placebo)
*7,5 mg/kg (10 ativo / 6 placebo)
10 ativo / 10 placebo agrupado
Avaliar a segurança, PK e sinal precoce de eficácia para o anticorpo anti-OSMR
Período de observação de 4 a 8 semanas para atividade anti-pruriginosa após uma dose única

FIGURA 2

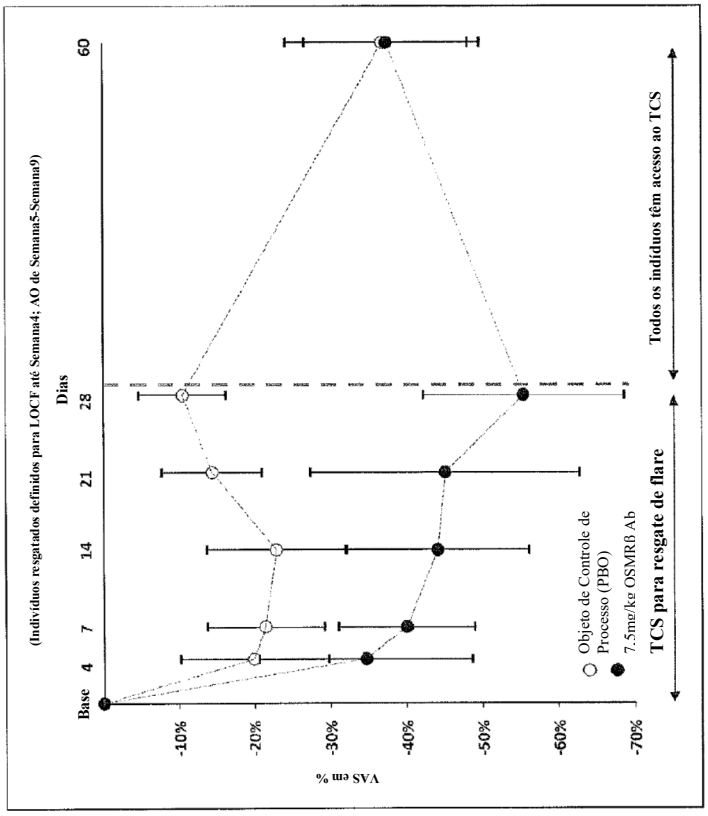


FIGURA 3B

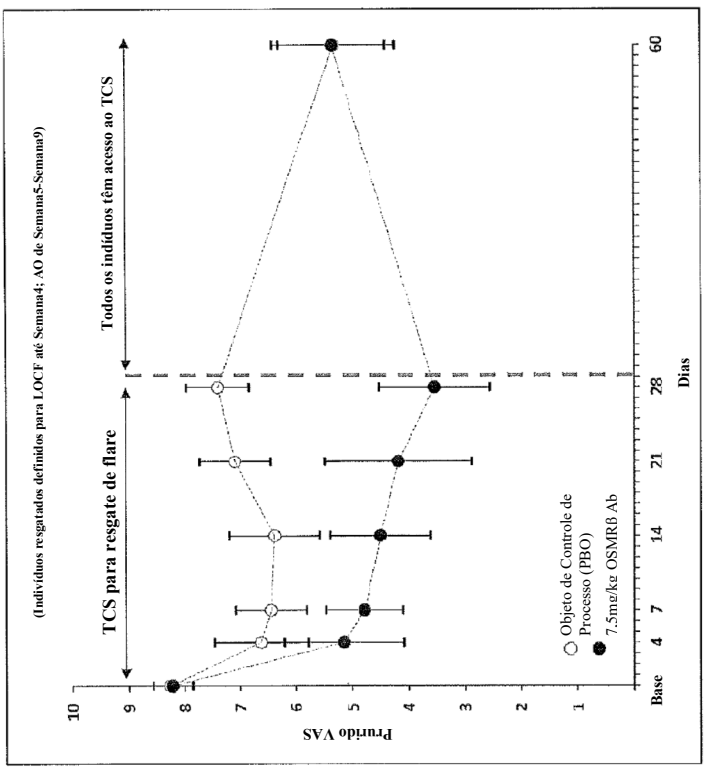


FIGURA 3A

LOCF = Último Transporte Observado
AO = conforme observado

Petição 870200159190, de 21/12/2020, pág. 191/220

Escore médio semanal de WI-NRS (+/- SEM)

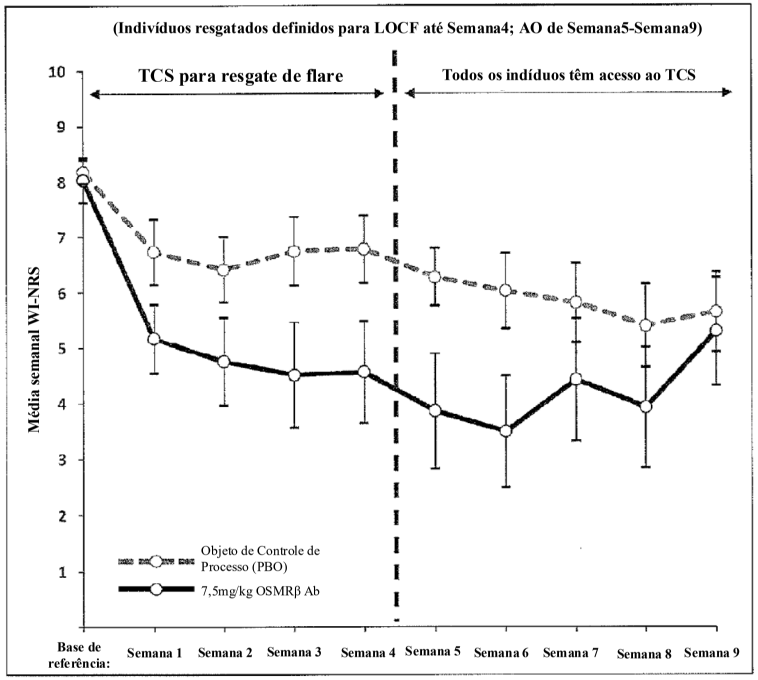


FIGURA 3C

Mudança percentual média no WI-NRS médio semanal da linha de base (+/- SEM)

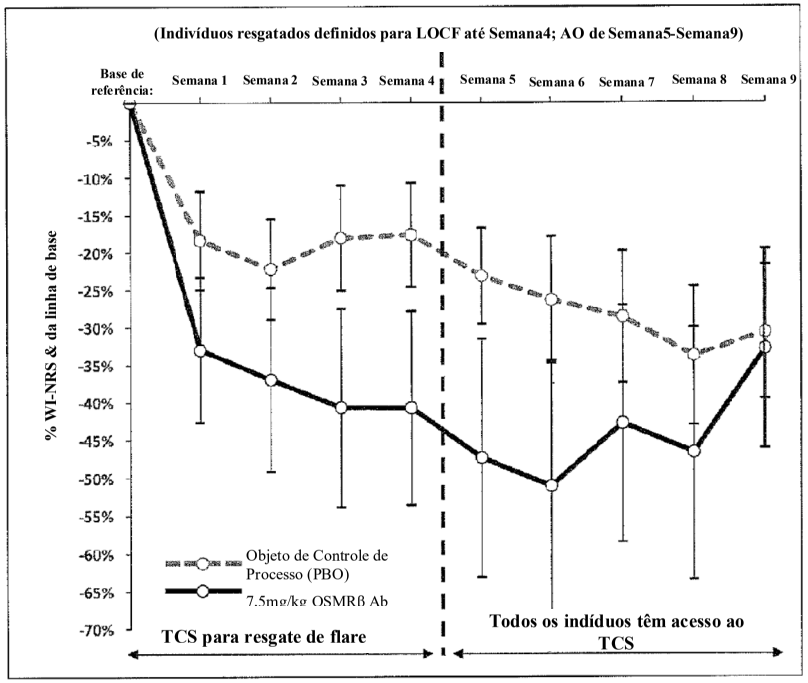


FIGURA 3D

LOCF = Último Transporte Observado
AO = conforme observado

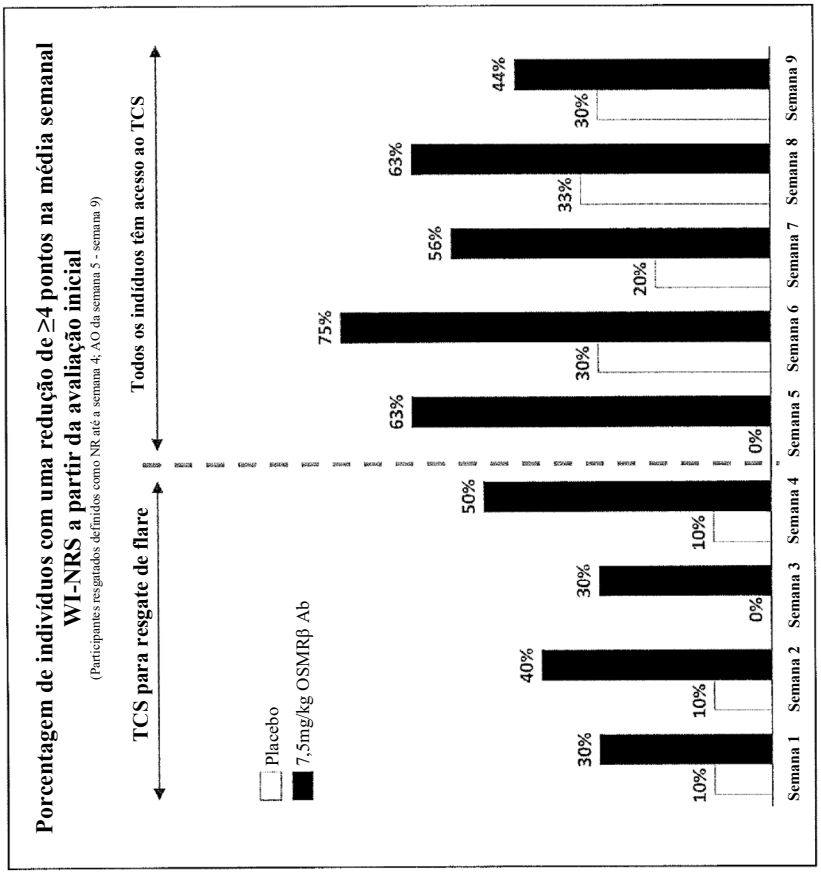


FIGURA 4

NR = não responsivo
AO = conforme observado

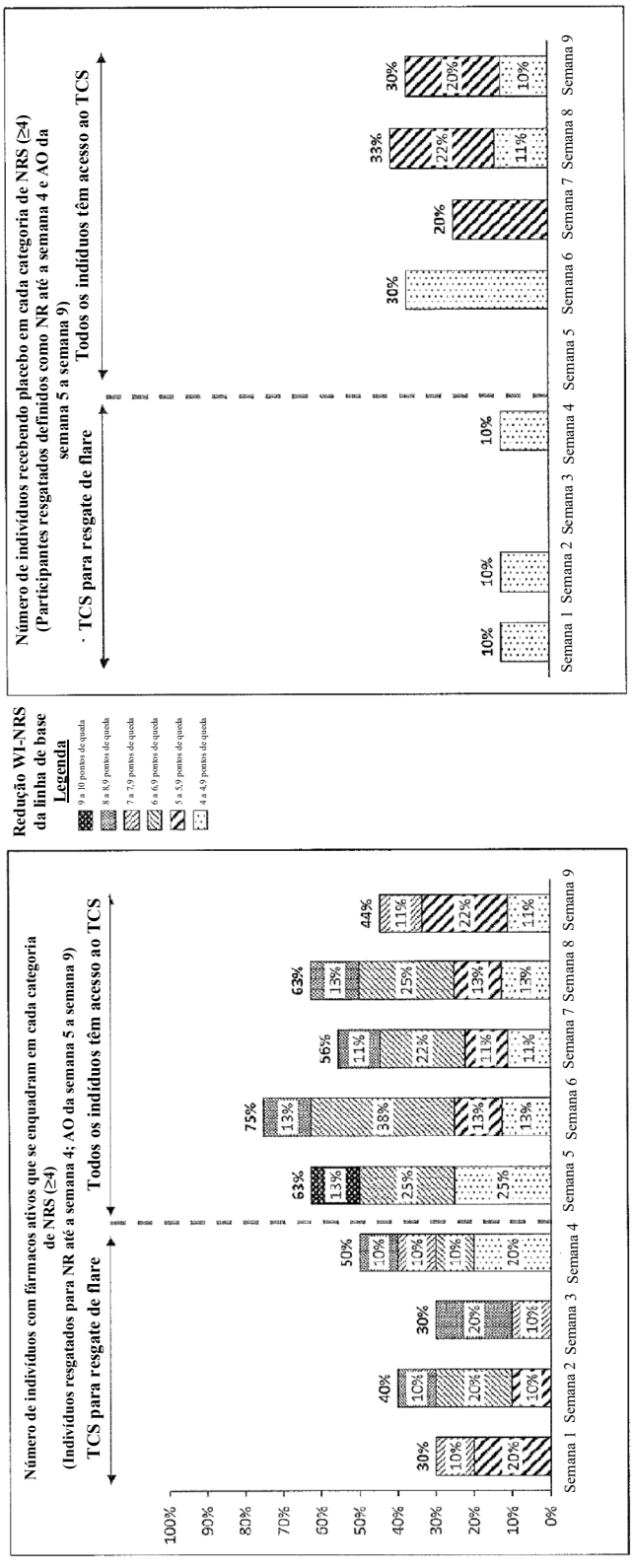
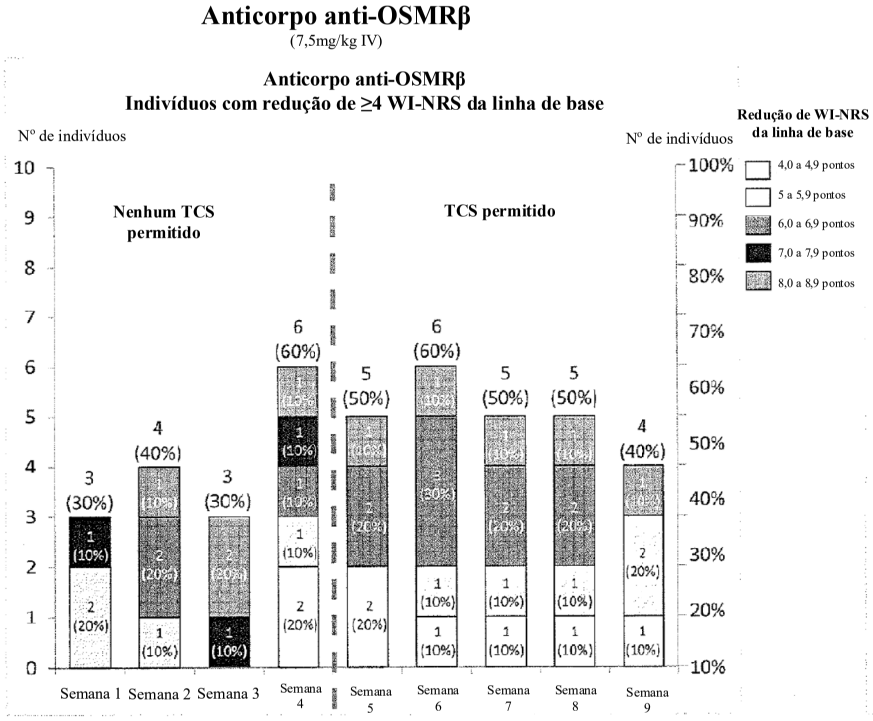


FIGURA 5A

FIGURA 5B

NR = não responsivo
AO = conforme observado



WI-NRS = Escala de avaliação numérica de pior coceira

FIGURA 5C

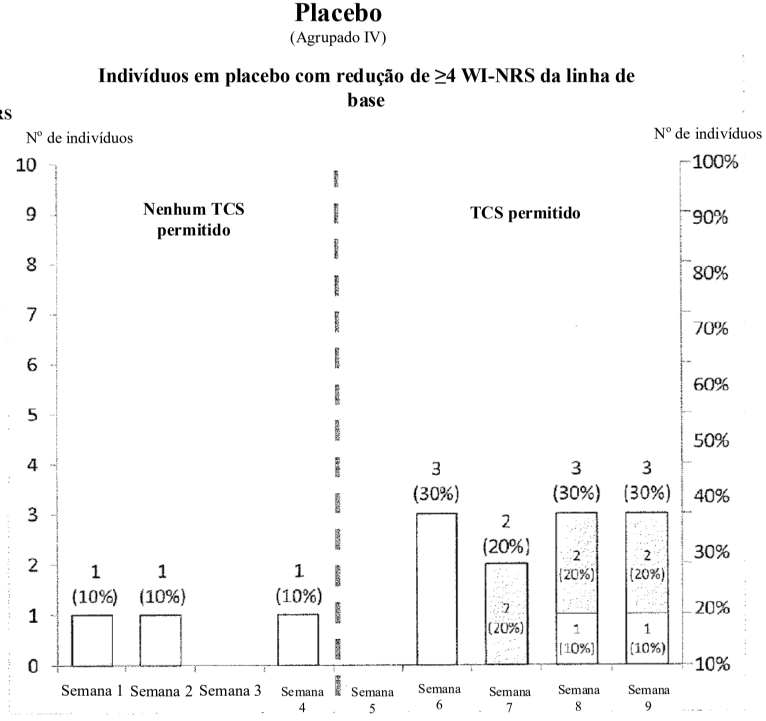


FIGURA 5D

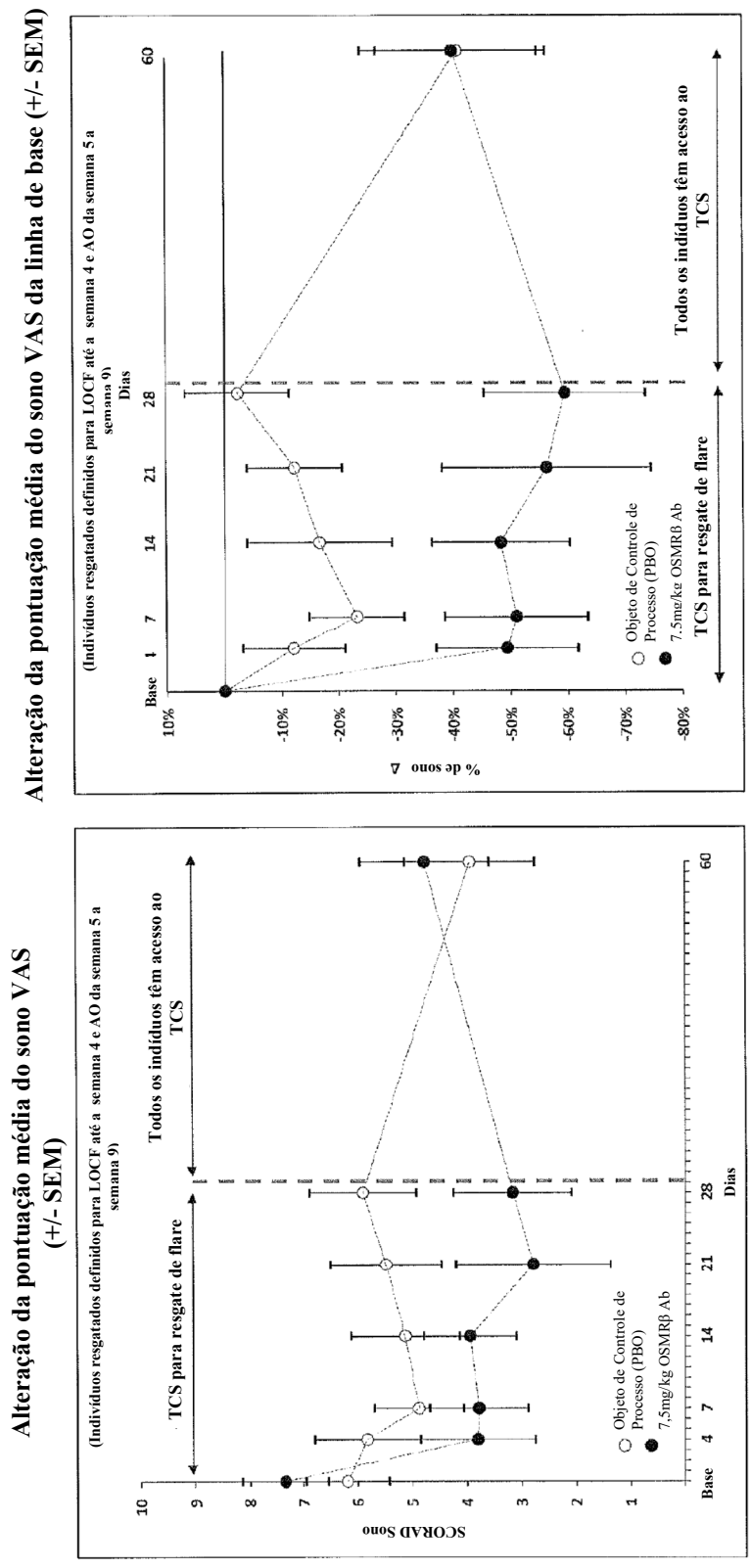


FIGURA 6A

FIGURA 6B

LOCF = Último Transporte Observado
AO = conforme observado

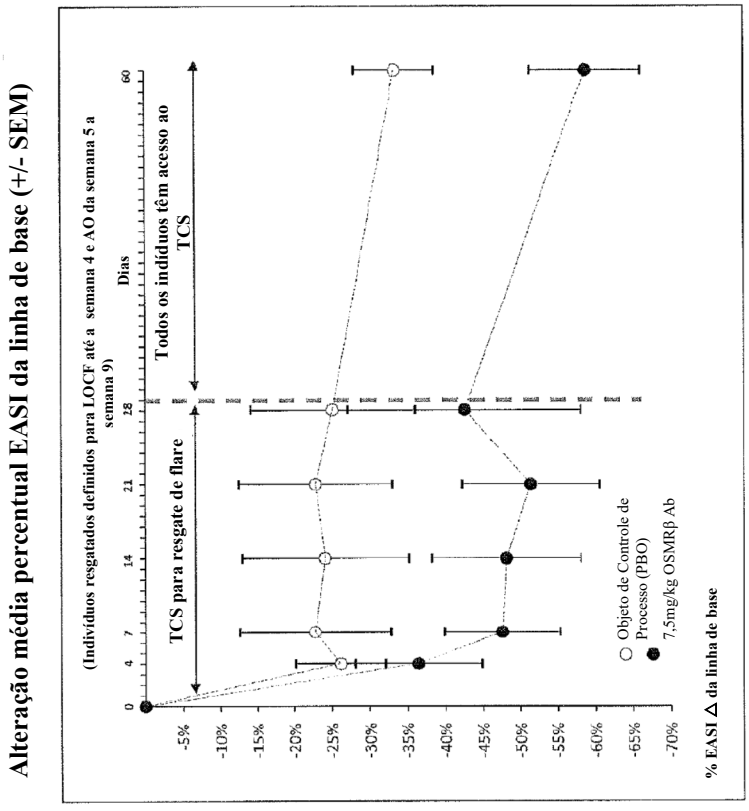


FIGURA 7B

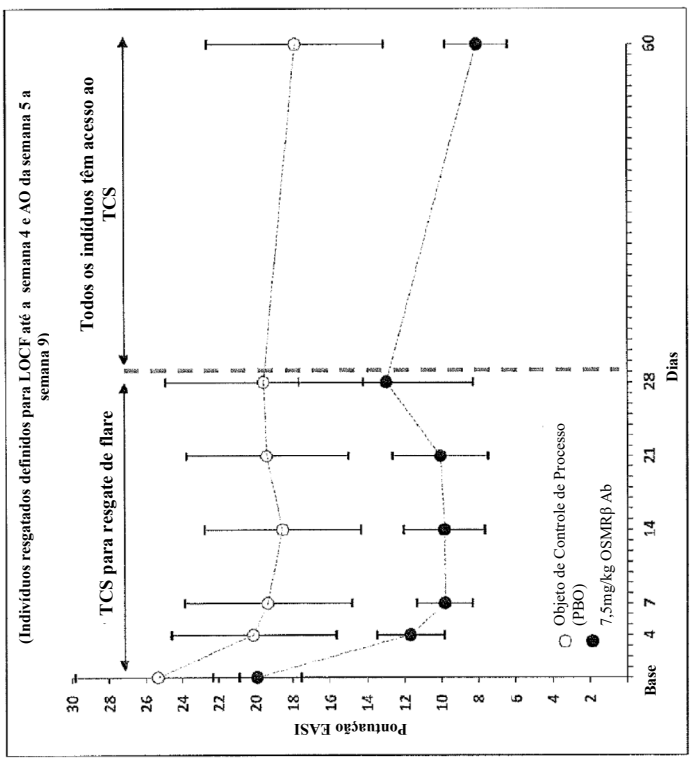


FIGURA 7A

Petição 870200159190, de 21/12/2020, pág. 198/220

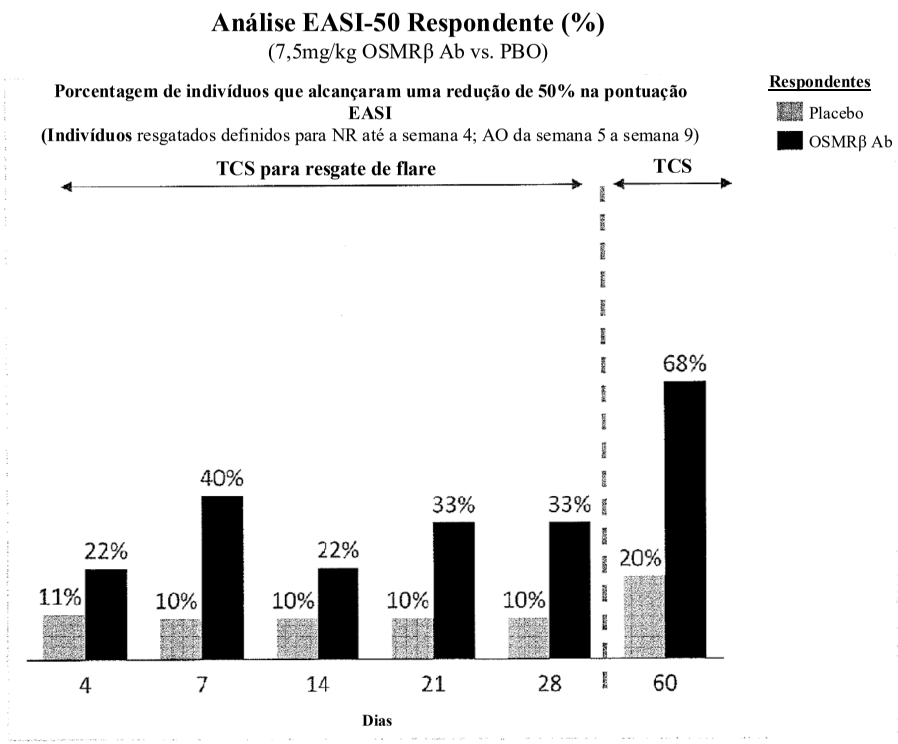


FIGURA 8A

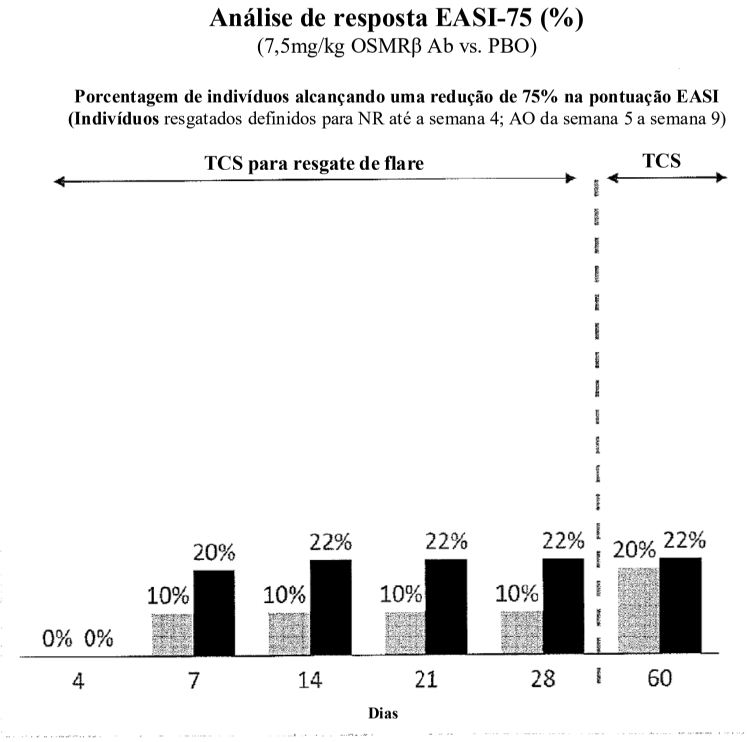


FIGURA 8B

NR = não responsivo
AO = conforme observado

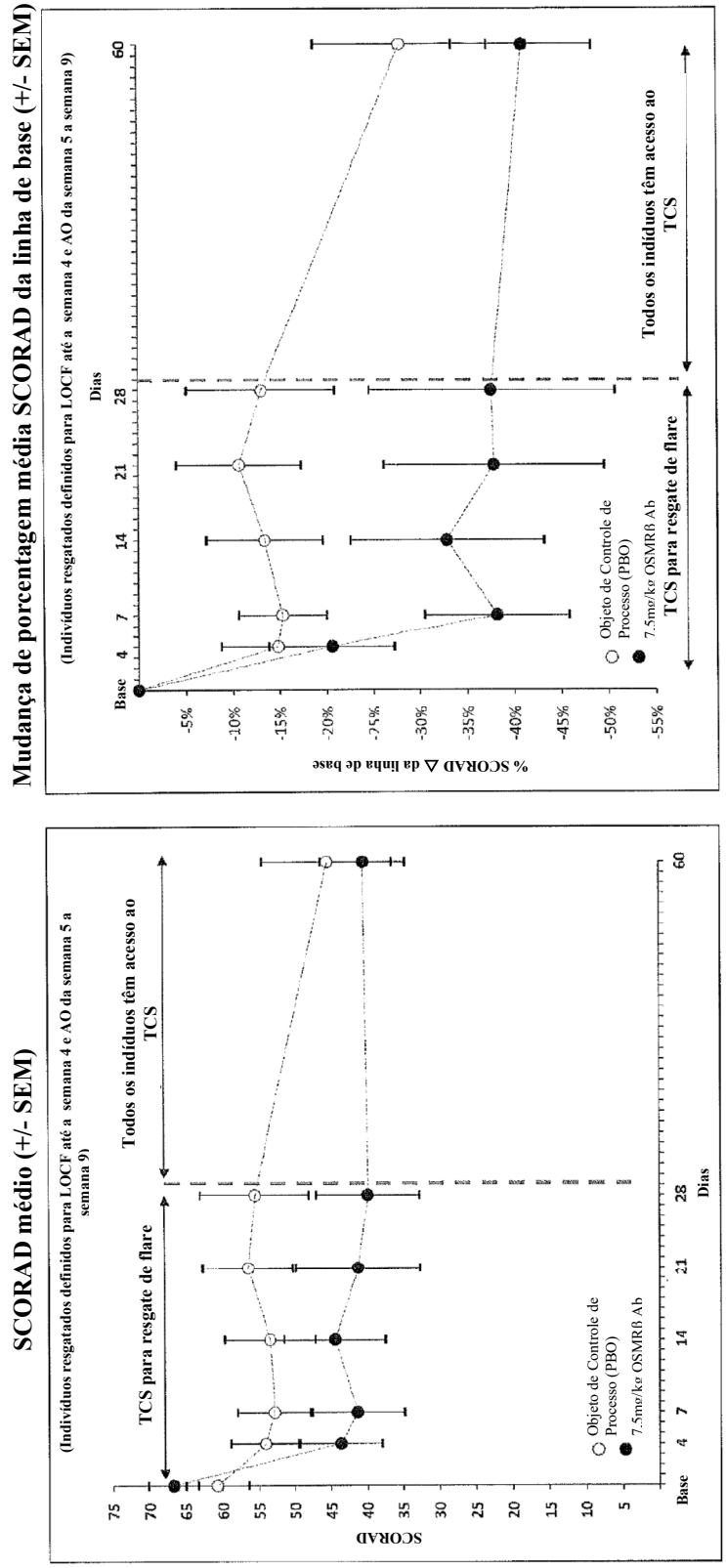


FIGURA 9A

FIGURA 9B

LOCF = Último Transporte Observado
AO = conforme observado

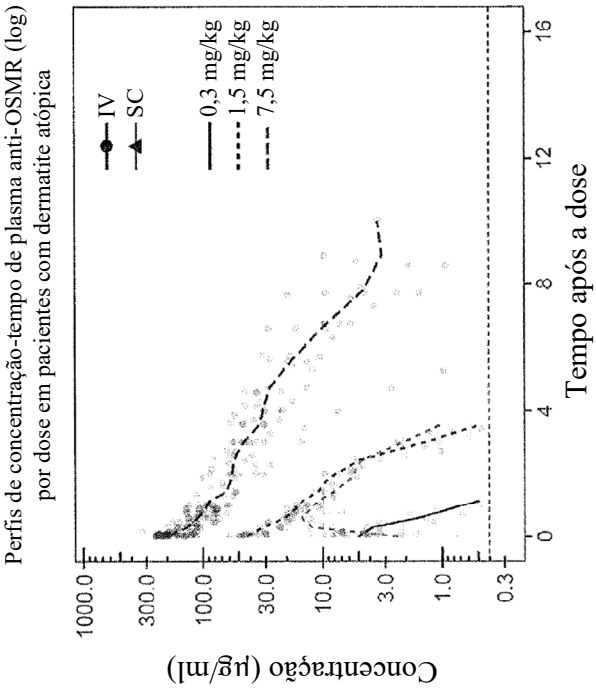


FIGURA 10B

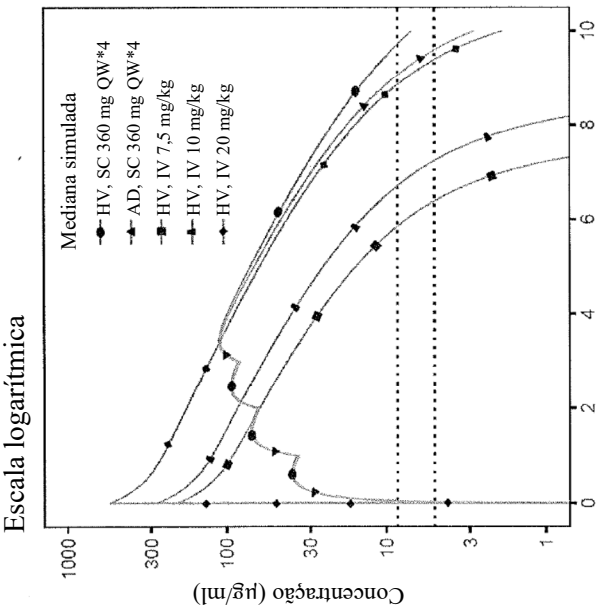


FIGURA 10A

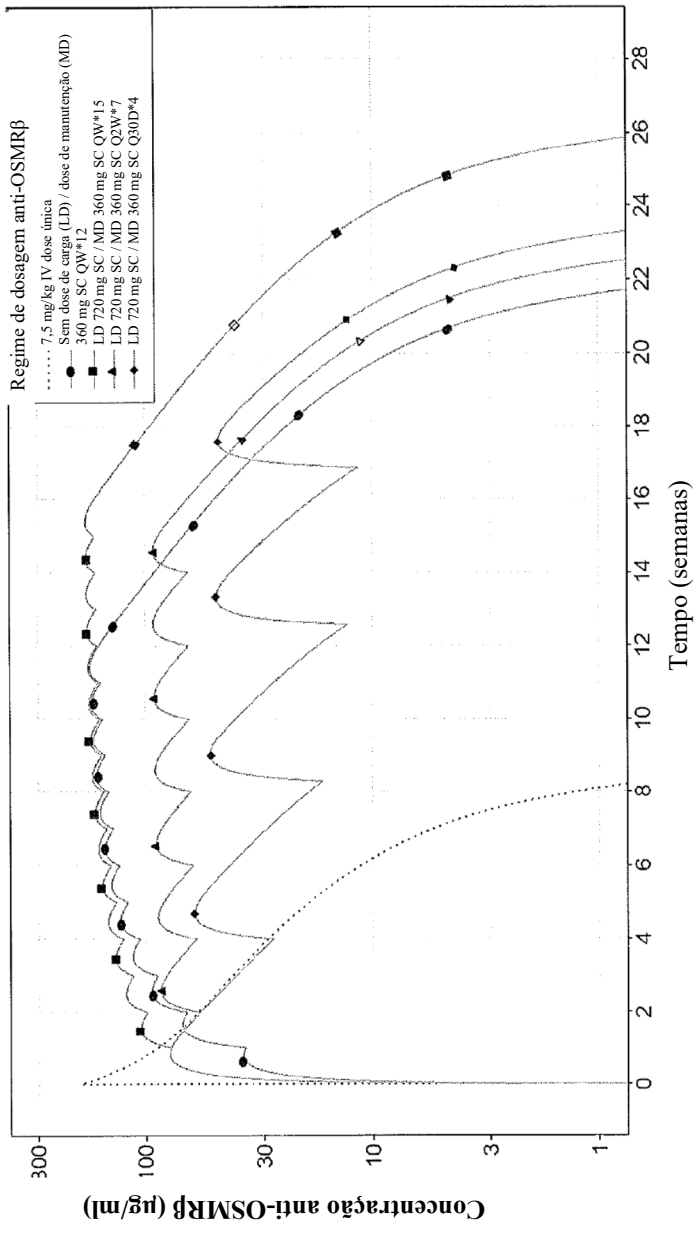

Regime de dosagem anti-OSMRβ
7.5 mg/kg IV dose única
Sem dose de carga (LD) / dose de manutenção (MD)
360 mg SC QW*12
LD 720 mg SC / MD 360 mg SC QW*15
LD 720 mg SC / MD 360 mg SC Q2W*7
LD 720 mg SC / MD 360 mg SC Q30D*4
Concentração anti-OSMRβ (µg/ml)
300
100
30
10
3
1
0
2
4
6
8
10
12
14
16
18
20
22
24
26
28
Tempo (semanas)

FIGURA 10C

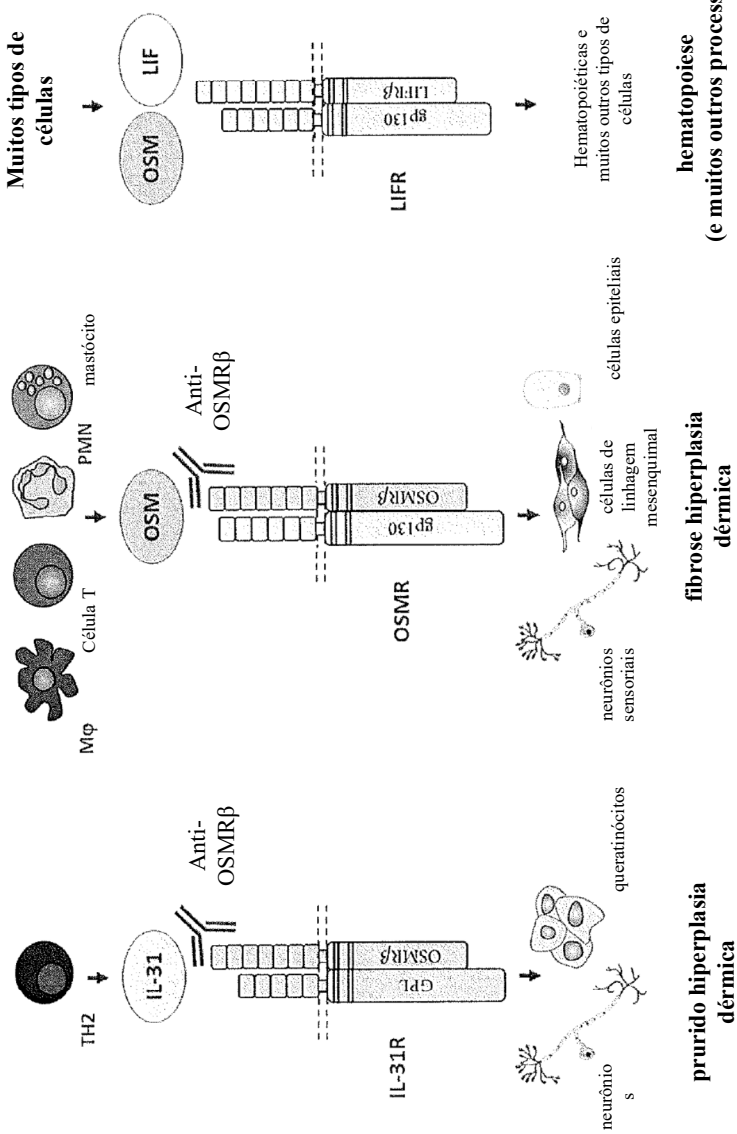
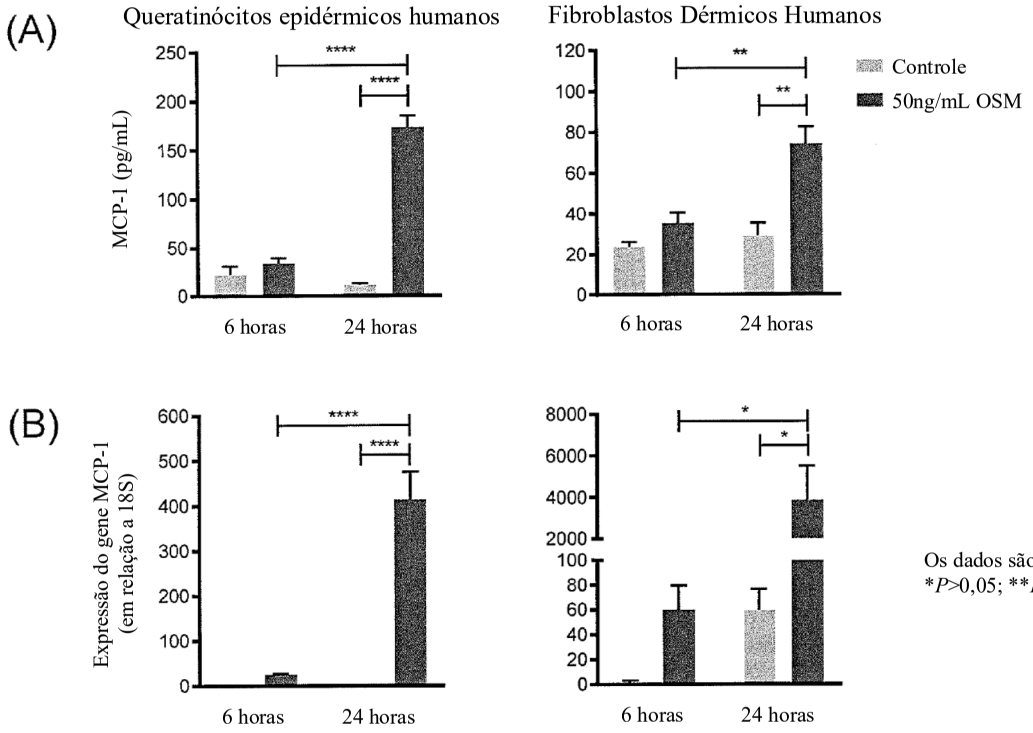

Muitos tipos de células
LIF
OSM
LIFR
gp130
LIFRβ
Hematopoiéticas e muitos outros tipos de células
hematopoiese
(e muitos outros processos)
Mφ
Célula T
PMN
mastócito
OSM
Anti-OSMRβ
gp130
OSMRβ
OSMR
células de linhagem mesenquimal
células epiteliais
neurônios sensoriais
fibrose hiperplasia dérmica
Inflamação/dor
TH2
IL-31
Anti-OSMRβ
GPL
OSMRβ
IL-31R
queratinócitos
neurônios
prurido hiperplasia dérmica
inflamação

FIGURA 11

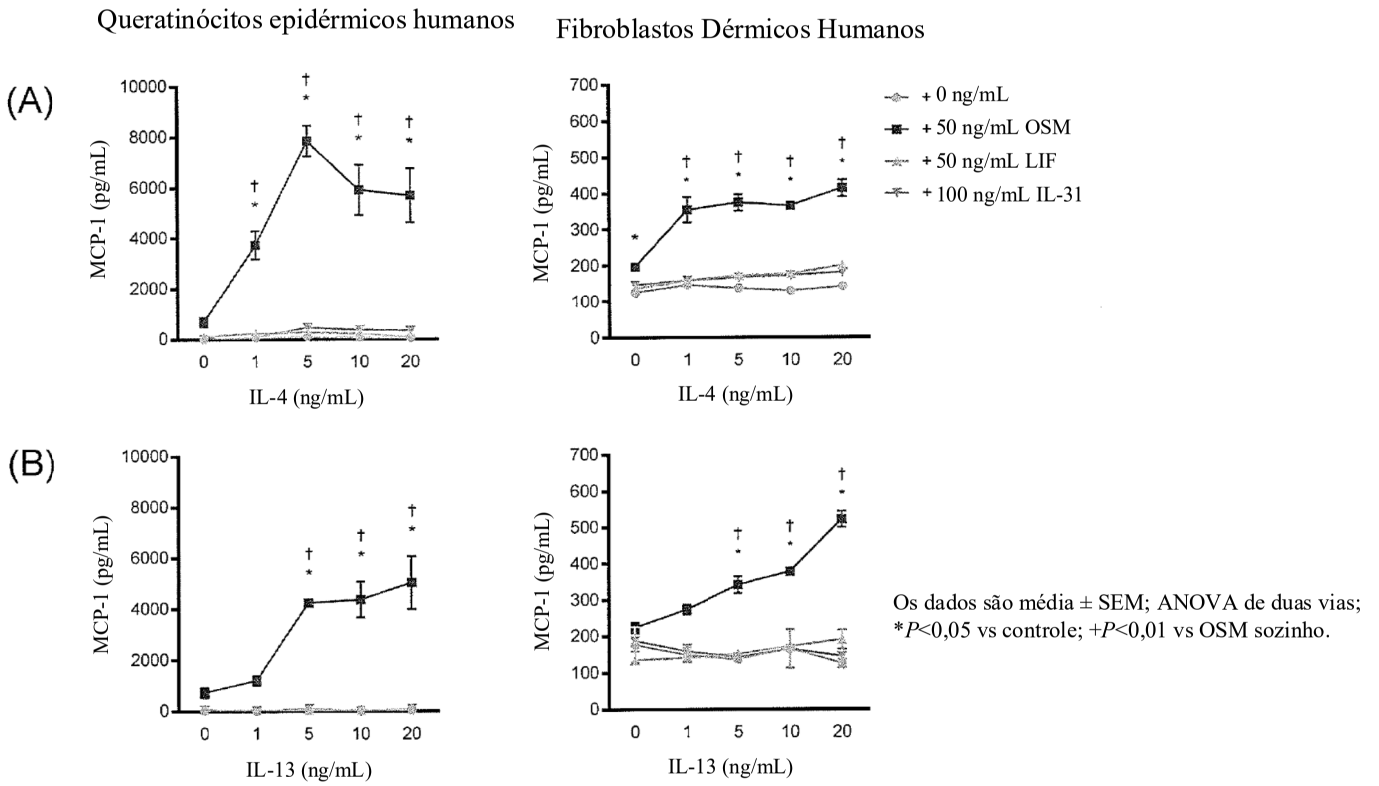


Os dados são média ± SEM; ANOVA de duas vias; **P*>0,05; ***P*>0,01; *****P*>0,0001.

HDF = fibroblastos dérmicos humanos; HEK = queratinócitos epidérmicos humanos; MCP-1 = proteína quimioatrativa de monócito-1; OSM = oncostatina M; RNA = ácido ribonucleico; qRT-PCR = reação em cadeia da polimerase de transcrição reversa quantitativa em tempo real.

FIGURA 12

Petição 870200159190, de 21/12/2020, pág. 204/220



Os dados são média ± SEM; ANOVA de duas vias; **P*<0,05 vs controle; +*P*<0,01 vs OSM sozinho.

HDF = fibroblastos dérmicos humanos, HEK = queratinócitos epidérmicos humanos, IL = interleucina, LIF = fator inibidor de leucemia, MCP-1 = proteína quimioatraente de monócito-1 OSM = oncostatina M.

FIGURA 13

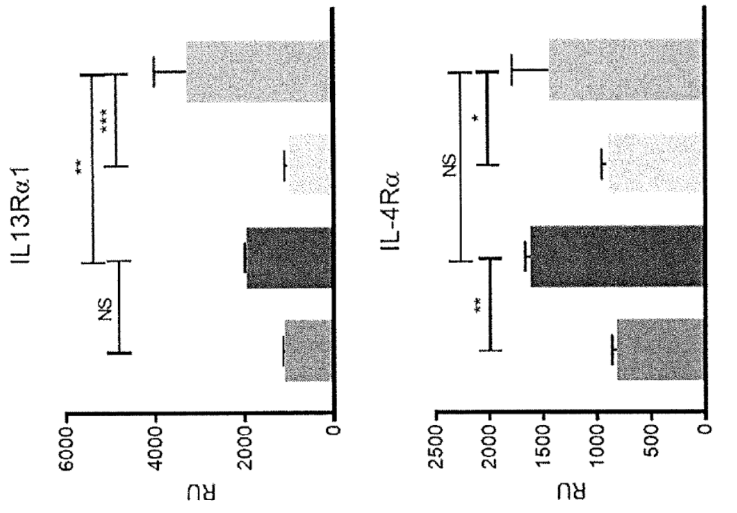
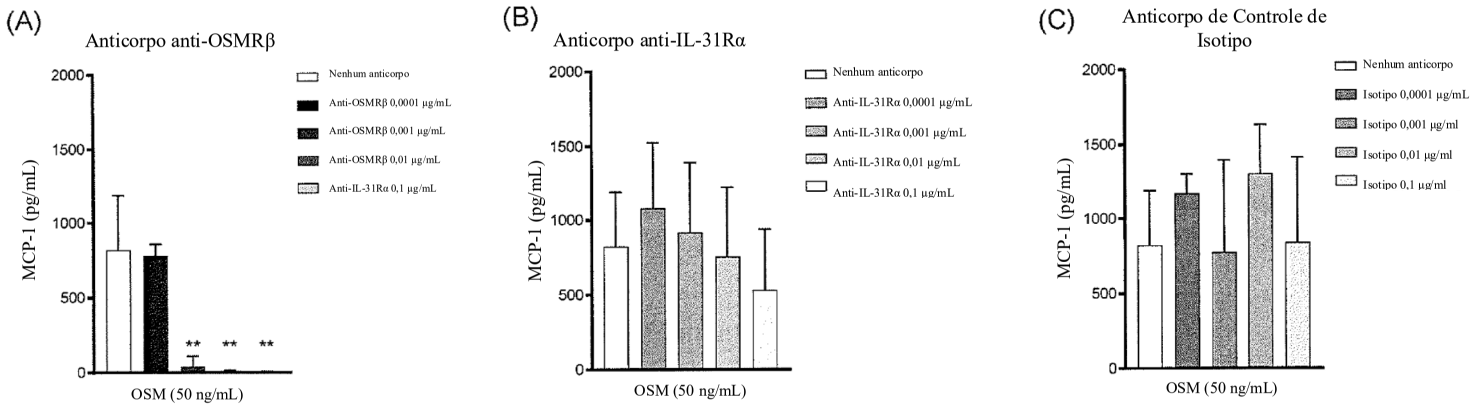

IL13Rα1
IL-4Rα
RU
NS
**
***
*
Controle 6 horas
OSM 6 horas
Controle 24 horas
OSM 24 horas
Os dados são média ± SEM; ANOVA unilateral;
*P<0,05; **P<0,01; ***P<0,001.

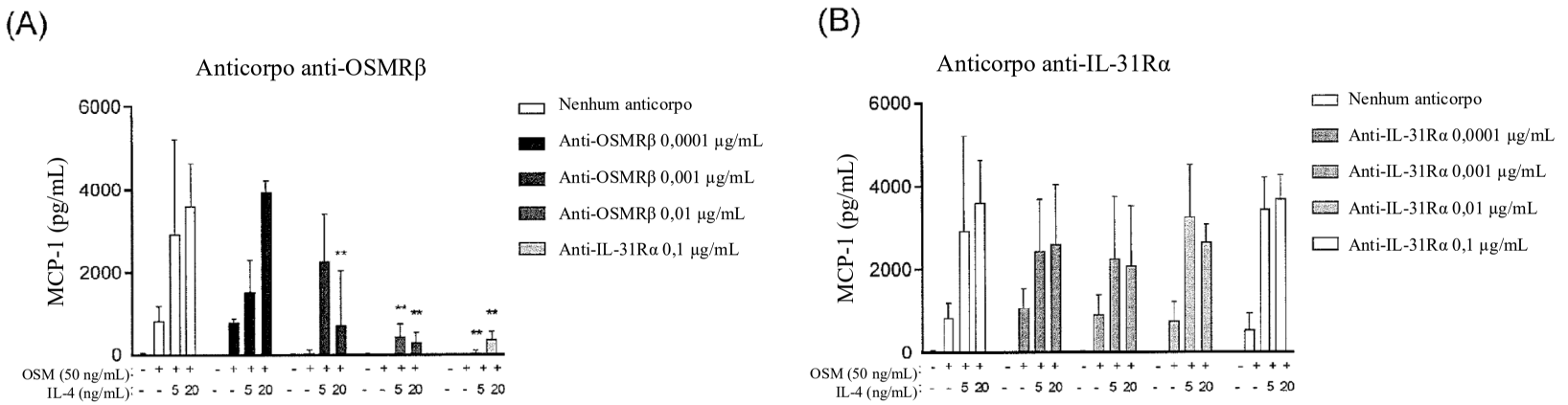
FIGURA 14



Os dados são média ± SEM; AN OVA bidirecional; ***P*<0,01, nenhum anticorpo vs OSMRβ na concentração de 0,001-0,1 µg/mL.

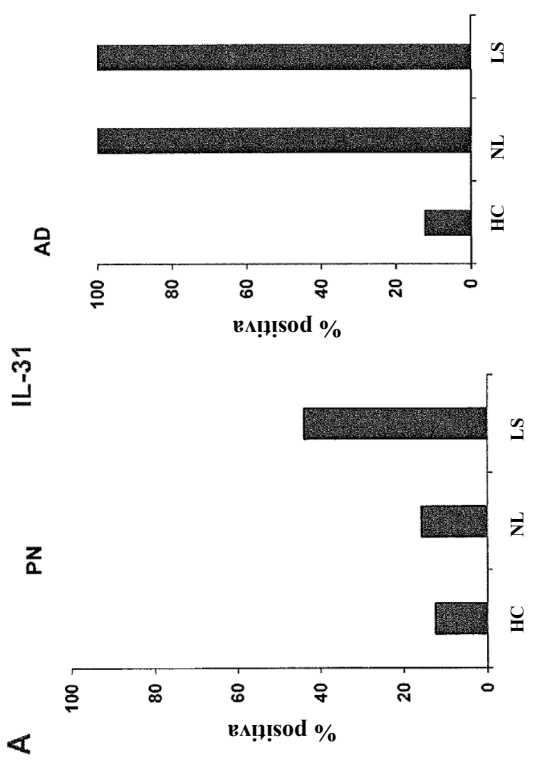
CCL2 = proteína quimioatraente de monócito-1 (**MCP**-1); Anti-IL-31Rα = anticorpo anti-receptor A da interleucina-31 humana humanizado; HEK = queratinócitos epidérmicos humanos; IL = interleucina; LIF = fator inibidor de leucemia; OSM = oncostatina M; RNA = ácido ribonucleico.

FIGURA 15



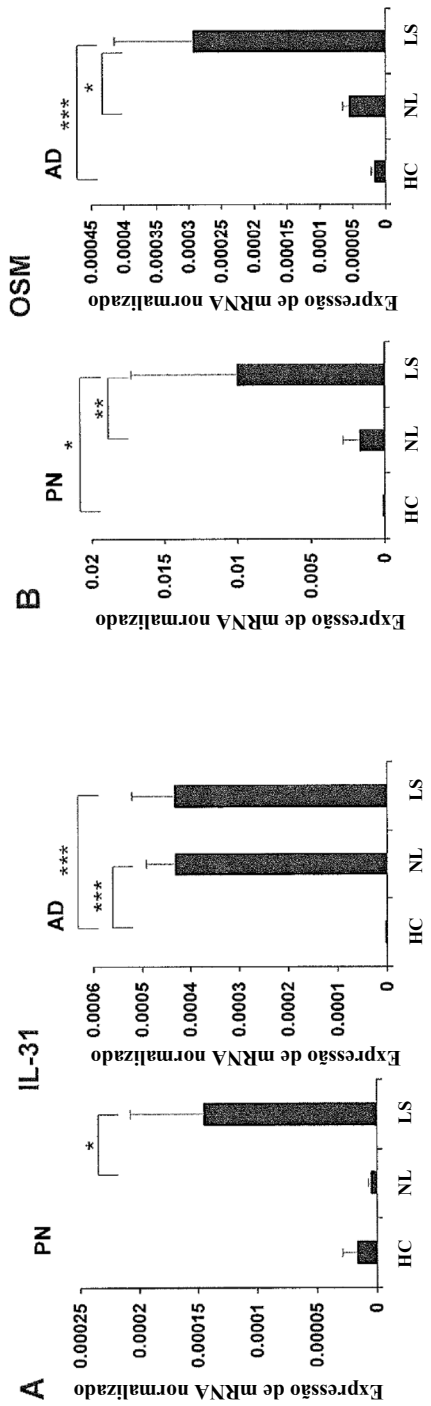
Os dados são média ± SEM; ANOVA de duas vias; ***P*<0,01, nenhum anticorpo vs OSMRβ.
CCL2 = proteína quimioatrativa de monócito-1 (MCP-1); Anti-IL-31Rα = anticorpo anti-receptor A da interleucina-31 humana humanizado; HEK = queratinócitos epidérmicos humanos; IL = interleucina; OSM = oncostatina M.

FIGURA 16



NP: purigo nodularis, DA: dermatite atópica, HC: controle saudável, NL: não lesional, LS: lesional,. PN: HC n=16, NL n=19, LS n=41; AD: HC n=16, NL n=28, LS n=32.

FIGURA 17

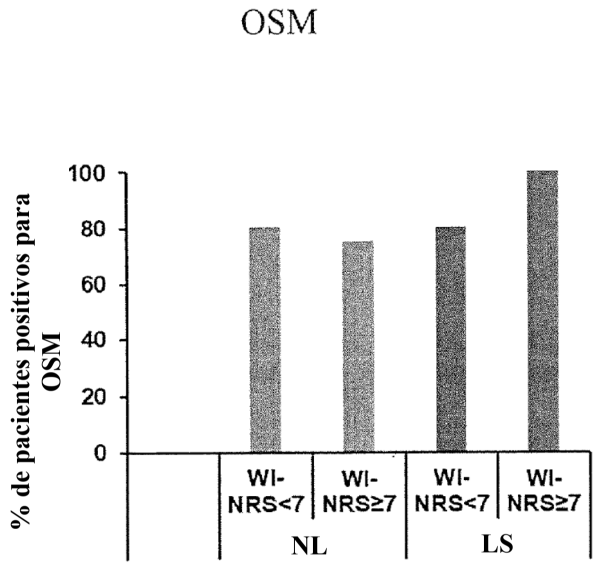


NP: purigo nodularis, DA: dermatite atópica, HC: controle saudável, NL: não lesional, LS: lesional. PN: HC n=16, NL n=19, LS n=41; AD: HC n=16, NL n=28, LS n=32; *p<0,05, **p<0,01, ***p<0,005

FIGURA 18

Petição 870200159190, de 21/12/2020, pág. 210/220

A



NL: não lesional, LS: lesional, WI-NRS: Escala de avaliação numérica de pior coceira. NL: WI-NRS<7 n=11, WI-NRS≥7 n=8, LS: WI-NRS<7 n=27, WI-NRS≥7 n=14.

FIGURA 19

B

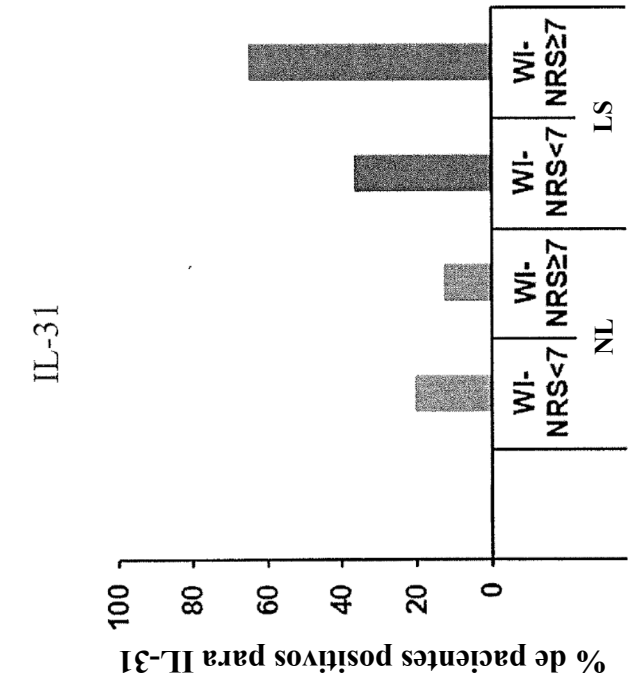


FIGURA 19, continuação

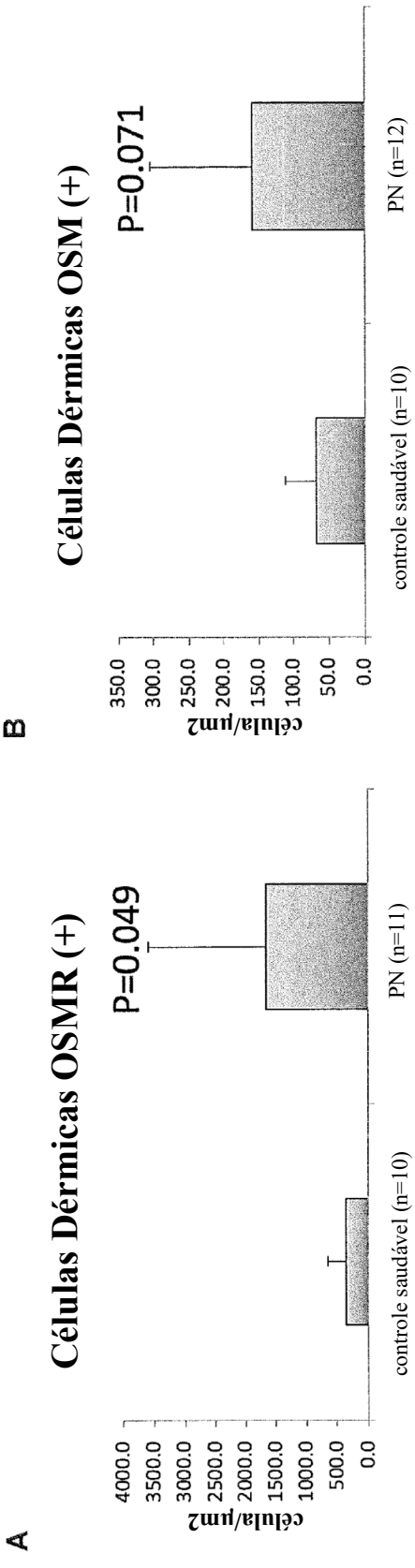

A
Células Dérmicas OSMR (+)
P=0.049
célula/µm2
4000.0
3500.0
3000.0
2500.0
2000.0
1500.0
1000.0
500.0
0.0
controle saudável (n=10)
PN (n=11)
B
Células Dérmicas OSM (+)
P=0.071
célula/µm2
350.0
300.0
250.0
200.0
150.0
100.0
50.0
0.0
controle saudável (n=10)
PN (n=12)

FIGURA 20

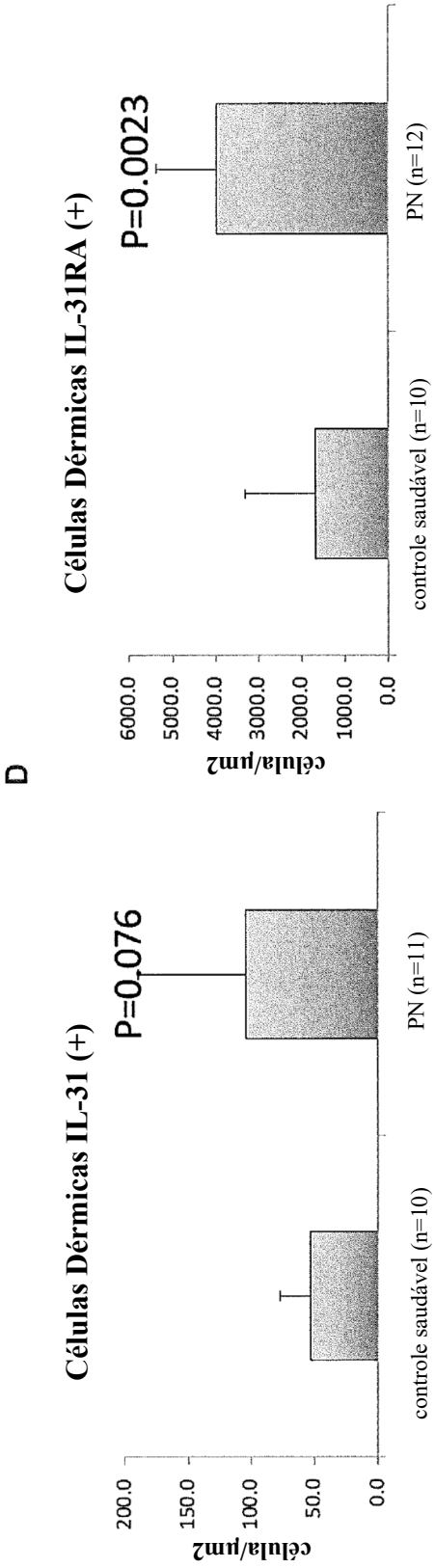
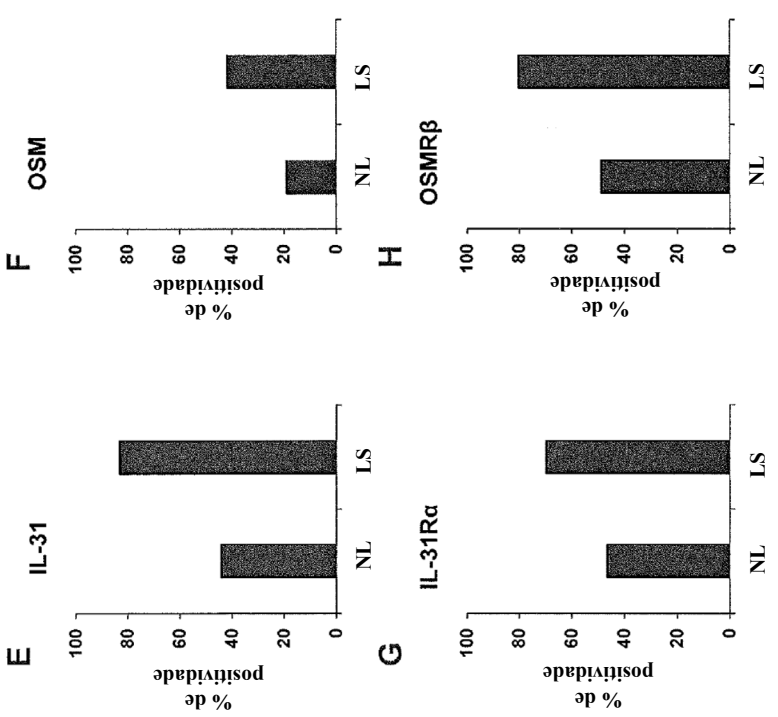


FIGURA 20, continuação



NL: não-lesional, LS: lesional. PN: HC n=16, NL n=19, LS n=41.

FIGURA 20, continuação

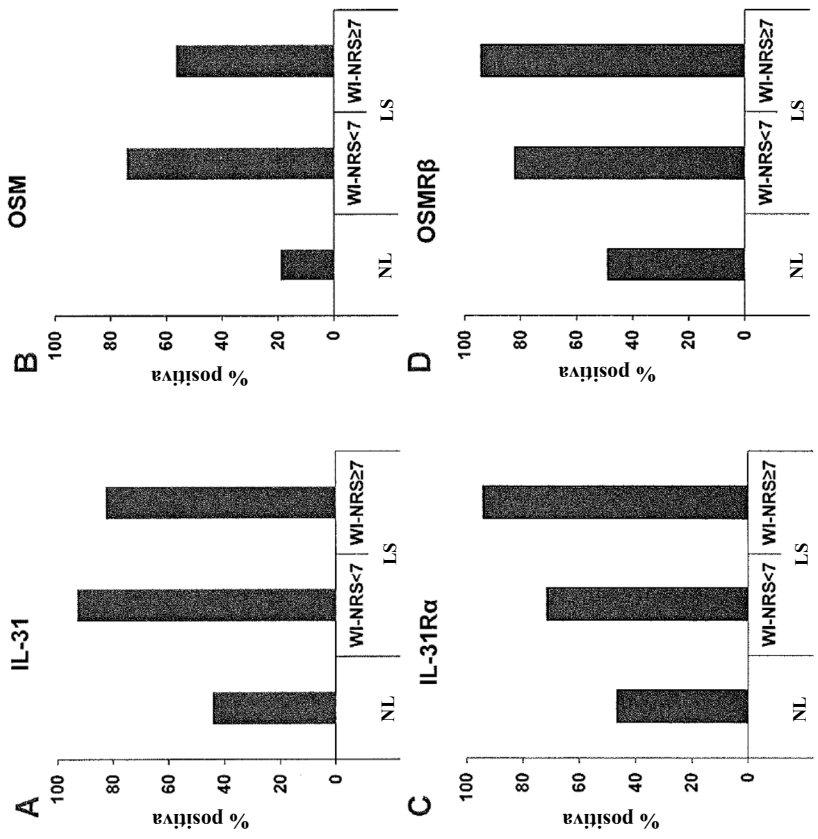

A
IL-31
% positiva
100
80
60
40
20
0
NL
WI-NRS<7
WI-NRS≥7
LS
B
OSM
% positiva
100
80
60
40
20
0
NL
WI-NRS<7
WI-NRS≥7
LS
C
IL-31Rα
% positiva
100
80
60
40
20
0
NL
WI-NRS<7
WI-NRS≥7
LS
D
OSMRβ
% positiva
100
80
60
40
20
0
NL
WI-NRS<7
WI-NRS≥7
LS

FIGURA 21

Petição 870200159190, de 21/12/2020, pág. 216/220

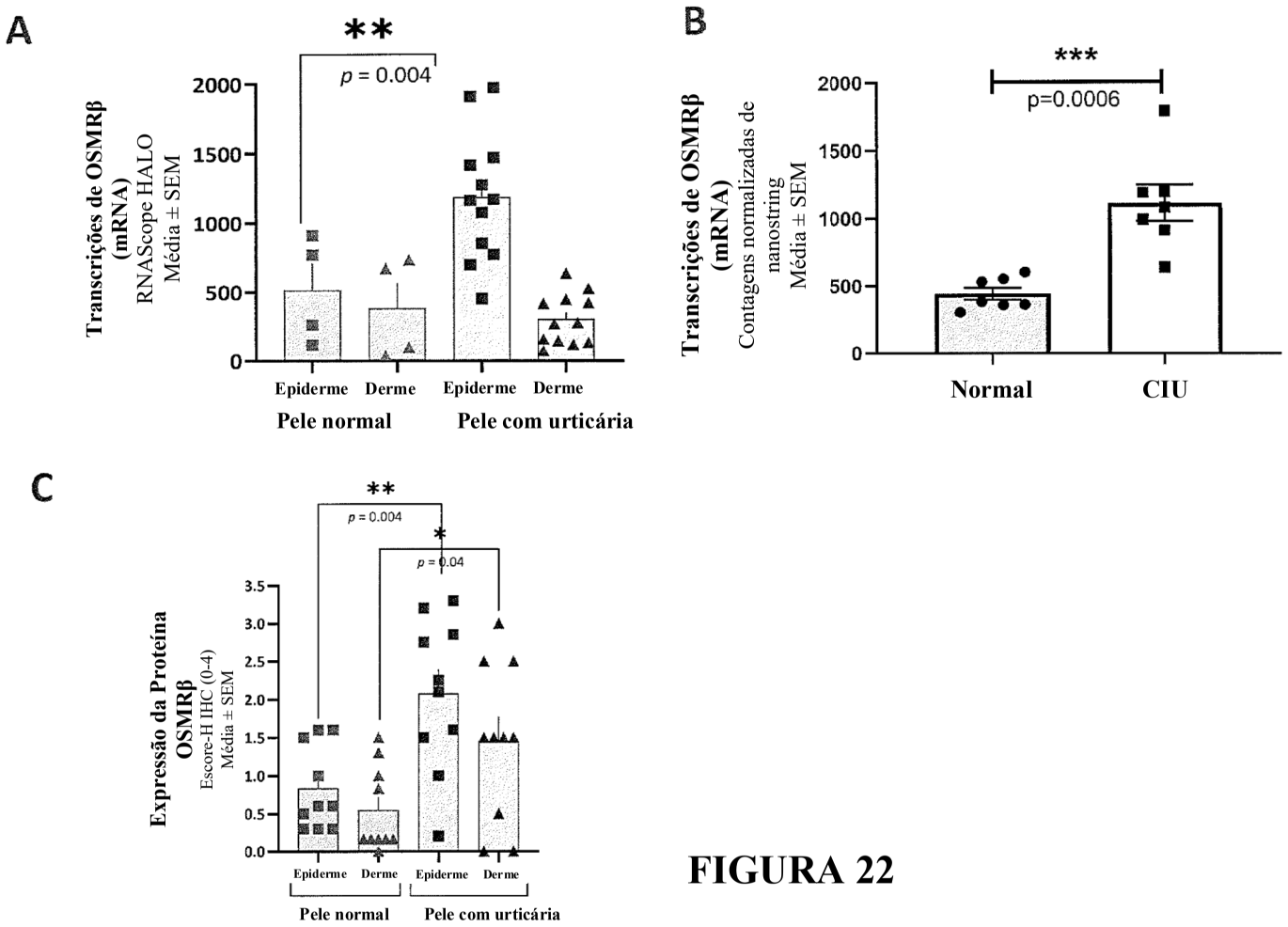


FIGURA 22

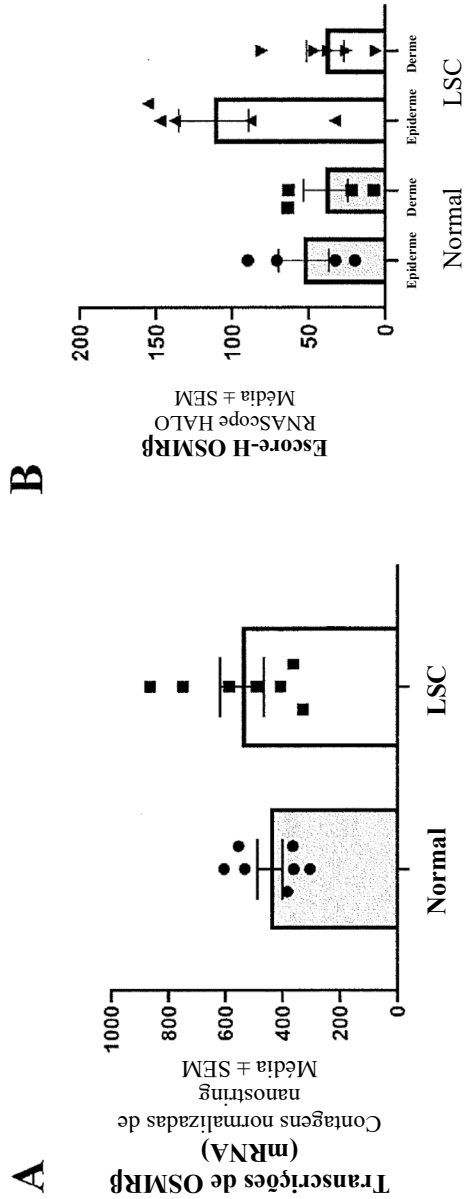

A
Transcrições de OSMRβ
(mRNA)
Contagens normalizadas de
nanostring
Média ± SEM
1000
800
600
400
200
0
Normal
LSC
B
Escore-H OSMRβ
RNAScope HALO
Média ± SEM
200
150
100
50
0
Epiderme
Derme
Epiderme
Derme
Normal
LSC

FIGURA 23

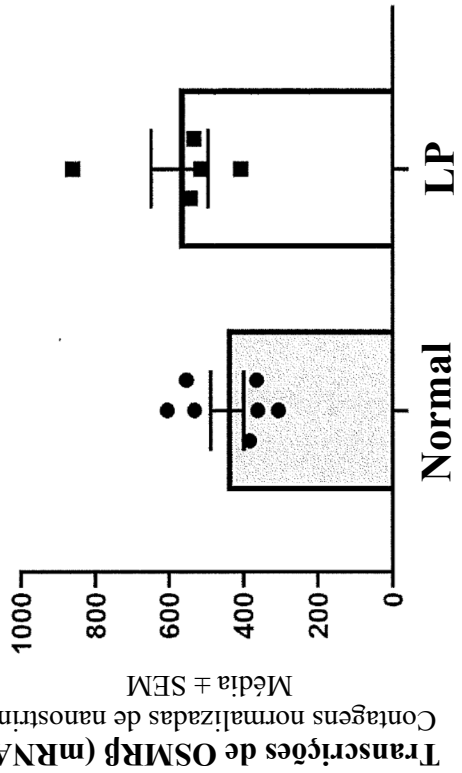

Transcrições de OSMRβ (mRNA)
Contagens normalizadas de nanostring
Média ± SEM
1000
800
600
400
200
0
Normal
LP

FIGURA 24

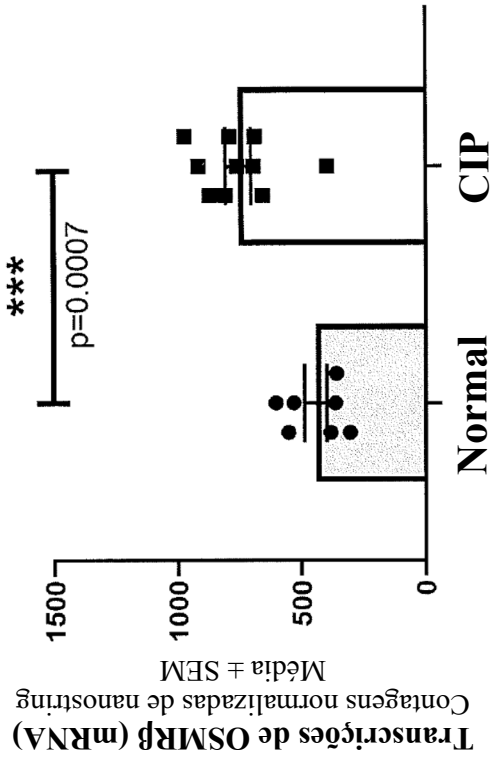

Transcrições de OSMRβ (mRNA)
Contagens normalizadas de nanostring
Média ± SEM
1500
1000
500
0
***
p=0.0007
Normal
CIP

FIGURA 25

RESUMO

Patente de Invenção: **"TRATAMENTO DE DOENÇAS OU DISTÚRBIOS DE PELE PELA LIBERAÇÃO DO ANTICORPO ANTI-OSMRbeta".**

A presente invenção refere-se, entre outras coisas, a métodos de tratamento de doenças ou distúrbios de pele pruriginosos ou inflamatórios, ou prurido associado a uma doença ou distúrbio, com um anticorpo anti-OSMRβ, incluindo métodos de tratamento de prurido, associado a dermatite atópica, prurido associado à doença renal crônica, prurido urêmico ou prurigo nodular, prurido idiopático crônico, urticária idiopática crônica, urticária espontânea crônica, amiloidose cutânea, líquen simples crônico, psoríase em placas, líquen plano, ictiose inflamatória, mastocitose e penfigoide bolhoso, compreendendo uma etapa de administração a um indivíduo com necessidade de tratamento de um anticorpo anti-OSMRß em uma dose terapeuticamente eficaz e um intervalo de administração por um período de tratamento suficiente para melhorar, estabilizar ou reduzir um ou mais sintomas da doença ou distúrbio em relação a um controle.

Este anexo apresenta o código de controle da listagem de sequências biológicas.

Código de Controle

Campo 1



Campo 2



Outras Informações:

- Nome do Arquivo: P249737 ListSeq (JUNTADA TRADUÇÃO).txt
- Data de Geração do Código: 21/12/2020
- Hora de Geração do Código: 10:14:46
- Código de Controle:
  - Campo 1: 535F9B64BE47D580
  - Campo 2: A29EA13D79926C2E