



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

(21) BR 112020004903-4 A2



(22) Data do Depósito: 11/09/2018

(43) Data da Publicação Nacional: 15/09/2020

(54) Título: USO DE ANTICORPOS DE LIGAÇÃO DE IL-1B PARA O TRATAMENTO DE HEPATITE ALCOÓLICA

(51) Int. Cl.: A61K 39/395; A61P 1/16.

(30) Prioridade Unionista: 13/09/2017 US 62/557,929; 23/03/2018 US 62/647,088.

(71) Depositante(es): NOVARTIS AG.

(72) Inventor(es): SHEPHARD MPOFU.

(86) Pedido PCT: PCT IB2018056928 de 11/09/2018

(87) Publicação PCT: WO 2019/053591 de 21/03/2019

(85) Data da Fase Nacional: 11/03/2020

(57) Resumo: A presente invenção refere-se a um método para tratar ou atenuar os sintomas de hepatite alcoólica em um indivíduo que compreende administrar gevoquizumabe ou 2 a 5 mg de canaquinumabe por kg de peso corporal a um indivíduo com necessidade do mesmo.

Relatório Descritivo da Patente de Invenção para “**USO DE ANTICORPOS DE LIGAÇÃO DE IL-1BETA PARA O TRATAMENTO DE HEPATITE ALCOÓLICA**”.

CAMPO DA INVENÇÃO

[0001] A presente descrição se refere a um uso e a regimes de dosagem inovadores dos anticorpos de ligação de IL-1 β canaquinumabe e gevoquizumabe, para tratar ou atenuar os sintomas de hepatite alcoólica.

ANTECEDENTES DA INVENÇÃO

[0002] O uso excessivo de álcool é uma das causas principais de doença hepática no mundo ocidental. Embora não seja completamente entendido como o álcool danifica o fígado, o consumo de álcool crônico resulta na secreção de citocinas pró-inflamatórias, estresse oxidativo, peroxidação de lipídio e toxicidade de acetaldeído, o que resulta na inflamação, apoptose e eventualmente fibrose de células hepáticas. As três etapas mais amplamente reconhecidas de doença hepática alcoólica são fígado gorduroso alcoólico ou esteatose hepática alcoólica, hepatite alcoólica e cirrose alcoólica. Pelo menos 80% de consumidores de bebidas alcoólicas em excesso desenvolvem esteatose, 10 a 35% desenvolvem hepatite alcoólica e aproximadamente 10% desenvolvem cirrose. A esteatose hepática alcoólica, também chamada fígado gorduroso alcoólico, consiste na ocupação de uma grande proporção do citoplasma de hepatócitos afetados por uma oclusão de triglicerídeo grande única. Este estado é reversível por meio de abstinência, mas pode progredir para cirrose se a ingestão de álcool excessiva persistir. A hepatite alcoólica é a segunda etapa principal de doença hepática alcoólica e associa esteatose à inflamação e necrose, devido à ingestão excessiva de álcool, e apresenta um risco de mortalidade significativo. A cirrose alcoólica é a etapa mais severa e terminal da doença hepática alcoólica e é caracterizada por fibrose, o que leva a uma perda progressiva de

função do fígado.

[0003] IL-1 β é uma citocina pró-inflamatória produzida por uma variedade de tipos de célula, particularmente fagócitos mononucleares, em resposta à lesão, infecção e inflamação. Em doença hepática alcoólica, IL-1 β demonstrou ser um contribuidor importante para a inflamação hepática, que leva a perturbações metabólicas, fibrogênese, ativação de célula de estelato e hipertensão portal. Desse modo, IL-1 β representa um alvo terapêutico potencial para tratar ou atenuar os sintomas de hepatite alcoólica.

[0004] No presente, opções de tratamento recomendadas para hepatite alcoólica incluem prednisolona, mas essa opção tem um risco de incidência mais alta de infecção, resultando em nenhuma vantagem de sobrevivência em 90 dias.

[0005] Desse modo, há uma necessidade urgente por novos métodos para prevenir e/ou atenuar os efeitos de hepatite alcoólica.

SUMÁRIO DA INVENÇÃO

[0006] Consequentemente, em um aspecto, a presente invenção se refere a um método para tratar ou atenuar os sintomas de hepatite alcoólica em um indivíduo que compreende administrar 2 a 5 mg de canaquinumabe por kg de peso corporal ao indivíduo.

[0007] Em outro aspecto, a presente invenção se refere a canaquinumabe para uso no tratamento ou atenuação dos sintomas de hepatite alcoólica em um indivíduo que compreende administrar 2 a 5 mg de canaquinumabe por kg de peso corporal ao indivíduo.

[0008] Em outro aspecto, a presente invenção se refere ao uso de canaquinumabe para a fabricação de um medicamento para tratar ou atenuar os sintomas de hepatite alcoólica em um indivíduo, que compreende administrar 2 a 5 mg de canaquinumabe por kg de peso corporal ao indivíduo.

[0009] A presente invenção também se refere a um método para

tratar ou atenuar os sintomas de hepatite alcoólica em um indivíduo que compreende administrar gevoquizumabe ao indivíduo.

[0010] Em outro aspecto, a presente invenção se refere a gevoquizumabe para uso como um medicamento para tratar ou atenuar os sintomas de hepatite alcoólica em um indivíduo que compreende administrar gevoquizumabe ao indivíduo.

[0011] Em outro aspecto, a presente invenção se refere ao uso de gevoquizumabe para a fabricação de um medicamento para tratar ou atenuar os sintomas de hepatite alcoólica em um indivíduo, que compreende administrar gevoquizumabe ao indivíduo.

[0012] Os recursos e vantagens adicionais da invenção se tornarão evidentes a partir da seguinte descrição.

DESCRIÇÃO DETALHADA DA INVENÇÃO

[0013] A hepatite alcoólica pode estar na faixa de hepatite amena, com testes de laboratório anormais sendo a única indicação da doença, até a disfunção hepática severa com complicações, como icterícia (pele amarela causada por retenção de bilirrubina), encefalopatia hepática (disfunção neurológica causada por insuficiência hepática), ascite (acúmulo de fluido no abdômen), varizes esofágicas (veias varicosas no esôfago), coagulação sanguínea anormal e coma. A hepatite alcoólica é reversível se o paciente cessar o consumo de álcool, mas a hepatite necessita de vários meses para ser resolvida. A hepatite alcoólica pode levar a cicatrizes hepáticas e cirrose. As constatações típicas em histologia hepática incluem necrose hepatocelular e degeneração balonosa, e corpos hialinos de Mallory alcoólicos (agregações anormais de proteínas de filamento intermediário celular indicativas de fibrose). A colestase é proeminente. A severidade da doença pode ser classificada de acordo com a função discriminante de Maddrey (mDF) (com base em tempo de bilirrubina e protrombina), pontuação de hepatite alcoólica Glasgow (com base na idade, contagem de glóbulos brancos, ureia,

tempo de protrombina e bilirrubina) ou pontuação de Modelo para Doença Hepática em Estágio Terminal (MELD) (com base em creatinina, bilirrubina e INR) (Lucey *et al.* (2009) N.Engl.J.Med., 360(26), 2.758 a 2.769; Vergis *et al.* (2017) Gastroenterology. Abril de 2017;152(5): 1.068 a 1.077.e4). A hepatite alcoólica é classificada como severa quando o mDF é ≥ 32 .

[0014] A presente invenção fornece, *inter alia*, métodos para tratar ou atenuar os sintomas de hepatite alcoólica em um indivíduo que compreendem a administração de 2 a 5 mg de canaquinumabe por kg de peso corporal ao indivíduo.

[0015] Canaquinumabe (nome não proprietário internacional (INN) número 8836) é revelado no documento nº WO02/16436, que é assim incorporado a título de referência em sua totalidade. Canaquinumabe é um anticorpo de IL-1 β anti-humano monoclonal completamente humano do isotipo IgG1/k, e é aprovado sobre o nome comercial Ilaris® para o tratamento de doenças inflamatórias acionadas por IL-1 β . O mesmo é projetado para se ligar à IL-1 β humana, e assim bloqueando a interação da citocina com seus receptores. O antagonismo de inflamação mediada por IL-1 β com o uso de canaquinumabe na redução de proteína reativa C de alta sensibilidade (hsCRP) e outros níveis marcadores inflamatórios mostraram uma resposta de fase aguda em pacientes com Síndrome Periódica Associada à Criopirina (CAPS) e artrite reumatoide.

[0016] Também é fornecido um método para tratar ou atenuar os sintomas de hepatite alcoólica em um indivíduo que compreende administrar gevoquizumabe ao indivíduo.

[0017] Gevoquizumabe (XOMA-052) é um anticorpo monoclonal humanizado de alta afinidade do isotipo IgG2 para interleucina-1 β , desenvolvido para o tratamento de doenças inflamatórias acionadas por IL-1 β . Gevoquizumabe modula a ligação de IL-1 β ao seu receptor de sinalização. Gevoquizumabe é revelado no documento nº

WO2007/002261, que é assim incorporado a título de referência em sua totalidade.

[0018] A hepatite alcoólica é caracterizada por bilirrubina elevada, que reflete função metabólica prejudicada do fígado na ausência de obstrução biliar. Consequentemente, uma modalidade é o uso de canaquinumabe no tratamento ou atenuação dos sintomas de hepatite alcoólica em um indivíduo com níveis de bilirrubina sérica de $>80 \mu\text{mol/l}$ antes da administração de canaquinumabe. Outra modalidade é o uso de gevoquizumabe no tratamento ou amenização dos sintomas de hepatite alcoólica em um indivíduo com níveis de bilirrubina sérica de $>80 \mu\text{mol/l}$ antes da administração de gevoquizumabe.

[0019] Consequentemente, uma diminuição em níveis de bilirrubina sérica indica a recuperação de função metabólica do fígado. Uma modalidade é o uso de canaquinumabe no tratamento ou amenização dos sintomas de hepatite alcoólica em um indivíduo com níveis de linha de base de bilirrubina sérica de $>80 \mu\text{mol/l}$ antes da administração de canaquinumabe e uma diminuição de $>25\%$ de bilirrubina sérica em comparação com a linha de base pelo menos 7 dias após a primeira administração de canaquinumabe. Outra modalidade é o uso de gevoquizumabe no tratamento ou amenização dos sintomas de hepatite alcoólica em um indivíduo com níveis de linha de base de bilirrubina sérica de $>80 \mu\text{mol/l}$ antes da administração de gevoquizumabe e uma diminuição de $>25\%$ de bilirrubina sérica em comparação com a linha de base pelo menos 7 dias após a primeira administração de gevoquizumabe.

[0020] A ingestão de álcool em excesso ao longo de muitos anos pode levar à doença hepática alcoólica e hepatite alcoólica. Conforme usado no presente documento, a ingestão de álcool em excesso é caracterizada por ingestão de álcool de $>80 \text{ g/dia}$ para indivíduos masculinos ou $>60 \text{ g/dia}$ para indivíduos femininos. Consequentemente, uma modalidade é o uso de canaquinumabe no tratamento ou atenuação dos

sintomas de hepatite alcoólica em um indivíduo masculino ou feminino que consome álcool em excesso, em que o dito indivíduo masculino consome >80 g de álcool por dia ou o dito indivíduo feminino consome >60 g de álcool por dia. Outra modalidade é o uso de gevoquizumabe no tratamento ou atenuação dos sintomas de hepatite alcoólica em um indivíduo masculino ou feminino que consome álcool em excesso, em que o dito indivíduo masculino consome >80 g de álcool por dia ou o dito indivíduo feminino consome >60 g de álcool por dia.

[0021] O Modelo para Doença Hepática em Estágio Terminal (MELD) é um sistema de pontuação para avaliar a severidade de doença hepática crônica. MELD usa os valores de paciente para bilirrubina sérica, creatinina sérica, e a razão normalizada internacional para tempo de protrombina (INR) para prever a sobrevivência e ser calculado de acordo com a fórmula:

[0022]
$$\text{MELD} = 3,78 \times \ln[\text{bilirrubina sérica (mg/dl)}] + 11,2 \times \ln[\text{INR}] + 9,57 \times \ln[\text{creatinina sérica (mg/dl)}] + 6,43$$

Tabela 1. Mortalidade de 3 Meses com Base em Escores de MELD:

Escore de MELD	Probabilidade de Mortalidade
40	71,3% de mortalidade
30 a 39	52,6% de mortalidade
20 a 29	19,6% de mortalidade
10 a 19	6,0% de mortalidade
9 ou menos	1,9% de mortalidade

[0023] Consequentemente, uma modalidade é o uso de canaquinumabe no tratamento ou atenuação dos sintomas de hepatite alcoólica em um indivíduo, em que o dito indivíduo é caracterizado pela pontuação de Modelo para Doença Hepática em Estágio Terminal (MELD) de ≤ 25 antes da administração de canaquinumabe. Outra modalidade é o uso de gevoquizumabe no tratamento ou atenuação dos sintomas de

hepatite alcoólica em um indivíduo, em que o dito indivíduo é caracterizado pela pontuação de Modelo para Doença Hepática em Estágio Terminal (MELD) de ≤ 25 antes da administração de gevoquizumabe.

[0024] A função discriminante de Maddrey (mDF) é um modelo para avaliar a severidade e o prognóstico em hepatite alcoólica e avaliar a eficácia de tratamento esteroideal em hepatite alcoólica. A pontuação de mDF é um modelo estatístico útil para prever um prognóstico a curto prazo do indivíduo, em particular, a mortalidade em 30 ou 90 dias. Uma pontuação de 32 ou maior implica resultado insatisfatório com mortalidade de dia 30 entre 35% a 45%. A mDF é calculada de acordo com a fórmula:

$$\text{mDF} = 4,6 \times (\text{Tempo de protrombina (PT}_{\text{PACIENTE}} - \text{PT}_{\text{CONTROLE}}) + \text{Bilirrubina Sérica } (\mu\text{mol/l})/17,1$$

[0025] Consequentemente, uma modalidade para o uso de canaquinumabe no tratamento ou atenuação dos sintomas de hepatite alcoólica em um indivíduo, em que o dito indivíduo é caracterizado por pontuação de função discriminante de Maddrey (mDF) de ≥ 32 antes da administração de canaquinumabe. Outra modalidade é o uso de gevoquizumabe no tratamento ou amenização dos sintomas de hepatite alcoólica em um indivíduo, em que o dito indivíduo é caracterizado por pontuação de função discriminante de Maddrey (mDF) de ≥ 32 antes da administração de gevoquizumabe.

[0026] Consequentemente, em uma modalidade, é fornecido o uso de canaquinumabe no tratamento ou atenuação dos sintomas de hepatite alcoólica em um indivíduo, em que o dito indivíduo é caracterizado por pontuação de função discriminante de Maddrey (mDF) de ≥ 32 e pontuação de Modelo para Doença Hepática em Estágio Terminal (MELD) de ≤ 25 antes da administração de canaquinumabe. Em outra modalidade, é fornecido o uso de gevoquizumabe no tratamento ou atenuação dos sintomas de hepatite alcoólica em um indivíduo, em que o dito indivíduo é caracterizado por

pontuação de função discriminante de Maddrey (mDF) de ≥ 32 e pontuação de Modelo para Doença Hepática em Estágio Terminal (MELD) de ≤ 25 antes da administração de gevoquizumabe.

[0027] Em uma modalidade, é fornecido canaquinumabe para uso no tratamento ou atenuação dos sintomas de hepatite alcoólica em um indivíduo, em que o dito indivíduo tem risco reduzido de mortalidade 90 dias após a primeira administração de canaquinumabe em comparação com um indivíduo que não recebe canaquinumabe. Em uma modalidade, é fornecido gevoquizumabe para uso no tratamento ou atenuação dos sintomas de hepatite alcoólica em um indivíduo, em que o dito indivíduo tem risco reduzido de mortalidade 90 dias após a primeira administração de gevoquizumabe em comparação com um indivíduo que não recebe gevoquizumabe.

[0028] A Pontuação de Hepatite Alcoólica de Glasgow (GAHS) pode ser usada para identificar pacientes em risco de mortalidade (Forrest *et al.* (2007) Gut, 56:1.743 a 1.746). Uma pontuação é dada para cada parâmetro de acordo com a seguinte tabela e uma pontuação total é calculada. Uma pontuação de 9 ou mais identifica pacientes com mais risco de morte.

Tabela 2. Sistema de Pontuação de Hepatite Alcoólica de Glasgow (GAHS)

Pontuação dada	1	2	3
Idade	<50	≥ 50	–
Contagem de glóbulos brancos (WCC) ($10^9/L$)	<15	≥ 15	–
Ureia (mmol/l)	<5	≥ 5	–
Razão de tempo de protrombina (PT) ou razão normalizada internacional (INR)	<1,5	1,5 a 2,0	>2,0
Bilirrubina ($\mu\text{mol/l}$)	<125	125 a 250	>250

[0029] A Pontuação de Hepatite Alcoólica de Glasgow (GAHS) é correlacionada às taxas de sobrevivência conforme detalhado na tabela seguinte:

Tabela 3. GAHS e taxas de sobrevivência

	Sobrevivência de dia 28 (%)	Sobrevivência de dia 84 (%)
Pontuação de dia 1		
GAHS <9	87	79
GAHS ≥9	46	40
Pontuação de dia 6 a 9		
GAHS <9	93	86
GAHS ≥9	47	37

[0030] Consequentemente, é um aspecto da invenção melhorar a pontuação de GAHS. Uma modalidade é o uso de canaquinumabe no tratamento ou atenuação dos sintomas de hepatite alcoólica em um indivíduo, em que o dito indivíduo é caracterizado por pontuação de GAHS reduzida pelo menos 7 dias, pelo menos 14 dias, pelo menos 21 dias, pelo menos 28 dias, pelo menos 42 dias ou pelo menos 90 dias em comparação com antes da primeira administração de canaquinumabe. Outra modalidade é o uso de canaquinumabe no tratamento ou atenuação dos sintomas de hepatite alcoólica em um indivíduo que compreende administrar 2 a 5 mg de canaquinumabe por kg de peso corporal do indivíduo e em que o dito indivíduo é caracterizado por pontuação de GAHS reduzida pelo menos 7 dias, pelo menos 14 dias, pelo menos 21 dias, pelo menos 28 dias, pelo menos 42 dias ou pelo menos 90 dias em comparação com antes da primeira administração de canaquinumabe. Outra modalidade é o uso de gevoquizumabe no tratamento ou atenuação dos sintomas de hepatite alcoólica em um indivíduo, em que o dito indivíduo é caracterizado por pontuação de GAHS reduzida pelo menos 7 dias, pelo menos 14 dias, pelo menos 21 dias, pelo menos 28 dias, pelo menos 42 dias ou pelo menos 90 dias em comparação com antes da primeira administração de gevoquizumabe.

[0031] A pontuação de Lille prevê a mortalidade em pacientes com hepatite alcoólica, os quais não respondem à terapia de esteroide de primeira linha. A pontuação de Lille é calculada de acordo com a seguinte fórmula:

$$\text{Exp}(-R)/[1+\text{exp}(-R)]$$

em que

$$R = [3,19 - (0,101 \cdot \text{idade em anos})] + (1,47 \cdot \text{albumina em linha de base em g/dl}) + [0,28215 \cdot (\text{bilirrubina em linha de base} - \text{bilirrubina no Dia 8 em mg/dl})] - [0,206 \cdot (\text{se creatinina} \geq 1,3 \text{ mg/dl em linha de base})] - [0,11115 \cdot \text{bilirrubina de linha de base em mg/dl}] - (0,0096 \cdot \text{Tempo de Protrombina em segundos na linha de base})$$

[0032] Consequentemente, é um aspecto da invenção melhorar a pontuação de Lille. Uma modalidade é o uso de canaquinumabe no tratamento ou atenuação dos sintomas de hepatite alcoólica em um indivíduo e em que o dito indivíduo é caracterizado por pontuação de Lille reduzida pelo menos 7 dias em comparação com antes da primeira administração de canaquinumabe. Outra modalidade é o uso de canaquinumabe no tratamento ou atenuação dos sintomas de hepatite alcoólica em um indivíduo que compreende administrar 2 a 5 mg de canaquinumabe por kg de peso corporal do indivíduo e em que o dito indivíduo é caracterizado por pontuação de Lille reduzida pelo menos 7 dias em comparação com antes da primeira administração de canaquinumabe. Em outra modalidade, é fornecido o uso de gevoquizumabe no tratamento ou atenuação dos sintomas de hepatite alcoólica em um indivíduo que compreende administrar gevoquizumabe, e em que o dito indivíduo é caracterizado por pontuação de Lille reduzida pelo menos 7 dias em comparação com antes da primeira administração de gevoquizumabe.

[0033] A disfunção renal é uma complicação comum de lesão de fígado e pode levar à lesão renal aguda (AKI). A lesão renal aguda é definida como

- Aumento em creatinina sanguínea por 26 micromols por litro ou mais em 48 horas
- Aumento em creatinina sanguínea ao longo do tempo por 50% ou mais nos últimos 7 dias ou
- Saída de urina de 0,5 ml por kg por hora por mais do que 6

horas

[0034] É um aspecto da invenção diminuir o risco de lesão renal aguda em um indivíduo com hepatite alcoólica. Consequentemente, uma modalidade é o uso de canaquinumabe no tratamento ou atenuação dos sintomas de hepatite alcoólica em um paciente e em que o dito indivíduo tem risco diminuído de sofrer de lesão renal aguda em 90 dias da primeira administração de canaquinumabe. Outra modalidade é o uso de canaquinumabe no tratamento ou atenuação dos sintomas de hepatite alcoólica em um paciente que compreende administrar 2 a 5 mg de canaquinumabe por kg de peso corporal do indivíduo e em que o dito indivíduo tem risco diminuído de sofrer de lesão renal aguda em 90 dias da primeira administração de canaquinumabe. Em outra modalidade, é fornecido o uso de gevoquizumabe no tratamento ou atenuação dos sintomas de hepatite alcoólica em um paciente, que compreende administrar gevoquizumabe ao indivíduo e em que o dito indivíduo tem risco diminuído de sofrer de lesão renal aguda em 90 dias da primeira administração de gevoquizumabe.

[0035] A lesão de fígado pode ser avaliada por biópsia hepática, a qual pode ser obtida por meio de rota transcutânea ou transjugular dependendo da situação de coagulação do paciente. A inflamação lobular pode ser avaliada. Tratos portais ou equivalentes podem ser avaliados por infiltrado de célula polimorfonuclear, hepatócitos balonizados e/ou esteatose. Os sistemas de pontuação que avaliam a histologia de biópsias de fígado podem ser usados para avaliar o prognóstico de pacientes com hepatite alcoólica, em particular mortalidade de 90 dias. Os sistemas de pontuação adequados são a Pontuação Histológica de Hepatite Alcoólica (AHHS) (Altamirano *et al.*, (2014) *Gastroenterology*, 146(5), 1231-9.e1-6) e a Pontuação de Atividade (NAS) de Doença de Fígado Gorduroso Não Alcoólico (NAFLD).

[0036] É um aspecto da invenção diminuir a inflamação do fígado

em um indivíduo com hepatite alcoólica. Em uma modalidade, a melhora histológica de hepatite alcoólica é caracterizada por redução de inflamação lobular avaliada após pelo menos 4 semanas (28 dias) da primeira administração de canaquinumabe. Em outra modalidade, a melhora histológica de hepatite alcoólica é caracterizada por redução de inflamação lobular avaliada após pelo menos 4 semanas (28 dias) da primeira administração de gevoquizumabe. Em certos aspectos da invenção, uma melhora histológica de hepatite alcoólica é caracterizada por resolução de componentes individuais de hepatite alcoólica, como infiltrado de célula polimorfonuclear, hepatócitos balonizados e/ou esteatose em células hepáticas e é detectada por biópsia hepática pelo menos 4 semanas (28 dias) após a primeira administração de canaquinumabe ou após a primeira administração de gevoquizumabe. Em uma modalidade, é fornecido canaquinumabe para uso no tratamento ou atenuação dos sintomas de hepatite alcoólica em um paciente que compreende administrar 2 a 5 mg de canaquinumabe por kg de peso corporal do indivíduo e em que o dito indivíduo tem melhora histológica do fígado avaliada pelo menos 4 semanas (28 dias) após a primeira administração de canaquinumabe. Em outra modalidade, é fornecido gevoquizumabe para uso no tratamento ou atenuação dos sintomas de hepatite alcoólica em um paciente, que compreende administrar gevoquizumabe ao indivíduo e em que o dito indivíduo tem melhora histológica do fígado avaliada pelo menos 4 semanas (28 dias) após a primeira administração de gevoquizumabe. A dita melhora histológica pode compreender a redução de inflamação lobular. Em uma modalidade alternativa ou adicional, a dita melhora histológica também pode compreender a resolução de componentes individuais de hepatite alcoólica, como infiltrado de célula polimorfonuclear, hepatócitos balonizados e/ou esteatose.

[0037] Os estudos anteriores com terapia anticitocina em hepatite alcoólica, que alveja o sistema de TNF- α , falharam em mostrar um benefício

de sobrevivência devido ao risco aumentado de infecção e possivelmente devido à remoção de um sinal regenerativo fornecido por TNF- α (Boetticher *et al.* (2008) *Gastroenterology*, 135(6): 1.953 a 1.960). O risco geral de infecção em hepatite alcoólica é 20 a 30%, mas isso é aumentado 3 a 4 vezes em pacientes tratados com fármacos imunossupressores, como prednisolona quando o DNA ribossômico 16S bacteriano pré-tratamento (rDNA 16S) no sangue é $> 18,5$ pg/ml (Vergis *et al.*, 2017). Consequentemente, os indivíduos com alto risco de infecção bacteriana podem receber antibióticos profiláticos. No presente documento, o alto risco de infecção bacteriana é caracterizado por níveis de DNA ribossômico 16S (rDNA 16S) no sangue de $>18,5$ pg/ml.

[0038] Consequentemente, em uma modalidade, canaquinumabe é usado no tratamento ou atenuação dos sintomas de hepatite alcoólica em um indivíduo, em que antibióticos são administrados por pelo menos 14 dias após a primeira administração de canaquinumabe e em que o indivíduo tem alto risco de infecção bacteriana caracterizado por níveis de DNA ribossômico 16S (rDNA 16S) no sangue de $>18,5$ pg/ml. Outra modalidade fornece canaquinumabe para uso para tratar ou atenuar os sintomas de hepatite alcoólica em um indivíduo, em que os antibióticos são administrados por pelo menos 14 dias após a primeira administração de canaquinumabe. Em outra modalidade, é fornecido gevoquizumabe para uso no tratamento ou atenuação dos sintomas de hepatite alcoólica em que antibióticos são administrados por pelo menos 14 dias após a primeira administração de gevoquizumabe e em que o indivíduo tem alto risco de infecção bacteriana caracterizado por níveis de DNA ribossômico 16S (rDNA 16S) no sangue de $>18,5$ pg/ml. Outra modalidade fornece gevoquizumabe para uso no tratamento ou atenuação dos sintomas de hepatite alcoólica em um indivíduo, em que antibióticos são administrados por pelo menos 14 dias após a primeira administração de gevoquizumabe. Os antibióticos adequados podem compreender co-

amoxiclav ou ciprofloxacina.

[0039] A hepatite alcoólica severa tem alta mortalidade e corticosteroides têm sido a sustentação de tratamento por décadas. O transplante de fígado pode fornecer potencialmente o benefício a longo prazo para pacientes, por exemplo, aqueles que são não responsivos a esteroides. Em um aspecto da invenção, canaquinumabe ou gevoquizumabe são usados para tratar ou atenuar os sintomas de hepatite alcoólica, resultando em incidência reduzida de transplante de fígado.

[0040] Em um aspecto da invenção, canaquinumabe é usado para tratar ou atenuar os sintomas de hepatite alcoólica. Em certas modalidades, canaquinumabe é administrado em cerca de 2 a 5 mg por kg de peso corporal ou cerca de 3 a 5 mg por kg de peso corporal ou cerca de 2 a 4 mg por kg de peso corporal a um indivíduo para tratar ou amenizar os sintomas de hepatite alcoólica. Em outra modalidade, canaquinumabe é usado para tratar ou amenizar os sintomas de hepatite alcoólica em um indivíduo, que compreende administrar 2 a 5 mg de canaquinumabe por kg de peso corporal do indivíduo. Em outra modalidade, canaquinumabe é usado para tratar ou amenizar os sintomas de hepatite alcoólica em um indivíduo, que compreende administrar 2 mg de canaquinumabe por kg de peso corporal do indivíduo. Em outra modalidade, canaquinumabe é usado para tratar ou amenizar os sintomas de hepatite alcoólica em um indivíduo, que compreende administrar 3 mg de canaquinumabe por kg de peso corporal do indivíduo. Em outra modalidade, canaquinumabe é usado para tratar ou amenizar os sintomas de hepatite alcoólica em um indivíduo, que compreende administrar 4 mg de canaquinumabe por kg de peso corporal do indivíduo. Em outra modalidade, canaquinumabe é usado para tratar ou amenizar os sintomas de hepatite alcoólica em um indivíduo, que compreende administrar 5 mg de canaquinumabe por kg de peso corporal do indivíduo. Em modalidades diferentes da invenção, canaquinumabe ou gevoquizumabe

pode ser administrado por via parenteral, por exemplo, por via intravenosa ou por via subcutânea. Adequadamente, canaquinumabe ou gevoquizumabe é administrado por via intravenosa para minimizar o tempo para alcançar níveis séricos de pico do anticorpo. Alternativamente, uma dose de cerca de 150 mg a cerca de 600 mg ou cerca de 200 mg a cerca de 600 mg ou cerca de 300 mg a cerca de 600 mg ou cerca de 450 mg a cerca de 600 mg de canaquinumabe pode ser administrada por via subcutânea para tratar ou atenuar os sintomas de hepatite alcoólica em um indivíduo. Alternativamente, uma dose de até 600 mg de canaquinumabe pode ser administrada por via subcutânea para tratar ou atenuar os sintomas de hepatite alcoólica em um indivíduo.

[0041] Em pacientes com doença hepática alcoólica, incluindo em indivíduos com hepatite alcoólica, os níveis de aspartato transaminase (AST) são geralmente elevados, e são indicativos de lesão de célula hepática. Desse modo, em uma modalidade, é fornecido o uso de canaquinumabe no tratamento ou atenuação dos sintomas de hepatite alcoólica em um paciente, que compreende administrar pelo menos uma dose adicional de 2 a 5 mg de canaquinumabe por kg de peso corporal do dito paciente, desde que o dito paciente tenha aspartato transaminase (AST) maior do que o dobro do limite superior de normal (ULN), em que a administração da dose inicial e dose adicional de canaquinumabe é separada em tempo por pelo menos quatro semanas (28 dias). Uma modalidade compreende administrar pelo menos uma dose adicional de 3 mg de canaquinumabe por kg de peso corporal do dito paciente, desde que o dito paciente tenha aspartato transaminase (AST) maior do que duas vezes o limite superior de normal (ULN), em que a administração da dose inicial e doses adicionais é separada em tempo por pelo menos quatro semanas (28 dias). A dita dose inicial e adicional de canaquinumabe pode ser administrada por via subcutânea. A dita dose inicial de canaquinumabe pode ser administrada por via intravenosa, e a dita dose

adicional de canaquinumabe pode ser administrada por via subcutânea. A dita dose inicial e adicional de canaquinumabe pode ser administrada por via intravenosa.

[0042] Outra modalidade fornece o uso de gevoquizumabe no tratamento ou atenuação dos sintomas de hepatite alcoólica em um paciente, que compreende administrar pelo menos uma dose adicional de gevoquizumabe ao dito paciente, desde que o dito paciente tenha aspartato transaminase (AST) maior do que duas vezes o limite superior de normal (ULN), em que administração da dose inicial e dose adicional de gevoquizumabe é separada em tempo por pelo menos quatro semanas (28 dias). A dita dose inicial e adicional de gevoquizumabe pode ser administrada por via subcutânea. A dita dose inicial de gevoquizumabe pode ser administrada por via intravenosa, e a dita dose adicional de gevoquizumabe pode ser administrada por via subcutânea. A dita dose inicial e adicional de gevoquizumabe pode ser administrada por via intravenosa.

[0043] Canaquinumabe pode ser administrado em uma formulação reconstituída que compreende canaquinumabe a uma concentração de 50 a 200 mg/ml, sacarose 50 a 300 mM, histidina 10 a 50 mM, e tensoativo 0,01 a 0,1% e em que o pH da formulação é 5,5 a 7,0. Canaquinumabe pode ser administrado em uma formulação reconstituída que compreende canaquinumabe a uma concentração de 50 a 200 mg/ml, sacarose 270 mM, histidina 30 mM e polissorbatato 20 ou 80 0,06%, em que o pH da formulação é 6,5.

[0044] Canaquinumabe também pode ser administrado em uma formulação líquida que compreende canaquinumabe a uma concentração de 50 a 200 mg/ml, um sistema tampão selecionado dentre o grupo que consiste em citrato, histidina e succinato de sódio, um estabilizador selecionado dentre o grupo que consiste em sacarose, manitol, sorbitol, cloridrato de arginina, e um tensoativo e em que o pH da formulação é

5,5 a 7,0. Canaquinumabe também pode ser administrado em uma formulação líquida que compreende canaquinumabe a uma concentração de 50 a 200 mg/ml, manitol 50 a 300 mM, histidina 10 a 50 mM, e tensoativo 0,01 a 0,1% e em que o pH da formulação é 5,5 a 7,0. Canaquinumabe também pode ser administrado em uma formulação líquida que compreende canaquinumabe a uma concentração de 50 a 200 mg/ml, manitol 270 mM, histidina 20 mM e polissorbato 20 ou 80 0,04%, em que o pH da formulação é 6,5.

MODALIDADES ADICIONAIS:

[0045] A1. Método para tratar ou atenuar os sintomas de hepatite alcoólica em um indivíduo que compreende a administração de 2 a 5 mg de canaquinumabe por kg de peso corporal ao indivíduo.

[0046] A2. O método, de acordo com a modalidade A1, sendo que o indivíduo tem níveis de bilirrubina sérica $>80 \mu\text{mol/l}$ antes da administração de canaquinumabe.

[0047] A3. O método, de acordo com qualquer uma das modalidades anteriores, sendo que o indivíduo tem histórico de excesso de álcool caracterizado por ingestão de álcool de $>80 \text{ g/dia}$ para indivíduos do sexo masculino ou $>60 \text{ g/dia}$ para indivíduos do sexo feminino dentre de 6 semanas antes da administração de canaquinumabe.

[0048] A4. O método, de acordo com qualquer uma das modalidades anteriores, sendo que o indivíduo tem pontuação de função discriminante de Maddrey (mDF) de ≥ 32 antes da administração de canaquinumabe.

[0049] A5. O método, de acordo com qualquer uma das modalidades anteriores, sendo que o indivíduo tem pontuação de Modelo para Doença Hepática em Estágio Terminal (MELD) de ≤ 25 antes da administração de canaquinumabe.

[0050] A6. O método, de acordo com qualquer uma das modalidades anteriores, sendo que o indivíduo tem pontuação de função discriminante

de Maddrey (mDF) de ≥ 32 e pontuação de Modelo para Doença Hepática em Estágio Terminal (MELD) de ≤ 25 antes da administração de canaquinumabe.

[0051] A7. O método, de acordo com qualquer uma das modalidades anteriores, sendo que o indivíduo tem inflamação lobular reduzida avaliada pelo menos 4 semanas (28 dias) da primeira administração de canaquinumabe.

[0052] A8. O método, de acordo com qualquer uma das modalidades anteriores, sendo que o indivíduo tem resolução de componentes individuais de hepatite alcoólica, como infiltrado de célula polimorfonuclear, hepatócitos balonizados e/ou esteatose em células hepáticas, em que a resolução é detectada por biópsia hepática pelo menos 4 semanas (28 dias) após a primeira administração de canaquinumabe.

[0053] A9. O método, de acordo com qualquer uma das modalidades anteriores, sendo que os antibióticos são administrados ao dito paciente por pelo menos 14 dias após a primeira administração de canaquinumabe.

[0054] A10. O método, de acordo com qualquer uma das modalidades anteriores, sendo que o indivíduo tem alto risco de infecção bacteriana caracterizado por níveis de DNA ribossômico 16S (rDNA 16S) no sangue de $>18,5$ pg/ml e em que os antibióticos são administrados por pelo menos 14 dias após a primeira administração de canaquinumabe.

[0055] A11. O método, de acordo com qualquer uma das modalidades anteriores, que compreende administrar pelo menos uma dose adicional de cerca de 2 a 5 mg de canaquinumabe por kg de peso corporal, desde que o dito paciente tenha aspartato transaminase (AST) maior que duas vezes o limite superior do normal (ULN) avaliado pelo menos quatro semanas (28 dias) após administração inicial de canaquinumabe, sendo que a administração da dose inicial e de doses adicionais é separada no tempo por pelo menos quatro semanas (28 dias).

[0056] A12. O método, de acordo com qualquer uma das modalidades anteriores, sendo que 2 mg de canaquinumabe por kg de peso corporal são administrados ao indivíduo.

[0057] A13. O método, de acordo com qualquer uma das modalidades anteriores, sendo que 3 mg de canaquinumabe por kg de peso corporal são administrados ao indivíduo.

[0058] A14. O método, de acordo com qualquer uma das modalidades anteriores, sendo que 4 mg de canaquinumabe por kg de peso corporal são administrados ao indivíduo.

[0059] A15. O método, de acordo com qualquer uma das modalidades anteriores, sendo que 5 mg de canaquinumabe por kg de peso corporal são administrados ao indivíduo.

[0060] A16. O método, de acordo com qualquer uma das modalidades anteriores, sendo que canaquinumabe é administrado por via parenteral.

[0061] A17. O método, de acordo com qualquer uma das modalidades anteriores, sendo que canaquinumabe é administrado por via intravenosa ou por via subcutânea.

[0062] A18. O método, de acordo com qualquer uma das modalidades anteriores, sendo que canaquinumabe é administrado em uma formulação reconstituída que compreende canaquinumabe em uma concentração de 10 a 200 mg/ml, sacarose, histidina e polissorbato 80, em que o pH da formulação é de 6,1 a 6,9.

[0063] A19. O método, de acordo com qualquer uma das modalidades anteriores, sendo que canaquinumabe é administrado por via intravenosa.

[0064] A20. O método, de acordo com qualquer uma das modalidades A1 a A18, sendo que canaquinumabe é administrado por via subcutânea.

[0065] B1. Método para tratar ou atenuar os sintomas de hepatite

alcoólica em um indivíduo que compreende administrar gevoquizumabe.

[0066] B2. O método, de acordo com a modalidade B1, sendo que o indivíduo tem níveis de bilirrubina sérica $>80 \mu\text{mol/l}$ antes da administração de gevoquizumabe.

[0067] B3. O método, de acordo com qualquer uma das modalidades B1 a B2, sendo que o indivíduo tem histórico de ingestão de álcool em excesso caracterizado por ingestão de álcool de $> 80 \text{ g/dia}$ para indivíduos do sexo masculino ou $> 60 \text{ g/dia}$ para indivíduos do sexo feminino dentro de 6 semanas antes da administração de gevoquizumabe.

[0068] B4. O método, de acordo com qualquer uma das modalidades B1 a B3, sendo que o indivíduo tem pontuação de função discriminante de Maddrey (mDF) de ≥ 32 antes da administração de gevoquizumabe.

[0069] B5. O método, de acordo com qualquer uma das modalidades B1 a B4, em que o indivíduo tem pontuação de Modelo para Doença Hepática em Estágio Terminal (MELD) de ≤ 25 antes da administração de gevoquizumabe.

[0070] B6. O método, de acordo com qualquer uma das modalidades B1 a B5, sendo que o indivíduo tem pontuação de função discriminante de Maddrey (mDF) de ≥ 32 e pontuação de Modelo para Doença Hepática em Estágio Terminal (MELD) de ≤ 25 antes da administração de gevoquizumabe.

[0071] B7. O método, de acordo com qualquer uma das modalidades B1 a B6, sendo que o indivíduo tem inflamação lobular reduzida avaliada pelo menos 4 semanas (28 dias) da primeira administração de gevoquizumabe.

[0072] B8. O método, de acordo com qualquer uma das modalidades B1 a B7, sendo que o indivíduo tem resolução de componentes individuais de hepatite alcoólica, como infiltrado de célula polimorfonuclear, hepatócitos

balonizados e/ou esteatose em células hepáticas, em que a resolução é detectada por biópsia hepática pelo menos 4 semanas (28 dias) após a primeira administração de gevoquizumabe.

[0073] B9. O método, de acordo com qualquer uma das modalidades B1 a B8, sendo que os antibióticos são administrados ao dito paciente por pelo menos 14 dias após a primeira administração de canaquinumabe.

[0074] B10. O método, de acordo com qualquer uma das modalidades B1 a B9, sendo que o indivíduo tem alto risco de infecção bacteriana caracterizado por níveis de DNA ribossômico 16S (rDNA 16S) no sangue de >18,5 pg/ml e em que os antibióticos são administrados por pelo menos 14 dias após a primeira administração de gevoquizumabe.

[0075] B11. O método, de acordo com qualquer uma das modalidades B1 a B10, que compreende administrar pelo menos uma dose adicional de gevoquizumabe, desde que o dito paciente tenha aspartato transaminase (AST) maior que duas vezes o limite superior do normal (ULN) avaliado pelo menos quatro semanas (28 dias) após administração inicial de gevoquizumabe, sendo que a administração da dose inicial e de doses adicionais é separada no tempo por pelo menos quatro semanas (28 dias).

[0076] B12. O método, de acordo com qualquer uma das modalidades anteriores B1 a B11, sendo que gevoquizumabe é administrado por via parenteral.

[0077] B13. O método, de acordo com qualquer uma das modalidades anteriores B1 a B12, sendo que gevoquizumabe é administrado por via intravenosa ou por via subcutânea.

[0078] B14. O método, de acordo com qualquer uma das modalidades anteriores B1 a B13, sendo que gevoquizumabe é administrado por via intravenosa.

[0079] B15. O método, de acordo com qualquer uma das modalidades

anteriores B1 a B13, sendo que gevoquizumabe é administrado por via subcutânea.

[0080] C1. Canaquinumabe para uso no tratamento ou atenuação dos sintomas de hepatite alcoólica em um indivíduo que compreende a administração de 2 a 5 mg de canaquinumabe por kg de peso corporal ao indivíduo.

[0081] C2. Uso de canaquinumabe para a fabricação de um medicamento para tratar ou atenuar os sintomas de hepatite alcoólica em um indivíduo que compreende a administração de 2 a 5 mg de canaquinumabe por kg de peso corporal ao indivíduo.

[0082] C3. O uso, de acordo com qualquer uma das modalidades C1 a C2, sendo que o indivíduo tem níveis de bilirrubina sérica >80 $\mu\text{mol/l}$ antes da administração de canaquinumabe.

[0083] C4. O uso, de acordo com qualquer uma das modalidades C1 a C3, sendo que o indivíduo tem histórico de ingestão de álcool em excesso caracterizado por ingestão de álcool >80 g/dia para indivíduos do sexo masculino ou >60 g/dia para indivíduos do sexo feminino dentre de 6 semanas antes da administração de canaquinumabe.

[0084] C5. O uso, de acordo com qualquer uma das modalidades C1 a C4, sendo que o indivíduo tem pontuação de função discriminante de Maddrey (mDF) de ≥ 32 antes da administração de canaquinumabe.

[0085] C6. O uso, de acordo com qualquer uma das modalidades C1 a C5, em que o indivíduo tem pontuação de Modelo para Doença Hepática em Estágio Terminal (MELD) de ≤ 25 antes da administração de canaquinumabe.

[0086] C7. O uso, de acordo com qualquer uma das modalidades C1 a C6, sendo que o indivíduo tem pontuação de função discriminante de Maddrey (mDF) de ≥ 32 e pontuação de Modelo para Doença Hepática em Estágio Terminal (MELD) de ≤ 25 antes da administração de canaquinumabe.

[0087] C8. O uso, de acordo com qualquer uma das modalidades C1 a C7, sendo que o indivíduo tem inflamação lobular reduzida avaliada pelo menos 4 semanas (28 dias) da primeira administração de canaquinumabe.

[0088] C9. O uso, de acordo com qualquer uma das modalidades C1 a C8, sendo que o indivíduo tem resolução de componentes individuais de hepatite alcoólica, como infiltrado de célula polimorfonuclear, hepatócitos balonizados e/ou esteatose em células hepáticas, em que a resolução é detectada por biópsia hepática pelo menos 4 semanas (28 dias) após a primeira administração de canaquinumabe.

[0089] C10. O uso, de acordo com qualquer uma das modalidades C1 a C9, que compreende administrar antibióticos por pelo menos 14 dias após a primeira administração de canaquinumabe.

[0090] C11. O uso, de acordo com qualquer uma das modalidades C1 a C10, sendo que o indivíduo tem alto risco de infecção bacteriana caracterizado por níveis de DNA ribossômico 16S (rDNA 16S) no sangue de >18,5 pg/ml e em que os antibióticos são administrados por pelo menos 14 dias após a primeira administração de canaquinumabe.

[0091] C12. O uso, de acordo com qualquer uma das modalidades C1 a C11, que compreende administrar pelo menos uma dose adicional de cerca de 2 a 5 mg de canaquinumabe por kg de peso corporal, desde que o dito paciente tenha aspartato transaminase (AST) maior que duas vezes o limite superior do normal (ULN) avaliado pelo menos quatro semanas (28 dias) após administração inicial de canaquinumabe, sendo que a administração da dose inicial e de doses adicionais é separada no tempo por pelo menos quatro semanas (28 dias).

[0092] C13. O uso, de acordo com qualquer uma das modalidades C1 a C12, sendo que 2 mg de canaquinumabe por kg de peso corporal são administrados ao indivíduo.

[0093] C14. O uso, de acordo com qualquer uma das modalidades

C1 a C13, sendo que 3 mg de canaquinumabe por kg de peso corporal são administrados ao indivíduo.

[0094] C15. O uso, de acordo com qualquer uma das modalidades C1 a C14, sendo que 4 mg de canaquinumabe por kg de peso corporal são administrados ao indivíduo.

[0095] C16. O uso, de acordo com qualquer uma das modalidades C1 a C15, sendo que 5 mg de canaquinumabe por kg de peso corporal são administrados ao indivíduo.

[0096] C17. O uso, de acordo com qualquer uma das modalidades C1 a C16, sendo que canaquinumabe é administrado por via parenteral.

[0097] C18. O uso, de acordo com qualquer uma das modalidades C1 a C17, sendo que o canaquinumabe é administrado por via intravenosa ou por via subcutânea.

[0098] C19. O uso, de acordo com a modalidade C1 a C18, sendo que canaquinumabe é administrado em uma formulação reconstituída que compreende canaquinumabe em uma concentração de 10 a 200 mg/ml, sacarose, histidina e polissorbato 80, em que o pH da formulação é de 6,1 a 6,9.

[0099] C20. O uso, de acordo com qualquer uma das modalidades C1 a C19, sendo que canaquinumabe é administrado por via intravenosa.

[0100] C21. O uso, de acordo com qualquer uma das modalidades C1 a C19, sendo que canaquinumabe é administrado por via subcutânea.

[0101] D1. Gevoquizumabe para uso no tratamento ou atenuação dos sintomas de hepatite alcoólica em um indivíduo que compreende administrar gevoquizumabe.

[0102] D2. Uso de gevoquizumabe para a fabricação de um medicamento para tratar ou atenuar os sintomas de hepatite alcoólica em um indivíduo que compreende administrar gevoquizumabe ao indivíduo.

[0103] D3. O uso, de acordo com qualquer uma das modalidades D1 a D2, sendo que o indivíduo tem níveis de bilirrubina sérica >80 $\mu\text{mol/l}$ antes da administração de gevoquizumabe.

[0104] D4. O uso, de acordo com qualquer uma das modalidades D1 a D3, sendo que o indivíduo tem histórico de ingestão de álcool em excesso caracterizado pela ingestão de álcool > 80 g/dia para indivíduos do sexo masculino ou > 60 g/dia para indivíduos do sexo feminino dentro de 6 semanas antes da administração de gevoquizumabe.

[0105] D5. O uso, de acordo com qualquer uma das modalidades D1 a D4, sendo que o indivíduo tem pontuação de função discriminante de Maddrey (mDF) de ≥ 32 antes da administração de gevoquizumabe.

[0106] D6. O uso, de acordo com qualquer uma das modalidades D1 a D5, sendo que o indivíduo tem pontuação de função discriminante de Maddrey (mDF) de ≥ 32 e pontuação de Modelo para Doença Hepática em Estágio Terminal (MELD) de ≤ 25 antes da administração de gevoquizumabe.

[0107] D7. O uso, de acordo com qualquer uma das modalidades D1 a D6, sendo que o indivíduo tem pontuação de função discriminante de Maddrey (mDF) de ≥ 32 e pontuação de Modelo para Doença Hepática em Estágio Terminal (MELD) de ≤ 25 antes da administração de gevoquizumabe.

[0108] D8. O uso, de acordo com qualquer uma das modalidades D1 a D7, sendo que o indivíduo tem inflamação lobular reduzida avaliada pelo menos 4 semanas (28 dias) da primeira administração de gevoquizumabe.

[0109] D9. O uso, de acordo com qualquer uma das modalidades D1 a D8, sendo que o indivíduo tem resolução de componentes individuais de hepatite alcoólica, como infiltrado de célula polimorfonuclear, hepatócitos balonizados e/ou esteatose em células hepáticas, em que a resolução é detectada por biópsia hepática pelo menos 4 semanas (28

dias) após a primeira administração de gevoquizumabe.

[0110] D10. O uso, de acordo com qualquer uma das modalidades D1 a D9, que compreende administrar antibióticos por pelo menos 14 dias após a primeira administração de gevoquizumabe.

[0111] D11. O uso, de acordo com qualquer uma das modalidades D1 a D10, sendo que o indivíduo tem alto risco de infecção bacteriana caracterizado por níveis de DNA ribossômico 16S (rDNA 16S) no sangue de >18,5 pg/ml e em que os antibióticos são administrados por pelo menos 14 dias após a primeira administração de gevoquizumabe.

[0112] D12. O uso, de acordo com qualquer uma das modalidades D1 a D11, que compreende administrar pelo menos uma dose adicional de gevoquizumabe, desde que o dito paciente tenha aspartato transaminase (AST) maior que duas vezes o limite superior do normal (ULN) avaliado pelo menos quatro semanas (28 dias) após administração inicial de gevoquizumabe, sendo que a administração da dose inicial e de doses adicionais é separada no tempo por pelo menos quatro semanas (28 dias).

[0113] D13. O uso, de acordo com qualquer uma das modalidades D1 a D12, sendo que gevoquizumabe é administrado por via parenteral.

[0114] D14. O uso, de acordo com qualquer uma das modalidades D1 a D13, sendo que gevoquizumabe é administrado por via subcutânea ou por via intravenosa.

[0115] D15. O uso, de acordo com qualquer uma das modalidades D1 a D14, sendo que gevoquizumabe é administrado por via intravenosa.

[0116] D16. O uso, de acordo com qualquer uma das modalidades D1 a D14, sendo que gevoquizumabe é administrado por via subcutânea.

[0117] E1. Uma composição farmacêutica que compreende canaquinumabe e pelo menos um carreador, diluente ou excipiente farmacêuticamente

aceitável para uso no tratamento ou atenuação dos sintomas de hepatite alcoólica em um indivíduo que compreende a administração de 2 a 5 mg de canaquinumabe por kg de peso corporal ao indivíduo.

[0118] E2. A composição farmacêutica para uso, de acordo com a modalidade E1, sendo que o indivíduo tem níveis de bilirrubina sérica $>80 \mu\text{mol/l}$ antes da administração de canaquinumabe.

[0119] E4. A composição farmacêutica para uso, de acordo com qualquer uma das modalidades E1 a E3, sendo que o indivíduo tem histórico de ingestão de álcool em excesso caracterizado por ingestão de álcool de $>80 \text{ g/dia}$ para indivíduos do sexo masculino ou $>60 \text{ g/dia}$ para indivíduos do sexo feminino dentre de 6 semanas antes da administração de canaquinumabe.

[0120] E5. A composição farmacêutica para uso, de acordo com qualquer uma das modalidades E1 a E4, sendo que o indivíduo tem pontuação de função discriminante de Maddrey (mDF) de ≥ 32 antes da administração de canaquinumabe.

[0121] E6. A composição farmacêutica para uso, de acordo com qualquer uma das modalidades E1 a E5, em que o indivíduo tem pontuação de Modelo para Doença Hepática em Estágio Terminal (MELD) de ≤ 25 antes da administração de canaquinumabe.

[0122] E7. A composição farmacêutica para uso, de acordo com qualquer uma das modalidades E1 a E6, sendo que o indivíduo tem pontuação de função discriminante de Maddrey (mDF) de ≥ 32 e pontuação de Modelo para Doença Hepática em Estágio Terminal (MELD) de ≤ 25 antes da administração de canaquinumabe.

[0123] E8. A composição farmacêutica para uso, de acordo com qualquer uma das modalidades E1 a E7, sendo que o indivíduo tem inflamação lobular reduzida avaliada pelo menos 4 semanas (28 dias) da primeira administração de canaquinumabe.

[0124] E9. A composição farmacêutica para uso, de acordo com

qualquer uma das modalidades E1 a E8, sendo que o indivíduo tem resolução de componentes individuais de hepatite alcoólica, como infiltrado de célula polimorfonuclear, hepatócitos balonizados e/ou esteatose em células hepáticas, em que a resolução é detectada por biópsia hepática pelo menos 4 semanas (28 dias) após a primeira administração de canaquinumabe.

[0125] E10. A composição farmacêutica para uso, de acordo com qualquer uma das modalidades E1 a E9, que compreende administrar antibióticos por pelo menos 14 dias após a primeira administração de canaquinumabe.

[0126] E11. A composição farmacêutica para uso, de acordo com qualquer uma das modalidades E1 a E10, sendo que o indivíduo tem alto risco de infecção bacteriana caracterizado por níveis de DNA ribossômico 16S (rDNA 16S) no sangue de >18,5 pg/ml e em que os antibióticos são administrados por pelo menos 14 dias após a primeira administração de canaquinumabe.

[0127] E12. A composição farmacêutica para uso, de acordo com qualquer uma das modalidades E1 a E11, que compreende administrar pelo menos uma dose adicional de cerca de 2 a 5 mg de canaquinumabe por kg de peso corporal, desde que o dito paciente tenha aspartato transaminase (AST) maior que duas vezes o limite superior do normal (ULN) avaliado pelo menos quatro semanas (28 dias) após administração inicial de canaquinumabe, sendo que a administração da dose inicial e de doses adicionais é separada no tempo por pelo menos quatro semanas (28 dias).

[0128] E13. A composição farmacêutica para uso, de acordo com qualquer uma das modalidades E1 a E12, sendo que 2 mg de canaquinumabe por kg de peso corporal são administrados ao indivíduo.

[0129] E14. A composição farmacêutica para uso, de acordo com qualquer uma das modalidades E1 a E13, sendo que 3 mg de canaquinumabe

por kg de peso corporal são administrados ao indivíduo.

[0130] E15. A composição farmacêutica para uso, de acordo com qualquer uma das modalidades E1 a E14, sendo que 4 mg de canaquinumabe por kg de peso corporal são administrados ao indivíduo.

[0131] E16. A composição farmacêutica para uso, de acordo com qualquer uma das modalidades E1 a E15, sendo que 5 mg de canaquinumabe por kg de peso corporal são administrados ao indivíduo.

[0132] E17. A composição farmacêutica para uso, de acordo com qualquer uma das modalidades E1 a E16, sendo que canaquinumabe é administrado por via parenteral.

[0133] E18. A composição farmacêutica para uso, de acordo com qualquer uma das modalidades E1 a E17, sendo que canaquinumabe é administrado por via intravenosa ou por via subcutânea.

[0134] E19. A composição farmacêutica para uso, de acordo com as modalidades E1 a E18, sendo que canaquinumabe é administrado em uma formulação reconstituída que compreende canaquinumabe em uma concentração de 10 a 200 mg/ml, sacarose, histidina e polissorbato 80, em que o pH da formulação é de 6,1 a 6,9.

[0135] E20. A composição farmacêutica para uso, de acordo com qualquer uma das modalidades E1 a E19, sendo que canaquinumabe é administrado por via intravenosa.

[0136] E21. A composição farmacêutica para uso, de acordo com qualquer uma das modalidades E1 a E19, sendo que canaquinumabe é administrado por via subcutânea.

[0137] F1. Uma composição farmacêutica que compreende gevoquizumabe e pelo menos um carreador, diluente ou excipiente farmacêuticamente aceitável para uso no tratamento ou atenuação dos sintomas de hepatite alcoólica em um indivíduo que compreende administrar gevoquizumabe.

[0138] F2. A composição farmacêutica para uso, de acordo com a

modalidade F1, sendo que o indivíduo tem níveis de bilirrubina sérica >80 µmol/l antes da administração de gevoquizumabe.

[0139] F3. A composição farmacêutica para uso, de acordo com qualquer uma das modalidades F1 a F2, sendo que o indivíduo tem histórico de excesso de álcool caracterizado por ingestão de álcool >80 g/dia para indivíduos do sexo masculino ou >60 g/dia para indivíduos do sexo feminino dentre de 6 semanas antes da administração de gevoquizumabe.

[0140] F4. A composição farmacêutica para uso, de acordo com qualquer uma das modalidades F1 a F3, sendo que o indivíduo tem pontuação de função discriminante de Maddrey (mDF) de ≥ 32 antes da administração de gevoquizumabe.

[0141] F5. A composição farmacêutica para uso, de acordo com qualquer uma das modalidades F1 a F4, sendo que o indivíduo tem pontuação de função discriminante de Maddrey (mDF) de ≥ 32 e pontuação de Modelo para Doença Hepática em Estágio Terminal (MELD) de ≤ 25 antes da administração de gevoquizumabe.

[0142] F6. A composição farmacêutica para uso, de acordo com qualquer uma das modalidades F1 a F5, sendo que o indivíduo tem pontuação de função discriminante de Maddrey (mDF) de ≥ 32 e pontuação de Modelo para Doença Hepática em Estágio Terminal (MELD) de ≤ 25 antes da administração de gevoquizumabe.

[0143] F7. A composição farmacêutica para uso, de acordo com qualquer uma das modalidades F1 a F6, sendo que o indivíduo tem inflamação lobular reduzida avaliada pelo menos 4 semanas (28 dias) da primeira administração de gevoquizumabe.

[0144] F8. A composição farmacêutica para uso, de acordo com qualquer uma das modalidades F1 a F7, sendo que o indivíduo tem resolução de componentes individuais de hepatite alcoólica, como infiltrado de célula polimorfonuclear, hepatócitos balonizados e/ou esteatose em células hepáticas, em

que a resolução é detectada por biópsia hepática pelo menos 4 semanas (28 dias) após a primeira administração de gevoquizumabe.

[0145] F9. A composição farmacêutica para uso, de acordo com qualquer uma das modalidades F1 a F8, que compreende administrar antibióticos por pelo menos 14 dias após a primeira administração de gevoquizumabe.

[0146] F10. A composição farmacêutica para uso, de acordo com qualquer uma das modalidades F1 a F9, sendo que o indivíduo tem alto risco de infecção bacteriana caracterizado por níveis de DNA ribossômico 16S (rDNA 16S) no sangue de >18,5 pg/ml e em que os antibióticos são administrados por pelo menos 14 dias após a primeira administração de gevoquizumabe.

[0147] F11. A composição farmacêutica para uso, de acordo com qualquer uma das modalidades F1 a F10, que compreende administrar pelo menos uma dose adicional de gevoquizumabe, desde que o dito paciente tenha aspartato transaminase (AST) maior que duas vezes o limite superior do normal (ULN) avaliado pelo menos quatro semanas (28 dias) após administração inicial de gevoquizumabe, sendo que a administração da dose inicial e de doses adicionais é separada no tempo por pelo menos quatro semanas (28 dias).

[0148] F12. A composição farmacêutica para uso, de acordo com qualquer uma das modalidades F1 a F11, sendo que gevoquizumabe é administrado por via parenteral.

[0149] F13. A composição farmacêutica para uso, de acordo com qualquer uma das modalidades F1 a F12, sendo que gevoquizumabe é administrado por via subcutânea ou por via intravenosa.

[0150] F14. A composição farmacêutica para uso, de acordo com qualquer uma das modalidades F1 a F13, sendo que gevoquizumabe é administrado por via intravenosa.

[0151] F15. A composição farmacêutica para uso, de acordo com

qualquer uma das modalidades F1 a F13, sendo que gevoquizumabe é administrado por via subcutânea.

[0152] A pessoa versada na técnica nota que os recursos, aspectos e modalidades ensinados no texto são todos combináveis entre si e aspectos particulares que combinam recursos e/ou modalidades de várias partes do texto serão considerados como adequadamente revelados à pessoa versada na técnica.

[0153] As modalidades adicionais incluem composições farmacêuticas e métodos para os usos apresentados acima, em que deve ser entendido que cada modalidade pode ser combinada com uma ou mais outras modalidades, ao ponto em que tal combinação é coerente com a descrição das modalidades. Deve ser adicionalmente entendido que as modalidades fornecidas acima são entendidas por incluir todas as modalidades, incluindo tais modalidades como resultado de combinações de modalidades.

Geral:

[0154] Todas as patentes, pedidos de patente publicados, publicações, referências e outros materiais referidos no presente documento são incorporados a título de referência ao presente documento, em sua totalidade.

[0155] Conforme usado no presente documento, os termos "um", "uma", "o", "a" e referências similares no contexto de descrição da invenção devem ser interpretados por cobrir tanto o singular quanto o plural, a menos que indicado de outro modo no presente documento ou claramente contradito pelo contexto.

[0156] O termo "ou" é usado no presente documento para significar, e é usado de modo intercambiável com o termo "e/ou", a menos que o contexto indique claramente de outro modo.

[0157] "Cerca de" e "aproximadamente" devem significar geral-

mente um grau aceitável de erro para a quantidade medida, dada a natureza ou precisão das medições. Os graus exemplificativos de erro estão dentro de 20 por cento (%), tipicamente, em 10%, e mais tipicamente, em 5% de um dado valor ou faixa de valores. Durante a descrição de uma dosagem no presente documento como "cerca de" uma quantidade especificada, a dosagem real pode variar até 10% da quantidade declarada: esse uso de "cerca de" reconhece que a quantidade precisa em uma dada forma de dosagem pode diferir levemente de uma quantidade pretendida por várias razões sem afetar materialmente o efeito *in vivo* do composto administrado.

[0158] Conforme usado no presente documento, o termo "4 semanas (28 dias)" inclui um período de tempo que se estende três dias antes e três dias depois das 4 semanas (4 semanas +/- 3 dias ou 28 dias +/- 3 dias).

[0159] Conforme usado no presente documento, o termo "que compreende" abrange "incluindo" assim como "que consiste," por exemplo, uma composição "que compreende" X pode consistir exclusivamente em X ou pode incluir algo adicional, por exemplo, X + Y.

[0160] Conforme usado no presente documento, o termo "que administra" em relação a um composto, por exemplo, um anticorpo de ligação de IL-1 β , como canaquinumabe ou gevoquizumabe, é usado para se referir à administração desse composto por qualquer rota de administração, por exemplo, por via parenteral, por exemplo, por via subcutânea ou por via intravenosa, a um indivíduo que necessita do mesmo.

[0161] Conforme usado no presente documento, o termo "paciente" e "indivíduo" inclui qualquer paciente humano ou indivíduo humano pode ser usado de modo intercambiável. Em uma modalidade, o indivíduo é um ser humano, por exemplo, um ser humano que sofre de hepatite alcoólica. Em outra modalidade, o dito indivíduo sofre de hepatite alcoólica aguda e/ou hepatite alcoólica severa. O dito paciente pode ter

sido hospitalizado devido a hepatite alcoólica aguda e/ou hepatite alcoólica severa.

[0162] Conforme usado no presente documento, um indivíduo "necessita de" um tratamento se o indivíduo (paciente) se beneficiaria biologicamente, de modo médico ou em qualidade de vida de tal tratamento.

[0163] Conforme usado no presente documento, o termo "linha de base" denota um dado parâmetro ou o estado do paciente antes da administração de canaquinumabe ou antes da administração de gevoquizumabe.

[0164] Conforme usado no presente documento, "tratamento" ou "tratar" descreve o gerenciamento e o cuidado de um paciente com o propósito de combater uma doença, afecção ou distúrbio e inclui a administração de canaquinumabe ou gevoquizumabe para atenuar os sintomas ou complicações de uma doença, afecção ou distúrbio, ou para eliminar a doença, afecção ou distúrbio.

[0165] Conforme usado no presente documento, o termo "atenuar" ou "atenuação" é destinado a descrever um processo pelo qual a severidade de um sinal ou sintoma de um distúrbio é diminuído. De modo importante, um sinal ou sintoma pode ser atenuado sem ser eliminado. A administração de canaquinumabe ou gevoquizumabe pode levar à eliminação de um sinal ou sintoma, entretanto, a eliminação não é necessária. Espera-se que as dosagens eficazes diminuam a severidade de um sinal ou sintoma.

[0166] Conforme usado no presente documento, o termo "carreador, diluente ou excipiente farmaceuticamente aceitável" ou "carreador, diluente ou excipiente" se refere a uma substância útil no preparo ou uso de uma composição farmacêutica, que intensifica ou estabiliza a composição, ou pode ser usada para facilitar a preparação da composição. Os veículos farmaceuticamente aceitáveis incluem solventes,

meios de dispersão, revestimentos, agentes antibacterianos e antifúngicos, agentes retardantes de absorção e isotônicos e semelhantes, e inclui, por exemplo, diluentes adequados, tensoativos, antioxidantes, conservantes, agentes de tamponamento, emulsificantes, sais, estabilizadores de fármaco, aglutinantes, excipientes, agentes de desintegração, lubrificantes, agentes de umectação, agentes adoçantes, agentes aromatizantes, corantes e combinações dos mesmos, solventes, meios de dispersão, revestimentos, agentes antibacterianos e antifúngicos, agentes retardantes de absorção e isotônicos e semelhantes que são fisiologicamente compatíveis e que não produzem uma reação adversa, alérgica ou outra reação indesejável quando administrado a um animal, ou um ser humano, conforme apropriado, conforme seria conhecido por aqueles versados na técnica (consultar, por exemplo, Remington The Science and Practice of Pharmacy, 22ª Edição Pharmaceutical Press, 2013, páginas 1.049 a 1.070). Exceto na medida em que quaisquer meios ou agente convencionais seja incompatível com o composto ativo, o uso dos mesmos nas composições descrito no presente documento é contemplado.

[0167] O termo "composição farmacêutica", conforme usado no presente documento, se refere a um anticorpo de ligação de IL-1 β , por exemplo, canakinumabe ou gevoquizumabe, junto com pelo menos um carreador farmacêuticamente aceitável, em uma forma adequada para administração à localização física mais adequada por sua atividade desejável, por exemplo, administração sistêmica. O termo "composição farmacêutica" se refere a uma mistura ou solução que contém pelo menos um agente terapêutico, preferencialmente um anticorpo de ligação de IL-1 β , por exemplo, canakinumabe ou gevoquizumabe, para ser administrado a um indivíduo, por exemplo, um mamífero ou ser humano, a fim de ou tratar uma doença particular, por exemplo, hepatite alcoólica, que afeta o indivíduo.

[0168] Sem pretender limitar o escopo da invenção de qualquer maneira, a mesma é adicionalmente descrita por meio de ilustração do exemplo a seguir.

EXEMPLO

Um teste controlado multicêntrico, duplo-cego, aleatorizado (1:1), placebo que avalia a eficácia, segurança e tolerabilidade de canaquinumabe em pacientes com hepatite alcoólica

Critérios de inclusão

[0169] Os pacientes de hepatite alcoólica elegíveis para inclusão neste estudo devem satisfazer todos os critérios a seguir:

- Pacientes masculinos e femininos com idade de 18 anos ou mais velhos em triagem
- Hepatite alcoólica clínica em triagem:
 - o Bilirrubina sérica > 80 µmol/l
 - o Histórico de álcool em excesso (>80 g/dia para indivíduos masculinos, >60 g/dia para indivíduos femininos) até dentro de 6 semanas antes da visita de triagem
- Menos do que 4 semanas desde a admissão no hospital em visita de linha de base
- mDF ≥32 e MELD ≤25 em visita de linha de base
- Consentimento informado escrito deve ser obtido antes de qualquer avaliação ser realizada.
- As mulheres com potencial de gestação têm de usar um método contraceptivo eficaz.

Critérios de exclusão

- Abstinência alcoólica de >6 semanas antes da aleatorização/visita de linha de base
- Duração de icterícia clinicamente evidente >3 meses antes da visita de linha de base
- Outras causas de doença hepática incluindo:

- o Evidência de hepatite viral crônica (Hepatite B ou C)
- o Obstrução biliar
- o Carcinoma hepatocelular
- Evidência de malignidade atual (exceto câncer de pele não melanótico)
- Entrada anterior no estudo, ou uso de prednisolona ou pentoxifilina (PTX) em 6 semanas de admissão no hospital
- AST >500 U/L ou ALT >300 U/L (não compatível com hepatite alcoólica)
- Pacientes com uma creatinina sérica >220 µmol/l (2,5 mg/dl) ou que necessita de suporte renal (Pacientes que são oligoanúricos, têm uma creatinina >220 µmol/l (2,5 mg/dl) ou que necessitam de suporte renal, receberão terapia de ressuscitação por até 1 semana. Esses pacientes podem, então, ser triados novamente e considerados por aleatorização, uma vez que satisfizerem os critérios de elegibilidade).
- Pacientes dependentes de suporte inotrópico (adrenalina ou noradrenalina). Terlipressina é permitida
- Hemorragia varicosa em admissão
- Sepses não tratada

Sepses

[0170] Conforme o padrão de cuidados, todos os pacientes são triados por infecção antes da aleatorização. O diagnóstico de infecção tem base nos critérios destacados por Bajaj et al. e envolve radiografia do tórax, urinálise (cultura de urina intermediária (MSU) se a urinálise for positiva), paracentese (se ascite for presente) e cultura sanguíneas, se pirexial. A cultura positiva e a iniciação de antibióticos com sinais clínicos ou radiológicos de infecção, assim como suspeita clínica, são registrados como sepses.

[0171] A pirexia negativa de cultura sanguínea e uma leucocitose não são consideradas como sinais de sepses ativa por si próprias, visto

que são frequentemente constatações coexistentes com hepatite alcoólica. Os pacientes com evidência de sepse são tratados por um mínimo de 2 dias com antibióticos apropriados antes da retriagem. Uma vez que o Investigador Principal (PI) considera que a sepse está sob controle, o paciente pode ser triado novamente e aleatorizado, se elegível. Os pacientes com infecção de linha de base devem continuar o tratamento antibiótico por 2 semanas após a iniciação de tratamento.

[0172] O DNA bacteriano é medido em amostras sanguíneas totais (tubo de EDTA) em triagem. Os pacientes constatados como tendo DNA bacteriano (rDNA 16S) >18,5 pg/ml são tratados com antibióticos profiláticos (co-amoxiclav ou ciprofloxacina) pelos primeiros 14 dias de tratamento independentemente de serem aleatorizados para canaquinumabe ou placebo. Os pacientes são triados por infecção em linha de base e em uma base semanal.

Tratamento

[0173] Os pacientes são incluídos e aleatorizados e tratados antes do resultado de histologia estar disponível. Se a histologia for negativa, então, o paciente é retirado.

[0174] Uma dose única de 3 mg/kg de Canaquinumabe ou placebo idêntico é administrada por via intravenosa em linha de base (Dia 1).

[0175] Os pacientes com AST >2 x ULN no Dia 28 recebem uma segunda dose de 3 mg/kg de fármaco de estudo administrada por via intravenosa (i.v.) no Dia 28:

- Pacientes que receberam placebo em linha de base receberam placebo.
- Pacientes que receberam canaquinumabe em linha de base receberam canaquinumabe.

Ponto Final Primário

[0176] Melhora histológica de hepatite alcoólica em biópsia hepática 28 dias após a administração inicial de canaquinumabe em comparação

com a linha de base. A melhora histológica é definida como redução em inflamação lobular, independentemente do tipo de célula.

Pontos Finais Secundários

- Resolução de componentes individuais (infiltrado de célula polimorfonuclear, hepatócitos balonizados e/ou esteatose) de hepatite alcoólica em histologia de fígado da linha de base para Dia 28
- Mudanças nos componentes de Pontuação Histológica de Hepatite Alcoólica (AHHS) (Altamirano et al (2014) Gastroenterology, 146(5), 1.231 a 1.239.e1-6) da linha de base para Dia 28
- As mudanças nos componentes de pontuação de atividade de doença de fígado não gorduroso não alcoólico (NAS) da linha de base para Dia 28
- Mudanças em gradiente de pressão venosa hepática (HVPG) entre linha de base e dia 28
- Mudanças de CK18-M30/M65 sérico de linha de base para Dias 7, 14, 21, 28, 42 e 90
- Mudança em bilirrubina sérica da linha de base para Dias 7, 14, 28, 21, 42 e 90
- Mudança em pontuação de MELD de linha de base para Dias 7, 14, 21, 28, 42 e 90
- Mudança em pontuação de hepatite alcoólica de Glasgow (GAHS) de linha de base para Dias 7, 14, 21, 28, 42 e 90
- Mudança em pontuação de mDF de linha de base para Dias 7, 14, 21, 28, 42 e 90
- Pontuação de Lille no Dia 7
- Resolução de síndrome de resposta inflamatória sistêmica (SIRS) nos Dias 7, 14, 21, 28, 42 e 90 em pacientes com SIRS em linha de base

[0177] SIRS de acordo com as recomendações da conferência de consenso entre American College of Chest Physicians e Society of Critical

Care Medicine, em que a presença de 2 ou mais critérios entre os seguintes são necessários:

Temperatura $< 36^{\circ}\text{C}$ ou $> 38^{\circ}\text{C}$

Frequência cardíaca > 90 batidas/minuto

Taxa respiratória > 20 respirações/minuto ou pCO_2 venosa < 32 mmHg

Contagem de leucócitos $> 12.000/\text{mm}^3$ ou $< 4.000/\text{mm}^3$ ou formas de banda $> 10\%$

- Incidência de SIRS nos Dias 7, 14, 21, 28, 42 e 90 em pacientes sem SIRS na linha de base
- Taxa de mortalidade no Dia 90
- Incidência de infecção e sepse por 90 dias
- Incidência de lesão renal aguda por 90 dias
- Incidência de hemorragia varicosa, ascite ou encefalopatia por 90 dias

REIVINDICAÇÕES

1. Método para tratar ou atenuar os sintomas de hepatite alcoólica em um indivíduo, caracterizado pelo fato de que compreende a administração de 2 a 5 mg de canaquinumabe por kg de peso corporal ao indivíduo.

2. Método, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que o indivíduo tem níveis de bilirrubina sérica $>80 \mu\text{mol/l}$ antes da administração de canaquinumabe.

3. Método, de acordo com a reivindicação 1 ou 2, caracterizado pelo fato de que o indivíduo tem histórico de excesso de álcool definido por ingestão de álcool $>80 \text{ g/dia}$ para indivíduos do sexo masculino ou $>60 \text{ g/dia}$ para indivíduos do sexo feminino dentre de 6 semanas antes da administração de canaquinumabe.

4. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações precedentes, caracterizado pelo fato de que o indivíduo tem pontuação de função discriminante de Maddrey (mDF) ≥ 32 e pontuação de modelo para doença hepática em estágio terminal (MELD) ≤ 25 antes da administração de canaquinumabe.

5. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações precedentes, caracterizado pelo fato de que compreende administrar pelo menos uma dose adicional de cerca de 2 a 5 mg de canaquinumabe por kg de peso corporal, desde que o dito paciente tenha aspartato transaminase (AST) maior que duas vezes o limite superior do normal (ULN) avaliado pelo menos quatro semanas (28 dias) após administração inicial de canaquinumabe, e em que a administração da dose inicial e de doses adicionais é separada no tempo por pelo menos quatro semanas (28 dias).

6. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações precedentes, caracterizado pelo fato de que 3 mg por kg de peso corporal de canaquinumabe são administrados.

7. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações precedentes, caracterizado pelo fato de que canaquinumabe é administrado por via parenteral, de maneira adequada por via intravenosa.

8. Método, de acordo com a reivindicação 7, caracterizado pelo fato de que canaquinumabe é administrado em uma formulação reconstituída que compreende canaquinumabe em uma concentração de 10 a 200 mg/ml, sacarose, histidina e polissorbato 80, em que o pH da formulação é de 6,1 a 6,9.

9. Método para tratar ou atenuar os sintomas de hepatite alcoólica em um indivíduo, caracterizado pelo fato de que compreende administrar gevoquizumabe.

10. Método, de acordo com a reivindicação 9, caracterizado pelo fato de que o indivíduo tem níveis de bilirrubina sérica $> 80 \mu\text{mol/l}$ antes da administração de gevoquizumabe.

11. Método, de acordo com a reivindicação 9 ou 10, caracterizado pelo fato de que o indivíduo tem histórico de excesso de álcool definido pela ingestão de álcool $> 80 \text{ g/dia}$ para indivíduos do sexo masculino ou $> 60 \text{ g/dia}$ para indivíduos do sexo feminino dentro de 6 semanas antes da administração de gevoquizumabe.

12. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 9 a 11, caracterizado pelo fato de que o indivíduo tem pontuação de função discriminante de Maddrey (mDF) ≥ 32 e pontuação de modelo para doença hepática em estágio terminal (MELD) ≤ 25 antes da administração de gevoquizumabe.

13. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 9 a 12, caracterizado pelo fato de que compreende administrar pelo menos uma dose adicional de gevoquizumabe, desde que o dito paciente tenha aspartato transaminase (AST) maior que duas vezes o limite superior do normal (ULN) avaliado pelo menos quatro semanas (28 dias) após administração inicial de gevoquizumabe, em que a administração

da dose inicial e de doses adicionais é separada no tempo por pelo menos quatro semanas (28 dias).

14. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 9 a 13, caracterizado pelo fato de que gevoquizumabe é administrado por via parenteral.

15. Uso de canaquinumabe no tratamento ou atenuação dos sintomas de hepatite alcoólica em um indivíduo, caracterizado pelo fato de que compreende a administração de 2 a 5 mg de canaquinumabe por kg de peso corporal ao indivíduo.

16. Uso de canaquinumabe para a fabricação de um medicamento para tratar ou atenuar os sintomas de hepatite alcoólica em um indivíduo, caracterizado pelo fato de que compreende a administração de 2 a 5 mg de canaquinumabe por kg de peso corporal ao indivíduo.

17. Uso, de acordo com a reivindicação 15 ou 16, caracterizado pelo fato de que o indivíduo tem níveis de bilirrubina sérica >80 $\mu\text{mol/l}$ antes da administração de canaquinumabe.

18. Uso, de acordo com qualquer uma das reivindicações 15 a 17, caracterizado pelo fato de que o indivíduo tem histórico de excesso de álcool definido por ingestão de álcool >80 g/dia para indivíduos do sexo masculino ou >60 g/dia para indivíduos do sexo feminino dentre de 6 semanas antes da administração de canaquinumabe.

19. Uso, de acordo com qualquer uma das reivindicações 15 a 18, caracterizado pelo fato de que o indivíduo tem pontuação de função discriminante de Maddrey (mDF) ≥ 32 e pontuação de modelo para doença hepática em estágio terminal (MELD) ≤ 25 antes da administração de canaquinumabe.

20. Uso, de acordo com qualquer uma das reivindicações 15 a 19, caracterizado pelo fato de que compreende administrar pelo menos uma dose adicional de cerca de 2 a 5 mg de canaquinumabe por kg de peso corporal, desde que o dito paciente tenha aspartato transaminase

(AST) maior que duas vezes o limite superior do normal (ULN) avaliado pelo menos quatro semanas (28 dias) após administração inicial de canaquinumabe, em que a administração da dose inicial e de doses adicionais é separada no tempo por pelo menos quatro semanas (28 dias).

21. Uso, de acordo com qualquer uma das reivindicações 15 a 20, caracterizado pelo fato de que 3 mg de canaquinumabe por kg de peso corporal são administrados ao indivíduo.

22. Uso, de acordo com qualquer uma das reivindicações 15 a 21, caracterizado pelo fato de que canaquinumabe é administrado por via parenteral, de maneira adequada por via intravenosa.

23. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 15 a 22, caracterizado pelo fato de que canaquinumabe é administrado em uma formulação reconstituída que compreende canaquinumabe em uma concentração de 10 a 200 mg/ml, sacarose, histidina e polissorbato 80, em que o pH da formulação é de 6,1 a 6,9.

24. Uso de gevoquizumabe no tratamento ou atenuação dos sintomas de hepatite alcoólica em um indivíduo, caracterizado pelo fato de que compreende administrar gevoquizumabe.

25. Uso de gevoquizumabe para a fabricação de um medicamento para tratar ou atenuar os sintomas de hepatite alcoólica em um indivíduo, caracterizado pelo fato de que compreende administrar gevoquizumabe ao indivíduo.

26. Uso, de acordo com a reivindicação 24 ou 25, caracterizado pelo fato de que o indivíduo tem níveis de bilirrubina sérica > 80 $\mu\text{mol/l}$ antes da administração de gevoquizumabe.

27. Uso, de acordo com qualquer uma das reivindicações 24 a 26, caracterizado pelo fato de que o indivíduo tem histórico de excesso de álcool definido pela ingestão de álcool > 80 g/dia para indivíduos do sexo masculino ou > 60 g/dia para indivíduos do sexo feminino dentro de 6 semanas antes da administração de gevoquizumabe.

28. Uso, de acordo com qualquer uma das reivindicações 24 a 27, caracterizado pelo fato de que o indivíduo tem pontuação de função discriminante de Maddrey (mDF) ≥ 32 e pontuação de modelo para doença hepática em estágio terminal (MELD) ≤ 25 antes da administração de gevoquizumabe.

29. Uso, de acordo com qualquer uma das reivindicações 24 a 28, caracterizado pelo fato de que compreende administrar pelo menos uma dose adicional de gevoquizumabe, desde que o dito paciente tenha aspartato transaminase (AST) maior que duas vezes o limite superior do normal (ULN) avaliado pelo menos quatro semanas (28 dias) após administração inicial de gevoquizumabe, em que a administração da dose inicial e de doses adicionais é separada no tempo por pelo menos quatro semanas (28 dias).

30. Uso, de acordo com qualquer uma das reivindicações 24 a 29, caracterizado pelo fato de que gevoquizumabe é administrado por via parenteral.

RESUMO

Patente de Invenção: **“USO DE ANTICORPOS DE LIGAÇÃO DE IL-1BETA PARA O TRATAMENTO DE HEPATITE ALCOÓLICA”**.

A presente invenção refere-se a um método para tratar ou atenuar os sintomas de hepatite alcoólica em um indivíduo que compreende administrar gevoquizumabe ou 2 a 5 mg de canaquinumabe por kg de peso corporal a um indivíduo com necessidade do mesmo.