



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

(21) BR 112019024875-7 A2



(22) Data do Depósito: 26/05/2018

(43) Data da Publicação Nacional: 16/06/2020

(54) Título: MÉTODOS PARA O TRATAMENTO DA ILEÍTE DO RESERVATÓRIO CRÔNICA

(51) Int. Cl.: A61K 39/395; C07K 16/18; C07K 16/28.

(30) Prioridade Unionista: 26/05/2017 US 62/511,832.

(71) Depositante(es): MILLENNIUM PHARMACEUTICALS, INC..

(72) Inventor(es): MARIA ROSARIO; MICHAEL DAVID LAURENCE SMYTH; HAUW TAN.

(86) Pedido PCT: PCT IB2018053760 de 26/05/2018

(87) Publicação PCT: WO 2018/215995 de 29/11/2018

(85) Data da Fase Nacional: 26/11/2019

(57) Resumo: A invenção fornece métodos para o tratamento da ileíte do reservatório ("pouchitis") crônica compreendendo a administração de um anticorpo anti-a4B7, por exemplo, vedolizumabe, a um sujeito humano em necessidade.

MÉTODOS PARA O TRATAMENTO DA ILEÍTE DO RESERVATÓRIO CRÔNICA PEDIDOS RELACIONADOS

[0001] Este pedido reivindica a prioridade aos Pedidos Provisórios nº 62/511.832, depositado em 26 de maio de 2017. O conteúdo do documento prioritário é incorporado neste documento por referência.

CAMPO DA INVENÇÃO

[0002] A presente invenção refere-se ao uso de um anticorpo anti- $\alpha 4\beta 7$ integrina, por exemplo, vedolizumabe, para o tratamento ou prevenção da ileíte do reservatório ("*pouchitis*") crônica.

FUNDAMENTOS DA INVENÇÃO

[0003] Ileíte do reservatório crônica é uma condição pouco compreendida, com uma frequência cumulativa relatada de 23% a 46% ao longo de 10 a 11 anos em pacientes submetidos a um procedimento de bolsa ileoanal (Fazio VW, et al. Ileal pouch-anal anastomoses complications and function in 1005 patients. *Ann Surg* 1995;222(2):120-7; Ferrante M, et al. Outcome after proctocolectomy with ileal pouch-anal anastomosis for ulcerative colitis. *Inflamm Bowel Dis* 2008;14(1):20-8). A etiologia da ileíte do reservatório é provavelmente multifatorial. A ileíte do reservatório crônica pode ser devida em parte à exposição da mucosa ileal da bolsa a componentes nocivos das fezes, como ácidos graxos de cadeia curta e ácidos biliares, aos quais nunca pode ser completamente adaptada. Imunorregulação alterada, doença de Crohn (CD) não diagnosticada anteriormente que afeta a íleo e isquemia causada pela diminuição do fluxo sanguíneo da mucosa também podem estar envolvidos na etiologia da ileíte do reservatório crônica (Shen B. Acute and chronic pouchitis--pathogenesis, diagnosis and treatment. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2012;9(6):323-33).

[0004] A resposta clínica da ileíte do reservatório ao tratamento com antibióticos como o metronidazol ou ciprofloxacina, bem como probióticos, incluindo *Lactobacilli*, sugere que a estase fecal, *C. difficile* infecção, crescimento bacteriano excessivo ou disbiose (proporções alteradas entre populações de bactérias fecais) pode ser desencadeada. Outros agentes terapêuticos testados para o tratamento da ileíte do reservatório com sucesso misto incluem mesalamina, corticosteroides, agentes nutricionais (ácidos graxos de cadeia curta, glutamina ou fibra solúvel

administrada por supositório ou enema), agentes imunomodificadores, cigarros e nicotina transdérmica, agentes contendo bismuto e alopurinol. (Shen B. Acute and chronic pouchitis-pathogenesis, diagnosis and treatment. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2012;9(6):323-33). É importante ressaltar que nenhuma dessas terapias demonstrou ser eficaz em ensaios clínicos. Além disso, devido ao seu mecanismo de ação inespecífico, o uso de algumas dessas terapias pode colocar os pacientes em risco de complicações relacionadas à infecção.

[0005] Os resultados de três ensaios clínicos do agente probiótico VSL#3 para a profilaxia primária e secundária da ileíte do reservatório foram publicados e mostraram eficácia em torno de 85% a 90%. No entanto, a eficácia a longo prazo nos cuidados de rotina não pode ser reproduzida em outro estudo.

[0006] Embora a ileíte do reservatório possa responder à antibioticoterapia de curto prazo, alguns pacientes apresentam ileíte do reservatório recorrente e requerem antibioticoterapia crônica para sustentar a remissão ou a opção mais drástica de remoção cirúrgica da bolsa. A ileíte do reservatório crônica ou recorrente é frequentemente tratada com administração de antibióticos a longo prazo, sendo o metronidazol e a ciprofloxacina os antibióticos mais frequentemente prescritos (Mahadevan *et al.* Diagnosis and management of pouchitis. *Gastroenterology* 2003;124(6):1636-50).

[0007] Atualmente, não existem medicamentos aprovados para o tratamento ou prevenção de ileíte do reservatório nos Estados Unidos ou na Europa. Assim, existe uma grande necessidade médica não atendida de terapias eficazes para a ileíte do reservatório, particularmente a ileíte do reservatório crônica.

SUMÁRIO DA INVENÇÃO

[0008] A invenção neste documento apresentada divulga, *inter alia*, métodos de tratamento de ileíte do reservatório por administração a um indivíduo de um anticorpo de integrina anti- $\alpha 4\beta 7$, por exemplo, vedolizumabe. A invenção fornece ainda métodos de tratamento de ileíte do reservatório crônica, administrando a um indivíduo um anticorpo integrina anti- $\alpha 4\beta 7$, por exemplo, vedolizumabe.

[0009] Em um aspecto, a invenção fornece um método de tratamento de ileíte do reservatório crônica em um sujeito humano, o referido método compreendendo a seleção de um sujeito humano com ileíte do reservatório crônica

e a administração de uma dose terapêuticamente eficaz de um anticorpo anti- $\alpha 4\beta 7$, ou fragmento de ligação a antígeno, ao sujeito, de modo que a ileíte do reservatório crônica seja tratada, em que o anticorpo anti- $\alpha 4\beta 7$, ou seu fragmento de ligação ao antígeno, compreende uma região variável de cadeia pesada compreendendo um domínio CDR3 conforme estabelecido na SEQ ID NO:4, um domínio CDR2 como estabelecido na SEQ ID NO:3, e um domínio CDR1, conforme estabelecido na SEQ ID NO:2; e compreende uma região variável de cadeia leve compreendendo um domínio CDR3 conforme estabelecido na SEQ ID NO:8, um domínio CDR2 como estabelecido na SEQ ID NO:7, e um domínio CDR1, conforme estabelecido na SEQ ID NO:6.

[0010] Em outro aspecto, a invenção fornece um método de tratamento de ileíte do reservatório crônica em um sujeito humano, o referido método compreendendo a seleção de um sujeito humano com ileíte do reservatório crônica e a administração de uma dose terapêuticamente eficaz de um anticorpo anti- $\alpha 4\beta 7$, ou fragmento de ligação a antígeno, ao sujeito, de modo que a ileíte do reservatório crônica seja tratada, em que o anticorpo anti- $\alpha 4\beta 7$, ou seu fragmento de ligação ao antígeno, compreende uma região variável de cadeia pesada compreendendo um domínio CDR3 conforme estabelecido na SEQ ID NO:4, um domínio CDR2 como estabelecido na SEQ ID NO:3, e um domínio CDR1, conforme estabelecido na SEQ ID NO:2; e compreende uma região variável de cadeia leve compreendendo um domínio CDR3 conforme estabelecido na SEQ ID NO:8, um domínio CDR2 como estabelecido na SEQ ID NO:7, e um domínio CDR1, conforme estabelecido na SEQ ID NO:6, e em que o sujeito humano tinha um sub-escore endoscópico do Índice de Atividade da Doença Ileíte do Reservatório (PDAI) de 6 na seleção e/ou que era não exposto a $TNF\alpha$ na seleção

[0011] Numa modalidade, a dose terapêuticamente eficaz é selecionada do grupo que consiste em 108 mg, 300 mg e 600 mg.

[0012] Em outro aspecto, a invenção fornece um método de tratamento de ileíte do reservatório crônica em um sujeito humano, o referido método compreendendo a seleção de um sujeito humano que tem ileíte do reservatório crônica; e administrar ao sujeito humano uma dose inicial de 300 mg de um anticorpo anti- $\alpha 4\beta 7$, ou seu fragmento de ligação ao antígeno, seguido por uma ou

mais doses subsequentes de 300 mg do anticorpo anti- $\alpha 4\beta 7$ ou seu fragmento de ligação ao antígeno, pelo menos a cada duas semanas, de modo que a ileíte do reservatório crônica seja tratada no sujeito, em que o anticorpo anti- $\alpha 4\beta 7$, ou seu fragmento de ligação ao antígeno, compreende uma região variável de cadeia pesada compreendendo um domínio CDR3 conforme estabelecido na SEQ ID NO:4, um domínio CDR2 como estabelecido na SEQ ID NO:3, e um domínio CDR1, conforme estabelecido na SEQ ID NO:2; e compreende uma região variável de cadeia leve compreendendo um domínio CDR3 conforme estabelecido na SEQ ID NO:8, um domínio CDR2 como estabelecido na SEQ ID NO:7, e um domínio CDR1, conforme estabelecido na SEQ ID NO:6.

[0013] Em outro aspecto, a invenção inclui um método de tratamento de ileíte do reservatório crônica em um sujeito humano, o referido método compreendendo a seleção de um sujeito humano que tem ileíte do reservatório crônica; administrar uma dose inicial de 300 mg de um anticorpo anti- $\alpha 4\beta 7$, ou um seu fragmento de ligação ao antígeno, ao sujeito humano; administrar uma segunda dose de 300 mg do anticorpo anti- $\alpha 4\beta 7$, ou seu fragmento de ligação ao antígeno, cerca de duas semanas após a dose inicial; administrar uma terceira dose de 300 mg do anticorpo anti- $\alpha 4\beta 7$, ou seu fragmento de ligação ao antígeno, cerca de seis semanas após a dose inicial; e administrar uma ou mais doses subsequentes de 300 mg do anticorpo anti- $\alpha 4\beta 7$, ou fragmento de ligação ao antígeno, a cada oito semanas após a terceira dose, em que o anticorpo anti- $\alpha 4\beta 7$, ou fragmento de ligação ao antígeno, compreende uma região variável de cadeia pesada compreendendo um domínio CDR3, conforme estabelecido na SEQ ID NO:4, um domínio CDR2 como estabelecido na SEQ ID NO:3, e um domínio CDR1, conforme estabelecido na SEQ ID NO:2; e compreende uma região variável de cadeia leve compreendendo um domínio CDR3 conforme estabelecido na SEQ ID NO:8, um domínio CDR2 como estabelecido na SEQ ID NO:7, e um domínio CDR1, conforme estabelecido na SEQ ID NO:6.

[0014] Ainda em outro aspecto, a invenção fornece um método de tratamento de ileíte do reservatório crônica em um sujeito humano, o referido método compreendendo a seleção de um sujeito humano que tem ileíte do reservatório crônica; administrar uma dose inicial de 300 mg de um anticorpo anti-

$\alpha 4\beta 7$, ou um fragmento de ligação ao antígeno, ao sujeito humano: administrar uma segunda dose de 300 mg do anticorpo anti- $\alpha 4\beta 7$, ou fragmento de ligação ao antígeno, em cerca de duas semanas após a dose inicial; administrar uma terceira dose de 300 mg do anticorpo anti- $\alpha 4\beta 7$, ou seu fragmento de ligação ao antígeno, cerca de seis semanas após a dose inicial; e administrar uma dose de 300 mg do anticorpo anti- $\alpha 4\beta 7$, ou fragmento de ligação ao antígeno, a cada quatro ou oito semanas após a terceira dose, em que o anticorpo anti- $\alpha 4\beta 7$, ou fragmento de ligação ao antígeno, compreende uma região variável de cadeia pesada compreendendo um domínio CDR3, conforme estabelecido na SEQ ID NO:4, um domínio CDR2 como estabelecido na SEQ ID NO:3, e um domínio CDR1, conforme estabelecido na SEQ ID NO:2; e compreende uma região variável de cadeia leve compreendendo um domínio CDR3 conforme estabelecido na SEQ ID NO:8, um domínio CDR2 como estabelecido na SEQ ID NO:7, e um domínio CDR1, conforme estabelecido na SEQ ID NO:6.

[0015] Num aspecto adicional, a invenção fornece um método de tratamento de ileíte do reservatório crônica em um sujeito humano, o referido método compreendendo a seleção de um sujeito humano que tem ileíte do reservatório crônica; administrar uma dose inicial de 600 mg de um anticorpo anti- $\alpha 4\beta 7$, ou um seu fragmento de ligação ao antígeno, ao sujeito humano; administrar uma segunda dose de 600 mg do anticorpo anti- $\alpha 4\beta 7$, ou seu fragmento de ligação ao antígeno, cerca de duas semanas após a dose inicial; administrar uma terceira dose de 600 mg do anticorpo anti- $\alpha 4\beta 7$, ou seu fragmento de ligação ao antígeno, cerca de seis semanas após a dose inicial; e administrar uma dose de 600 mg do anticorpo anti- $\alpha 4\beta 7$, ou fragmento de ligação ao antígeno, a cada quatro ou oito semanas após a terceira dose, em que o anticorpo anti- $\alpha 4\beta 7$, ou fragmento de ligação ao antígeno, compreende uma região variável de cadeia pesada compreendendo um domínio CDR3, conforme estabelecido na SEQ ID NO:4, um domínio CDR2 como estabelecido na SEQ ID NO:3, e um domínio CDR1, conforme estabelecido na SEQ ID NO:2; e compreende uma região variável de cadeia leve compreendendo um domínio CDR3 conforme estabelecido na SEQ ID NO:8, um domínio CDR2 como estabelecido na SEQ ID NO:7, e um domínio CDR1, conforme estabelecido na SEQ ID NO:6.

[0016] Num aspecto adicional, a invenção fornece um método de tratamento de ileíte do reservatório crônica em um sujeito humano, o referido método compreendendo a seleção de um sujeito humano que tem ileíte do reservatório crônica; administrar uma dose inicial de 300 ou 600 mg de um anticorpo anti- $\alpha 4\beta 7$, ou um seu fragmento de ligação ao antígeno, ao sujeito humano; administrar uma segunda dose de 300 ou 600 mg do anticorpo anti- $\alpha 4\beta 7$, ou seu fragmento de ligação ao antígeno, cerca de duas semanas após a dose inicial; administrar uma terceira dose de 300 ou 600 mg do anticorpo anti- $\alpha 4\beta 7$ ou antígeno seu fragmento de ligação, cerca de seis semanas após a dose inicial; e administração subcutânea de uma dose de 108 mg do anticorpo anti- $\alpha 4\beta 7$, ou fragmento de ligação ao antígeno, a cada uma ou duas semanas após a terceira dose, em que o anticorpo anti- $\alpha 4\beta 7$, ou fragmento de ligação ao antígeno, compreende uma região variável de cadeia pesada compreendendo um domínio CDR3, conforme estabelecido na SEQ ID NO:4, um domínio CDR2 como estabelecido na SEQ ID NO:3, e um domínio CDR1, conforme estabelecido na SEQ ID NO:2; e compreende uma região variável de cadeia leve compreendendo um domínio CDR3 conforme estabelecido na SEQ ID NO:8, um domínio CDR2 como estabelecido na SEQ ID NO:7, e um domínio CDR1, conforme estabelecido na SEQ ID NO:6.

[0017] Em um aspecto adicional, a invenção fornece um método de tratamento da ileíte do reservatório crônica em um sujeito humano, sendo o referido método caracterizado pelo fato de que compreende a seleção de um sujeito com ileíte do reservatório crônica e a administração de uma dose terapêuticamente eficaz de um anticorpo anti- $\alpha 4\beta 7$ ao sujeito, de modo que a ileíte do reservatório crônica seja tratada, em que o anticorpo anti- $\alpha 4\beta 7$ é vedolizumabe, em que o sujeito humano tem uma sub-score de endoscópico de PDAI de mais de 5 no momento da seleção e/ou o sujeito humano nunca tinha sido exposto ao $TNF\alpha$ no momento da seleção.

[0018] Em uma modalidade, o anticorpo anti- $\alpha 4\beta 7$, ou seu fragmento de ligação ao antígeno, compreende uma região variável de cadeia pesada, conforme estabelecido na SEQ ID NO:1 e uma região variável de cadeia leve, conforme estabelecido na SEQ ID NO:5.

[0019] Em uma modalidade, o anticorpo anti- $\alpha 4\beta 7$, ou seu fragmento de

ligação ao antígeno, compreende uma cadeia pesada, conforme estabelecido na SEQ ID NO:9 e uma cadeia leve, conforme estabelecido na SEQ ID NO:10.

[0020] Numa modalidade, a dose terapeuticamente eficaz é selecionada do grupo que consiste em 108 mg, 300 mg e 600 mg.

[0021] Numa modalidade, o anticorpo anti- $\alpha 4\beta 7$ é um anticorpo IgG, por exemplo, um isotipo IgG1 ou IgG4.

[0022] Numa modalidade, o anticorpo anti- $\alpha 4\beta 7$, ou seu fragmento de ligação ao antígeno, é humanizado.

[0023] Em um aspecto, a invenção fornece um método de tratamento de da ileíte do reservatório crônica em um sujeito humano, o referido método compreende a seleção de um sujeito com da ileíte do reservatório crônica e a administração de uma dose terapeuticamente eficaz de um anticorpo anti- $\alpha 4\beta 7$ - ao sujeito, de modo que a da ileíte do reservatório crônica seja tratada, em que o anticorpo anti- $\alpha 4\beta 7$ é vedolizumabe. Numa modalidade, a dose terapeuticamente eficaz de vedolizumabe é selecionada do grupo que consiste em 108 mg, 300 mg e 600 mg.

[0024] Em outro aspecto, a invenção apresenta um método de tratamento da ileíte do reservatório crônica em um sujeito humano, o referido método compreendendo a seleção de um sujeito humano que tem ileíte do reservatório crônica; e administrar ao sujeito humano uma dose inicial de 300 mg de um anticorpo anti- $\alpha 4\beta 7$ -, seguida de uma ou mais doses subsequentes de 300 mg do anticorpo anti- $\alpha 4\beta 7$ - pelo menos a cada duas semanas, de modo que a ileíte do reservatório crônica seja tratada o sujeito, em que o anticorpo anti- $\alpha 4\beta 7$ - é vedolizumabe .

[0025] Ainda em outro aspecto, a invenção fornece um método de tratamento da ileíte do reservatório crônica em um sujeito humano, o referido método compreendendo a seleção de um sujeito humano que tem ileíte do reservatório crônica; administrar uma dose inicial de 300 mg de um anticorpo anti- $\alpha 4\beta 7$ - ao sujeito humano: administrar uma segunda dose de 300 mg do anticorpo anti- $\alpha 4\beta 7$ - cerca de duas semanas após a dose inicial; administrar uma terceira dose de 300 mg do anticorpo anti- $\alpha 4\beta 7$ - cerca de seis semanas após a dose inicial; e administrar uma ou mais doses subsequentes de 300 mg do anticorpo anti- $\alpha 4\beta 7$ - a cada oito semanas após a terceira dose, em que o anticorpo anti- $\alpha 4\beta 7$ - é

vedolizumabe.

[0026] Em outro aspecto, a invenção apresenta um método de tratamento da ileíte do reservatório crônica em um sujeito humano, o referido método compreendendo a seleção de um sujeito humano que tem ileíte do reservatório crônica; e administrar ao sujeito humano uma dose inicial de 600 mg de um anticorpo anti- $\alpha 4\beta 7$ -, seguida de uma ou mais doses subsequentes de 600 mg do anticorpo anti- $\alpha 4\beta 7$ - pelo menos a cada duas semanas, de modo que a ileíte do reservatório crônica seja tratada no sujeito, em que o anticorpo anti- $\alpha 4\beta 7$ - é vedolizumabe.

[0027] Ainda em outro aspecto, a invenção fornece um método de tratamento da ileíte do reservatório crônica em um sujeito humano, o referido método compreendendo a seleção de um sujeito humano que tem ileíte do reservatório crônica; administrar uma dose inicial de 600 mg de um anticorpo anti- $\alpha 4\beta 7$ - ao sujeito humano: administrar uma segunda dose de 600 mg do anticorpo anti- $\alpha 4\beta 7$ - cerca de duas semanas após a dose inicial; administrar uma terceira dose de 600 mg do anticorpo anti- $\alpha 4\beta 7$ - cerca de seis semanas após a dose inicial; e administrar uma ou mais doses subsequentes de 300 mg do anticorpo anti- $\alpha 4\beta 7$ - a cada oito semanas após a terceira dose, em que o anticorpo anti- $\alpha 4\beta 7$ - é vedolizumabe.

[0028] Em certas modalidades, a invenção fornece um método de tratamento da ileíte do reservatório crônica em um sujeito humano, o referido método compreendendo a seleção de um sujeito humano que tem ileíte do reservatório crônica; e administrar ao sujeito humano uma dose inicial de 300 mg ou 600 mg de um anticorpo anti- $\alpha 4\beta 7$ -, seguida de uma dose subsequente de 300 mg ou 600 mg do anticorpo anti- $\alpha 4\beta 7$ - pelo menos a cada duas semanas subsequentes, de modo que a ileíte do reservatório crônica seja tratada o sujeito, em que o anticorpo anti- $\alpha 4\beta 7$ - é vedolizumabe.

[0029] Nos aspectos adicionais, a invenção fornece um método de tratamento de ileíte do reservatório crônica em um sujeito humano, o referido método compreendendo a seleção de um sujeito humano que tem ileíte do reservatório crônica; administrar uma dose inicial de 300 mg ou 600 mg de um anticorpo anti- $\alpha 4\beta 7$ - ao sujeito humano; administrar uma segunda dose de 300 mg

ou 600 mg do anticorpo anti- α 4 β 7 cerca de duas semanas após a dose inicial; administrar uma terceira dose de 300 mg ou 600 mg do anticorpo anti- α 4 β 7- cerca de seis semanas após a dose inicial; e administrar uma ou mais doses subsequentes de 300 mg ou 600 mg do anticorpo anti- α 4 β 7 a cada oito semanas após a terceira dose, em que o anticorpo anti- α 4 β 7 é o vedolizumabe.

[0030] Numa modalidade, a dose inicial é de 300 mg e a dose subsequente é de 600 mg e é administrada a cada quatro semanas ou a cada oito semanas após a dose inicial.

[0031] Noutra modalidade, a dose inicial é de 600 mg e a dose subsequente é de 600 mg e é administrada a cada quatro semanas ou a cada oito semanas após a dose inicial.

[0032] Noutra modalidade, a dose inicial é de 300 mg e a dose subsequente é de 300 mg e é administrada a cada quatro semanas após a dose inicial.

[0033] Numa modalidade, a invenção compreende ainda a administração, por exemplo, diariamente, de um antibiótico, por exemplo, ciprofloxacina ao sujeito humano. Numa modalidade, o antibiótico é descontinuado por 4 semanas após a administração inicial do anticorpo anti- α 4 β 7, ou seu fragmento de ligação ao antígeno.

[0034] Numa modalidade, o sujeito humano recebeu terapia antibiótica contínua a baixa dose a longo prazo ou recebeu antibiótico de pulso frequente antes da seleção (e usado para seleção) para os métodos de tratamento neste documento descritos.

[0035] Numa modalidade, o sujeito humano tinha uma anastomose anal em bolsa ileal (IPAA) pelo menos um ano antes da seleção.

[0036] Numa modalidade, o sujeito humano tem uma doença inflamatória intestinal (IBD). Numa modalidade, a IBD é colite ulcerosa, por exemplo, UC moderada a grave. Numa modalidade, o IBD é a doença de Crohn, por exemplo, doença de Crohn moderada a grave.

[0037] Num aspecto, os métodos da invenção são utilizados para alcançar remissão clínica de ileíte do reservatório em um sujeito humano com ileíte do reservatório crônica.

[0038] Numa modalidade, o sujeito humano alcança remissão cerca de 14

semanas após a dose inicial do anticorpo anti- $\alpha 4\beta 7$ ou vedolizumabe. Numa modalidade, o sujeito humano alcança remissão cerca de 34 semanas após a dose inicial do anticorpo anti- $\alpha 4\beta 7$ ou vedolizumabe.

[0039] Numa modalidade, a remissão é definida como ileíte do reservatório com um Índice de Atividade da Doença Ileíte do Reservatório modificado (mPDAI) < 5 e uma redução no escore do mPDAI geral de ≥ 2 a partir da avaliação inicial.

[0040] Em uma modalidade, os métodos neste documento divulgados são usados para tratar um sujeito humano com ileíte do reservatório crônica, em que o indivíduo humano atinge pelo menos um dos seguintes: remissão sintomática da ileíte do reservatório, uma alteração no escore endoscópico de PDAI nas semanas 14 e 34 em comparação com a linha de base, uma alteração no Escore de Achados Histológicos do PDAI nas semanas 14 e 34 em comparação com a linha de base, uma alteração no Escore PDAI nas semanas 14 e 34 em comparação com a linha de base, uma alteração no Escore total e no Escore de Sub-escala do Questionário da Doença Inflamatória Intestinal (IBDQ) nas semanas 14, 22 e 34 em comparação com a linha de base ou uma alteração na Qualidade de Vida Global de Cleveland (CGQL) de 3 itens nas semanas 14, 22 e 34 em comparação com a linha de base.

[0041] Numa modalidade, o anticorpo anti- $\alpha 4\beta 7$ é administrado ao sujeito humano por via intravenosa. Numa modalidade, o anticorpo anti- $\alpha 4\beta 7$ é administrado ao sujeito humano por via subcutânea.

[0042] Numa modalidade, o anticorpo anti- $\alpha 4\beta 7$ usado nos métodos neste documento divulgados é o etrolizumabe. Numa modalidade, o etrolizumabe é administrado por via subcutânea, por exemplo, a um sujeito humano com ileíte do reservatório crônica na dose de 105 mg na semana 0 e a cada quatro semanas depois.

[0043] A invenção fornece ainda, em certas modalidades, um anticorpo anti- $\alpha 4\beta 7$ para uso no tratamento da ileíte do reservatório crônica em um sujeito humano com doença inflamatória intestinal, como colite ulcerativa. Em uma modalidade, um anticorpo anti- $\alpha 4\beta 7$ é vedolizumabe e é usado no tratamento da ileíte do reservatório crônica em um sujeito humano com uma doença inflamatória intestinal, como doença de Crohn ou colite ulcerativa, administrando 300 mg de vedolizumabe ao paciente humano na semana 0, semana 2, semana 6 e, posteriormente, a cada

oito semanas. Em uma modalidade, o anticorpo anti- $\alpha 4\beta 7$ é vedolizumabe e é usado no tratamento da ileíte do reservatório crônica em um sujeito humano com uma doença inflamatória intestinal, como doença de Crohn ou colite ulcerativa, administrando 300 mg de vedolizumabe ao paciente humano na semana 0, semana 2, semana 6 e depois a cada quatro semanas. Em uma modalidade, o anticorpo anti- $\alpha 4\beta 7$ é vedolizumabe e é usado no tratamento da ileíte do reservatório crônica em um sujeito humano com uma doença inflamatória intestinal, como doença de Crohn ou colite ulcerativa, administrando 108 mg de vedolizumabe ao paciente humano na semana 0, semana 2, semana 6 e, posteriormente, a cada duas semanas. O vedolizumabe pode ser administrado por via subcutânea ou intravenosa. Também estão contemplados outros anticorpos anti- $\alpha 4\beta 7$, como o etrolizumabe, para uso no tratamento da ileíte do reservatório crônica usando os métodos e outros parâmetros de tratamento (por exemplo, subpopulações, parâmetros clínicos) divulgados neste documento.

DESCRIÇÃO DETALHADA DA INVENÇÃO

[0044] Mais recentemente, estudos foram concluídos por várias partes usando o vedolizumabe no tratamento da ileíte do reservatório crônica em pacientes com colite ulcerosa. Em um estudo descrito em Bar et al. (Bar et al. (Dezembro de 2017) *Aliment. Pharmacol. Ther.* 47: 581-587), os pacientes com colite ulcerosa e ileíte do reservatório refratária (ileíte do reservatório crônica dependente de antibióticos) receberam 300 mg de vedolizumabe por via intravenosa às, zero, duas, seis e dez semanas. Em zero, duas, seis, dez e quatorze semanas, os pacientes foram analisados quanto à melhora de sua bolsa refratária usando o Escore Oresland (OS). Após quatorze semanas de tratamento, todos os vinte pacientes do estudo tiveram uma diminuição no Escore do OS (indicando melhora) e dezessete dos pacientes conseguiram interromper o tratamento com antibióticos. Esse estudo apoia os métodos neste documento divulgados, relacionados ao uso de um anticorpo anti- $\alpha 4\beta 7$, como o vedolizumabe, para tratar a ileíte do reservatório crônica.

I. Definições

[0045] Para que a presente invenção possa ser mais facilmente compreendida, certos termos são primeiro definidos.

[0046] Conforme usado neste documento, o termo "ileíte do reservatório" refere-se à inflamação de uma anastomose anal da bolsa ileal (IPAA) (também neste documento referida como "bolsa ileal"). A ileíte do reservatório crônica refere-se à inflamação contínua da bolsa, que pode ser subclínica ou não e que ocasionalmente surge (se repete). Conforme neste documento, os termos "ileíte do reservatório crônica" ou "ileíte do reservatório recorrente" referem-se a doenças recorrentes ou refratárias ao tratamento. Em algumas modalidades, a ileíte do reservatório recorrente é uma doença na qual as crises retornam após o tratamento. Como usado neste documento, o termo "refratárias ao tratamento" refere-se a uma doença ou condição que geralmente não responde a formas de tratamento tentadas. Numa modalidade, a ileíte do reservatório crônica refratária ao tratamento é uma ileíte do reservatório crônica que não responde ao tratamento com antibióticos (isto é, *ileíte do reservatório crônica refratária a antibióticos*). Numa modalidade, a ileíte do reservatório crônica refratária ao tratamento é dependente de antibióticos, por exemplo, caracterizada por antibióticos a longo prazo e/ou terapia probiótica. Numa modalidade, a ileíte do reservatório crônica refratária ao tratamento é uma ileíte do reservatório crônica que não responde ao tratamento com um antagonista do TNF α (isto é, *ileíte do reservatório crônica refratária ao TNF*). Para um sujeito humano ter ileíte do reservatório, infere-se que ele foi submetido a proctocolectomia total e anastomose anal da bolsa ileal (IPAA).

[0047] Termo "linha de base" refere-se a um ponto de partida usado para uma comparação. Numa modalidade, uma linha de base refere-se a um ponto no tempo, por exemplo, dia 0, antes do tratamento com um anticorpo anti- $\alpha 4\beta 7$, ou seu fragmento de ligação ao antígeno.

[0048] "Remissão", no que se refere à ileíte do reservatório, refere-se ao estado clínico em que um sujeito que foi diagnosticado com ileíte do reservatório não tem doença ativa. Em uma modalidade, um sujeito com ileíte do reservatório está em remissão se o sujeito tiver um Escore do Índice de Atividade de Doença de Bolsa modificado (mPDAI) menor que 5. Em outra modalidade, remissão é definida como uma redução no escore mPDAI geral de um sujeito em ≥ 2 pontos a partir do Escore mPDAI de linha de base de um sujeito, por exemplo, antes do tratamento com um anticorpo anti- $\alpha 4\beta 7$. Numa modalidade, a remissão é definida como um

Escore PDAI inferior a 7 e/ou uma redução de 3 ou mais pontos em um Escore PDAI em relação à pontuação da linha de base de um sujeito antes do tratamento.

[0049] Termo "tratamento" ou "tratando" significa qualquer tratamento de uma doença ou distúrbio em um sujeito humano, incluindo: prevenção ou proteção contra a doença ou distúrbio, isto é, causando o desenvolvimento de sintomas clínicos; inibir a doença ou distúrbio, isto é, interromper ou suprimir o desenvolvimento de sintomas clínicos; e/ou aliviar a doença ou distúrbio que está causando a regressão dos sintomas clínicos. Numa modalidade, o tratamento da ileíte do reservatório crônica é conseguido quando um sujeito com ileíte do reservatório crônica interrompe os antibióticos após a administração de um regime de dosagem com um anticorpo anti- $\alpha 4\beta 7$.

[0050] Termo "dose terapeuticamente eficaz" é definido como uma quantidade suficiente para curar ou pelo menos parcialmente prender a doença e suas complicações em um paciente que já sofre da doença. Numa modalidade, uma dose terapeuticamente eficaz é uma dose de um anticorpo anti- $\alpha 4\beta 7$ que é capaz de melhorar um sintoma e/ou eliminar ou reduzir a complicação (por exemplo, uso prolongado de antibióticos) associado à ileíte do reservatório crônica em um sujeito humano com a referida doença. Em uma modalidade, uma dose terapeuticamente eficaz é uma dose de um anticorpo anti- $\alpha 4\beta 7$ que é capaz de reduzir um Escore do Índice de Atividade da Doença Ileíte do Reservatório (PDAI) ou reduzir um PDAI modificado para um escore inferior à que definiu ileíte do reservatório crônica em um sujeito humano diagnosticado com ileíte do reservatório crônica. Noutra modalidade, uma dose terapeuticamente eficaz é uma dose capaz de interromper o tratamento antibiótico ou corticosteroide a longo prazo.

[0051] A molécula de superfície celular "integrina $\alpha 4\beta 7$ " ou " $\alpha 4\beta 7$ " (usada de forma intercambiável) é um heterodímero de uma cadeia $\alpha 4$ (CD49D, ITGA4) e uma cadeia $\beta 7$ (ITGB7). Genes $\alpha 4$ e $\beta 7$ humanos (GenBank (Centro Nacional de Informações sobre Biotecnologia, Bethesda, Maryland). Os números de acesso RefSeq NM_000885 e NM_000889, respectivamente) são expressos por linfócitos B e T, particularmente linfócitos CD4+ com memória. Típico de muitas integrinas, o $\alpha 4\beta 7$ pode existir no estado de repouso ou ativado. Os ligantes para $\alpha 4\beta 7$ incluem molécula de adesão celular vascular (VCAM), fibronectina e endoreçoina da

mucosa (MAdCAM (por exemplo, MAdCAM-1)).

[0052] Como usado neste documento, um "anticorpo anti- $\alpha 4\beta 7$ " ou "anticorpo anti- $\alpha 4\beta 7$ integrina" refere-se a um anticorpo que se liga especificamente à integrina $\alpha 4\beta 7$. Numa modalidade, um anticorpo anti- $\alpha 4\beta 7$ bloqueia ou inibe a ligação da integrina $\alpha 4\beta 7$ a um ou mais de seus ligantes. Numa modalidade, um anticorpo anti- $\alpha 4\beta 7$ se liga a $\alpha 4\beta 7$, mas não a $\alpha 4\beta 1$ ou $\alpha EB7$. Numa modalidade, um anticorpo anti- $\alpha 4\beta 7$ é vedolizumabe.

[0053] O termo "anticorpo", como neste documento utilizado, significa qualquer molécula de ligação a antígeno compreendendo CDRs que se ligam especificamente a ou interagem com um antígeno específico (por exemplo, integrina $\alpha 4\beta 7$). Numa modalidade, um anticorpo é um anticorpo IgG compreendendo quatro cadeias polipeptídicas, duas cadeias pesadas (H) e duas cadeias leves (L) interconectadas por ligações dissulfeto. Cada cadeia pesada compreende uma região variável de cadeia pesada (abreviada neste documento como HCVR ou VH) e uma região constante de cadeia pesada (CH). A região constante da cadeia pesada é composta de três domínios, CH1, CH2 e CH3. Cada cadeia leve compreende uma região variável de cadeia leve (abreviada neste documento como LCVR ou VL) e uma região constante de cadeia leve. A região constante de cadeia leve é composta de um domínio, CL. As regiões VH e VL podem ser ainda subdivididas em regiões de hipervariabilidade, denominadas regiões determinantes de complementaridade (CDRs), intercaladas com regiões que são mais conservadas, denominadas regiões estruturais (FR). Cada VH e VL é composto por três CDRs e quatro FRs, dispostos a partir do terminal amino para o terminal carboxil na seguinte ordem: FR1, CDR1, FR2, CDR2, FR3, CDR3, FR4. As CDRs são definidas como os domínios hipervariáveis que determinam a especificidade de ligação ao antígeno de um anticorpo. Exemplos de anticorpos IgG incluem IgG1, IgG2, IgG3, IgG4. Outros tipos de anticorpos compreendendo cadeias pesadas e leves incluem IgM, IgA1, IgA2, IgD e IgE.

[0054] Como neste documento utilizado, o termo "fragmento de anticorpo" ou "fragmento de ligação ao antígeno", usado de forma intercambiável em um anticorpo refere-se a fragmentos Fab, Fab', F (ab')₂ e Fv, anticorpos de cadeia única, anticorpos funcionais de cadeia pesada (nanocorpos), bem como qualquer porção

de um anticorpo que tenha especificidade em relação a pelo menos um epítopo desejado, que concorra com o anticorpo intacto para ligação específica (por exemplo, uma porção isolada de uma região determinante de complementaridade com sequências estruturais suficientes para se ligar especificamente a um epítopo). Fragmentos de ligação podem ser produzidos por técnicas recombinantes ou por clivagem química ou enzimática de anticorpos.

[0055] O termo "anticorpo monoclonal", conforme usado neste documento, se refere a um anticorpo obtido a partir de uma população de anticorpos substancialmente homogêneos, *ou seja*, os anticorpos individuais compreendendo a população são idênticos e/ou se ligam ao mesmo epítopo, exceto por possíveis variantes que podem surgir durante a produção do anticorpo monoclonal, tais variantes geralmente estando presentes em quantidades menores. Em contraste com preparações de anticorpo (policlonal), as quais tipicamente incluem diferentes anticorpos direcionados contra diferentes determinantes (epítopos), cada anticorpo monoclonal é direcionado contra um único determinante no antígeno. O modificador "monoclonal" indica o caráter do anticorpo como sendo obtido de uma população substancialmente homogênea de anticorpos e não deve ser interpretado como exigindo a produção do anticorpo por qualquer método específico. Por exemplo, os anticorpos monoclonais a serem utilizados de acordo com a presente invenção podem ser preparados pelo método de hibridoma primeiro descrito por Kohler et al. , Nature, 256: 495 (1975), ou podem ser preparados por métodos de DNA recombinante (ver, por exemplo, Pat. U. S. N° 4. 816. 567). Os "anticorpos monoclonais" podem também ser isolados a partir de bibliotecas de anticorpos de fagos utilizando as técnicas descritas em Clackson et al. , Nature, 352:624-628 (1991) e Marks et al. , J. Mol. Biol. , 222:581-597 (1991), por exemplo.

[0056] Os anticorpos monoclonais neste documento incluem anticorpos especificamente "quiméricos" em que uma porção da cadeia leve e/ou pesada é idêntica às ou homóloga às sequências correspondentes em anticorpos derivados de uma determinada espécie ou pertencentes a uma classe ou subclasse de anticorpo específica, enquanto o restante da(s) cadeia(s) é (são) idêntica(s) às ou homóloga(s) às sequências correspondentes em anticorpos derivados de uma outra espécie ou pertencentes de outra classe ou subclasse de anticorpo, bem

como fragmentos de tais anticorpos, contanto que eles exibam a atividade biológica desejada (Pat. U. S. N° 4. 816. 567; e Morrison et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 81:6851-6855 (1984)).

[0057] Como usado neste documento, o termo "anticorpo humanizado" refere-se a um anticorpo quimérico que contém uma sequência mínima derivada de imunoglobulinas não humanas. No geral, os anticorpos humanizados são imunoglobulinas humanas (anticorpo receptor) em que resíduos de uma região hipervariável do receptor são substituídos por resíduos de uma região hipervariável de uma espécie não humanas (anticorpo doador), tais como camundongo, rato, coelho ou primata não humano, possuindo a especificidade, afinidade e capacidade desejadas. Em alguns casos, resíduos da região de framework (FR) da imunoglobulina humana são substituídos pelos correspondentes resíduos não humanos. Além disso, anticorpos humanizados podem compreender resíduos que não são encontrados no anticorpo receptor ou no anticorpo doador. Estas modificações são feitas para adicionalmente refinar o desempenho do anticorpo. Em geral, o anticorpo humanizado compreenderá substancialmente a totalidade de pelo menos um, e tipicamente dois, domínios variáveis, em que todos ou substancialmente todos os loops hipervariáveis (regiões determinantes complementares) correspondem àquelas de uma imunoglobulina não humana e todas, ou substancialmente todas, as FRs são aquelas de uma sequência de imunoglobulina humana. O anticorpo humanizado opcionalmente compreenderá também pelo menos uma parte de uma região constante de imunoglobulina (Fc), normalmente o de uma imunoglobulina humana. Para mais detalhes, ver Jones et al, Nature 321 :522-525 (1986); Riechmann et al, Nature 332:323-329 (1988); e Presta, Curr. Op. Struct. Biol. 2:593-596 (1992).

[0058] Como usado neste documento, o termo "anticorpo recombinante" refere-se a um anticorpo produzido como resultado da transcrição e tradução de um gene transportado em um vetor de expressão recombinante. Numa modalidade, o vetor foi introduzido em uma célula hospedeira. Alternativamente, um vetor pode ser usado em um sistema livre de células.

[0059] Como usado neste documento, o termo "cerca de"; é usado como sinônimo do termo "aproximadamente. "A título ilustrativo, o uso do termo "cerca

de" indica valores ligeiramente fora dos valores citados, mais ou menos 5%.

[0060] O termo "não exposto a TNF α " ou "não exposto a TNF" refere-se ao histórico anterior de tratamento de um sujeito humano com ileíte do reservatório crônica, em que não havia sido previamente prescrito ao sujeito humano um antagonista do TNF α para tratamento de ileíte do reservatório e/ou colite ulcerosa. Exemplos de antagonistas do TNF α incluem adalimumabe, golimumabe, etanercept, infliximabe, cetrolizumabe pegol ou quaisquer biossimilares dos mesmos.

II. Métodos para o tratamento de ileíte do reservatório crônica

[0061] A presente invenção fornece métodos para o tratamento de ileíte do reservatório crônica em um sujeito humano, compreendendo a administração de um anticorpo anti- $\alpha 4\beta 7$ integrina, por exemplo, *vedolizumabe*, ou um fragmento de ligação a antígeno de um anticorpo. Os métodos de tratamento neste documento descritos são utilizados, por exemplo, para inibir a inflamação da bolsa ileal após proctocolectomia (ileíte do reservatório).

[0062] Notavelmente, estudos recentes mostraram que um anticorpo anti- $\alpha 4\beta 7$ integrina pode ser usado para tratar ileíte do reservatório crônica. Como descrito acima, Bar et al. (Bar et al. (Dezembro de 2017) *Aliment. Pharmacol. Ther.* 47: 581-587), fornece resultados de um estudo que examinou o uso de vedolizumabe no tratamento da ileíte do reservatório crônica. Estudos adicionais que apoiam o uso de um anticorpo de integrina anti- $\alpha 4\beta 7$, por exemplo, vedolizumabe, para o tratamento de ileíte do reservatório crônica incluem 1) Singh et al. (2018) *Vedolizumabe for Chronic Antibiotic Refractory Pouchitis* (Digestive Disease Week (DDW) abstract Sa1829), que descreve o tratamento bem-sucedido de pacientes com UC com ileíte do reservatório ativa que falharam na terapia prévia com TNF e aos quais foi administrado vedolizumabe; 2) Kahn et al. (2018) *Vedolizumabe Treatment in Crohn's Disease of the Pouch* (DDW, abstract Su1807), que descreve uma análise retrospectiva de um estudo que examinou o tratamento com vedolizumabe de pacientes de Crohn com ileíte do reservatório ativa que também falharam na terapia antagonista do TNF anterior, onde as melhorias foram determinadas no pacientes tratados; e 3) Gregory et al. (2018) *Vedolizumab for the Treatment of Pouchitis* (DDW, abstract Mo1900), que também descreve uma

revisão retrospectiva de um estudo de Crohn que examina vedolizumabe para tratamento de pacientes com Crohn e ileíte do reservatório, onde o vedolizumabe foi capaz de melhorar os sintomas clínicos da bolsa.

[0063] O tratamento cirúrgico de escolha para pacientes com colite, como a colite ulcerosa (UC), é a remoção do cólon, seguida pela construção de uma anastomose anal da bolsa ileal (IPAA). A inflamação da “bolsa”, comumente chamada de ileíte do reservatório, é a complicação mais comum a longo prazo nesses pacientes e é caracterizada por fezes aquosas, às vezes sangrentas, associadas a urgência, incontinência, cólicas abdominais, mal-estar e febre. Além dessas anormalidades, a biópsia da bolsa mostra alterações inflamatórias crônicas com intensa infiltração de células inflamatórias agudas e crônicas, por exemplo, leucócito polimorfonuclear (PMN) (por exemplo, neutrófilo).

[0064] Ileíte do reservatório é uma inflamação da bolsa resultante da proctocolectomia restauradora com IPAA usada como tratamento, por exemplo, em ujeitos com colite ulcerosa (UC) (incluindo UC medicamente refratária, UC com displasia) e para polipose adenomatosa familiar (FAP) ou polipose juvenil coli e doença de Crohn, por exemplo, doença de Crohn sem doença perianal e/ou intestino delgado. Os sintomas da ileíte do reservatório podem incluir, entre outros, aumento da frequência intestinal, urgência, tenesmo, incontinência, infiltração noturna, sangramento retal, câibras abdominais, desconforto pélvico, mal-estar e febre. Embora a ileíte do reservatório aguda seja geralmente responsiva ao tratamento com antibióticos, um pequeno número de pacientes (aproximadamente 5% a 19%) que desenvolvem ileíte do reservatório aguda desenvolvem ileíte do reservatório crônica, que é mais difícil de gerenciar (ver, por exemplo, Achkar et al. (2005) *Clinical Gastroenterology and Hepatology* 3: 60-66). Em algumas modalidades, o anticorpo anti- $\alpha 4\beta 7$ pode ser usado para tratar ileíte do reservatório crônica em um paciente humano que apresentou polipose, como polipose adenomatosa familiar (FAP) ou polipose coli juvenil. Em algumas modalidades, o anticorpo anti- $\alpha 4\beta 7$ pode ser usado para tratar ileíte do reservatório crônica em um paciente humano que apresentou câncer de cólon.

[0065] O Índice de Atividade da Doença Ileíte do Reservatório (PDAI) é um instrumento comumente usado para avaliar a gravidade da ileíte do reservatório

(descrita em Sandborn *et al.* Pouchitis after ileal pouch-anal anastomosis: A pouchitis disease activity index. *Mayo Clin Proc* 1994; 69:409-15, cujo conteúdo é neste documento incorporado por referência na sua totalidade). O PDAI aplica escores quantitativos a sintomas clínicos e inflamação aguda endoscópica e histológica. O PDAI foi desenvolvido como critério objetivo e quantitativo para a inflamação da bolsa após IPAA. O escore geral de 18 pontos é calculado a partir de 3 escalas separadas de 6 pontos, com base em sintomas clínicos (0 a 6), achados endoscópicos (0 a 6) e alterações histológicas (0 a 6). O PDAI incorpora características histológicas da inflamação aguda, juntamente com sintomas e inflamação na endoscopia, e estabelece um ponto de corte de 7 para diferenciação entre 'ileíte do reservatório' (≥ 7 pontos) e 'na ileíte do reservatório' (< 7 pontos). Em uma modalidade, um sujeito humano para tratamento de acordo com os métodos neste documento divulgados é selecionado para tratamento utilizando um escore PDAI indicando ileíte do reservatório crônica por exemplo, um escore PDAI maior ou igual a 7.

[0066] Em uma modalidade, um sujeito humano selecionado para tratamento usando os métodos neste documento divulgados tem ileíte do reservatório crônica e um sub-escore PDAI endoscópico de 5. Em uma modalidade, um sujeito humano selecionado para tratamento usando os métodos neste documento divulgados tem ileíte do reservatório crônica e um sub-escore de PDAI endoscópico de 6.

[0067] Embora o PDAI padrão continue sendo uma maneira comum de diagnosticar ileíte do reservatório, o PDAI modificado fornece um instrumento de classificação alternativo ao PDAI. O PDAI modificado (mPDAI) inclui escores de sintomas e endoscopia do PDAI, mas omite os escores histológicos. O mPDAI oferece sensibilidade e especificidade semelhantes no diagnóstico de pacientes com ileíte do reservatório recidivante aguda ou aguda. Um ponto de corte de 5 diferencia pacientes com ileíte do reservatório (mPDAI ≥ 5) de pacientes sem ileíte do reservatório (mPDAI < 5) (Shen *et al.* *Dis Colon Rectum* 2003; 46 (6): 748-53, cujo conteúdo é incorporado neste documento por referência na sua totalidade). Em uma modalidade, um sujeito humano para tratamento de acordo com os métodos neste documento divulgados é selecionado para tratamento utilizando um

escore mPDAI indicando ileíte do reservatório crônica por exemplo, um escore mPDAI maior ou igual a 5. Em uma modalidade, um sujeito humano para tratamento de acordo com os métodos neste documento divulgados é selecionado para tratamento utilizando um escore mPDAI indicando ileíte do reservatório crônica, por exemplo, um escore mPDAI maior que 5.

[0068] Os métodos da invenção são utilizados para tratar um tipo da ileíte do reservatório particularmente desafiador, isto é, ileíte do reservatório crônica. Em um aspecto, a ileíte do reservatório crônica é uma ileíte do reservatório que dura quatro semanas ou mais de duração, mesmo na presença de tratamento, por exemplo, tratamento com antibióticos. Noutra modalidade, ileíte do reservatório crônica é ileíte do reservatório definida por um Índice de Atividade de Doença da Ileíte do Reservatório modificado (mPDAI) de ≥ 5 e maior que dois episódios de ileíte do reservatório dentro de um ano. Em outro aspecto, ileíte do reservatório crônica refere-se a ileíte do reservatório que requer antibioticoterapia contínua a baixa dose a longo prazo (por exemplo, ciprofloxacina 250-500 mg/dia ou metronidazol 500 mg/dia tomados por várias semanas ou meses de cada vez) ou pulso frequente antibioticoterapia.

[0069] Antes do tratamento com um anticorpo de integrina anti- $\alpha 4\beta 7$, por exemplo, vedolizumabe, um sujeito humano é selecionado como tendo ileíte do reservatório crônica (por exemplo, com escore mPDAI ≥ 5 e maior que dois episódios de ileíte do reservatório no ano anterior; ou exigindo longo prazo antibioticoterapia contínua em baixas doses, por exemplo, diariamente, de forma contínua ou antibioticoterapia frequente). Embora a ileíte do reservatório aguda possa responder à antibioticoterapia de curto prazo, a ileíte do reservatório recorrente ou crônica pode exigir antibioticoterapia de longo prazo para gerenciar a ileíte do reservatório; no entanto, o uso prolongado de antibióticos pode levar à resistência a antibióticos. Alguns sujeitos podem adotar a opção mais drástica de remoção cirúrgica da bolsa, a fim de tratar a ileíte do reservatório crônica ou recorrente. Os métodos da invenção fornecem tratamento e/ou prevenção de ileíte do reservatório recorrente ou crônica, que é notoriamente difícil de tratar. Como descrito acima, os escores de PDAI ou mPDAI podem ser usados na seleção de um sujeito humano para tratamento de acordo com os métodos divulgados neste

documento.

[0070] Uma vantagem da invenção é que, em certas modalidades, o sujeito humano com ileíte do reservatório crônica é capaz de interromper o uso a longo prazo (também conhecido como uso prolongado) de um agente terapêutico anterior usado para o tratamento de ileíte do reservatório crônica, incluindo, por exemplo, antibióticos, um agente imunossupressor, um imunomodulador e/ou corticosteroides. De fato, o uso a longo prazo de um agente terapêutico, como um antibiótico, um agente imunossupressor, um imunomodulador ou um corticosteroide pode estar associado a efeitos colaterais prejudiciais. Assim, um objetivo da invenção é interromper ou reduzir a necessidade desses outros agentes. O vedolizumabe demonstrou segurança para uso a longo prazo. A utilização a longo prazo de uma terapêutica é geralmente definida como prolongando-se no tempo para além de um regime de tratamento aceito ou o uso continuado de uma terapêutica para tratamento onde não se prevê uma data de conclusão da terapêutica, dada a natureza da doença. Numa modalidade, o uso a longo prazo de uma terapêutica refere-se a um período de tempo durante o qual o agente é administrado (de acordo com a dosagem padrão para o agente), em que o período de tempo é superior a três semanas, pelo menos quatro semanas, pelo menos dois meses, pelo menos três meses, pelo menos quatro meses, mais de quatro meses, pelo menos seis meses, mais de seis meses, mais de oito meses, mais de doze meses, mais de 15 meses, mais de 18 meses ou mais de dois anos ou mais. Em algumas modalidades, o uso prolongado de antibióticos ou o uso de corticosteroide é uma duração de mais de três semanas, mais de quatro semanas, duas a seis semanas, um a dois meses ou mais. A invenção inclui o tratamento de um sujeito humano com ileíte do reservatório crônica com um anticorpo anti- $\alpha 4\beta 7$, em que o sujeito humano está em tratamento com uma terapia de longo prazo, incluindo, mas não limitado a um antibiótico, um agente imunossupressor, um imunomodulador ou um corticosteroide.

[0071] Em algumas modalidades, longo prazo refere-se ao período de tempo durante o qual a eficácia de um tratamento é mantida. Por exemplo, em uma modalidade, a eficácia ou remissão a longo prazo da ileíte do reservatório crônica é uma resposta, melhoria de pelo menos um sintoma ou remissão com duração de

pelo menos três meses, pelo menos 34 semanas, pelo menos quatro meses, mais de quatro meses, pelo menos pelo menos seis meses, mais de seis meses, mais de oito meses, mais de doze meses, pelo menos 56 semanas, mais de 15 meses, mais de 18 meses, mais de dois anos ou mais.

[0072] Numa modalidade da invenção, um anticorpo anti- $\alpha 4\beta 7$, ou seu fragmento de ligação ao antígeno, por exemplo, vedolizumabe, é administrado a um sujeito humano com ileíte do reservatório crônica associada a IPAA em um sujeito com colite ulcerativa. Em outra modalidade da invenção, um anticorpo anti- $\alpha 4\beta 7$, ou seu fragmento de ligação ao antígeno, por exemplo, vedolizumabe, é administrado a um sujeito humano com ileíte do reservatório crônica associada a IPAA em um sujeito com doença de Crohn. Numa modalidade, o sujeito humano tem pelo menos 18 anos de idade. Numa modalidade, o sujeito humano tem menos de 18 anos de idade. Numa modalidade, o sujeito humano tem mais de 65 anos de idade. Numa modalidade, o sujeito humano tem 5 a 18 ou 10 a 15 anos de idade. Numa modalidade, o sujeito humano é um adulto.

[0073] Em outra modalidade, um anticorpo anti- $\alpha 4\beta 7$, ou seu fragmento de ligação ao antígeno, é administrado em combinação com um antibiótico, por exemplo, ciprofloxacina. O tratamento antibiótico pode ser descontinuado após o início do tratamento com um anticorpo anti- $\alpha 4\beta 7$, por exemplo, *vedolizumabe*, ou um fragmento de ligação a antígeno do mesmo. Numa modalidade, o antibiótico, por exemplo, ciprofloxacina pode ser administrado em uma dosagem de, por exemplo, 500 mg, duas vezes ao dia até a semana 4 após a administração inicial do anticorpo anti- $\alpha 4\beta 7$, ou um fragmento de ligação ao antígeno.

[0074] Numa modalidade, os métodos da invenção resultam em remissão, por exemplo, remissão clinicamente relevante, da ileíte do reservatório. Por exemplo, os métodos da invenção podem resultar em remissão sintomática da ileíte do reservatório, redução da inflamação da bolsa, remissão sintomática da ileíte do reservatório, uma alteração no escore endoscópico do PDAI nas semanas 14 e 34 em comparação com a linha de base, uma alteração no Escore de Achados Histológicos do PDAI nas semanas 14 e 34 em comparação à linha de base, uma alteração no escore total do PDAI nas semanas 14 e 34 em comparação à linha de base, uma alteração no Escore total e no Escore de Sub-escala do Questionário da

Doença Inflamatória Intestinal (IBDQ) nas semanas 14, 22 e 34 em comparação à linha de base e/ou uma alteração na Qualidade de Vida Global de Cleveland (CGQL) de três itens nas semanas 14, 22 e 34 em comparação à linha de base. Remissão pode ser definida como o sujeito com um Índice de Atividade da Doença Ileíte do Reservatório modificado (mPDAI) <5 e uma redução no escore geral de mPDAI de ≥ 2 a partir de uma medida de linha de base.

[0075] Usando os métodos divulgados neste documento, a remissão pode ser alcançada por um determinado período de tempo, por exemplo, pelo menos 14 semanas, pelo menos 15 semanas, pelo menos 16 semanas, pelo menos 17 semanas, pelo menos 18 semanas, pelo menos 19 semanas, pelo menos 20 semanas, pelo menos 21 semanas, pelo menos 22 semanas, pelo menos 23 semanas, pelo menos 24 semanas, pelo menos 25 semanas, pelo menos 26 semanas, pelo menos 27 semanas, pelo menos 28 semanas, pelo menos 29 semanas, pelo menos 30 semanas, pelo menos 31 semanas, pelo menos 32 semanas, pelo menos 33 semanas, pelo menos 34 semanas, pelo menos 35 semanas, pelo menos 36 semanas, pelo menos 5 meses, pelo menos 6 meses e assim por diante. Numa modalidade, a remissão é mantida em um sujeito humano com ileíte do reservatório usando os métodos neste documento divulgados por mais de 4 meses.

[0076] Em uma modalidade, o sujeito humano selecionado para tratamento pode ter tido uma falta de resposta adequada com perda de resposta a, ou era intolerante ao tratamento com um antibiótico, por exemplo, ciprofloxacina (Cipro™) ou metronidazol (Flagyl™), pela ileíte do reservatório crônica. O tratamento pode permitir uma redução, eliminação ou redução e eliminação do uso de antibióticos pelo sujeito. Numa modalidade, o sujeito pode interromper o uso de antibióticos após a administração do anticorpo anti- $\alpha 4\beta 7$, por exemplo, vedolizumabe. Por exemplo, o uso de antibióticos pode ser descontinuado após a administração de uma, duas, três, quatro, cinco ou mais doses de anticorpo anti- $\alpha 4\beta 7$, por exemplo, vedolizumabe. Em uma modalidade, um anticorpo anti- $\alpha 4\beta 7$, por exemplo, vedolizumabe, ou um fragmento de ligação ao antígeno, pode ser administrado a um sujeito com ileíte do reservatório crônica uma vez nas semanas 0, 2, 6, 14, 22 e 30, juntamente com antibiótico, por exemplo, *ciprofloxacina*, por exemplo,

diariamente ou duas vezes ao dia até a semana 4.

[0077] Numa modalidade, um anticorpo anti- $\alpha 4\beta 7$, por exemplo, *vedolizumabe*, ou seu fragmento de ligação ao antígeno, é administrado em uma quantidade eficaz que inibe a ligação da integrina $\alpha 4\beta 7$ a um ligante do mesmo. Em algumas modalidades, um anticorpo anti- $\alpha 4\beta 7$, ou fragmento de ligação ao antígeno, inibe a ligação da integrina $\alpha 4\beta 7$ ao MAdCAM, ou MAdCAM e fibronectina, mas não ao VCAM. Para a terapia de ileíte do reservatório, uma quantidade eficaz será suficiente para alcançar o efeito terapêutico (incluindo profilático) desejado (como uma quantidade suficiente para produzir remissão, por exemplo, remissão clinicamente relevante de ileíte do reservatório, remissão sintomática de ileíte do reservatório, redução da inflamação da bolsa, redução no escore endoscópico do PDAI, redução no Escore de Achados Histológicos do PDAI e/ou redução no escore geral do PDAI). Em algumas modalidades, uma quantidade eficaz de um anticorpo anti- $\alpha 4\beta 7$, por exemplo, *vedolizumabe*, ou seu fragmento de ligação ao antígeno, é uma quantidade suficiente para reduzir ou eliminar a recorrência de ileíte do reservatório, por exemplo, eliminar a recaída da doença.

[0078] O tratamento da ileíte do reservatório crônica com um anticorpo anti- $\alpha 4\beta 7$, por exemplo, *vedolizumabe*, ou um fragmento de ligação ao antígeno, é conseguido através da administração de uma quantidade eficaz do anticorpo a um sujeito humano em necessidade. Doses exemplares do anticorpo anti- $\alpha 4\beta 7$, por exemplo, *vedolizumabe*, incluem, mas não estão limitadas a, 108 mg, 160 mg, 216 mg, 300 mg, 450 mg ou 600 mg.

[0079] Um anticorpo anti- $\alpha 4\beta 7$, por exemplo, *vedolizumabe*, ou um fragmento de ligação a antígeno, pode ser administrado a um sujeito humano para tratamento de acordo com qualquer método conhecido na técnica, por exemplo, *por* via intravenosa e/ou subcutânea. Numa modalidade, um anticorpo anti- $\alpha 4\beta 7$, por exemplo, *vedolizumabe*, ou um fragmento de ligação ao antígeno, é administrado por via intravenosa (IV) ao sujeito humano com ileíte do reservatório crônica. Numa modalidade, um anticorpo anti- $\alpha 4\beta 7$, por exemplo, *vedolizumabe*, ou um fragmento de ligação ao antígeno, é administrado por via subcutânea ao sujeito humano com ileíte do reservatório crônica. Em uma modalidade, um anticorpo anti- $\alpha 4\beta 7$, por exemplo, *vedolizumabe*, ou um fragmento de ligação a antígeno, é administrado de

acordo com um regime de dosagem que inclui administração intravenosa e subcutânea, por exemplo, uma dose inicial administrada via IV seguida por uma segunda dose administrado via administração subcutânea ao sujeito humano com ileíte do reservatório crônica. Em algumas modalidades, um anticorpo anti- $\alpha 4\beta 7$, por exemplo, vedolizumabe, ou um fragmento de ligação a antígeno, é administrado em 0 e 2 semanas ou 0, 2 e 6 semanas via IV seguidas, por exemplo, 2, 4, 6 ou 8 semanas mais tarde, por doses subsequentes administradas via administração subcutânea ao sujeito humano com ileíte do reservatório crônica. Se administrada por via intravenosa, a dose do anticorpo pode ser administrada ao sujeito humano em cerca de 20 minutos, cerca de 25 minutos, cerca de 30 minutos, cerca de 35 minutos ou cerca de 40 minutos.

[0080] Em uma modalidade, um anticorpo anti- $\alpha 4\beta 7$, por exemplo, vedolizumabe, ou um fragmento de ligação ao antígeno, é administrado ao sujeito humano com ileíte do reservatório crônica a uma dose de cerca de 300 mg nas 0, 2 e 6 semanas, seguida por um Dose de 300 mg a cada duas semanas subsequentes. Em uma modalidade, um anticorpo anti- $\alpha 4\beta 7$, por exemplo, vedolizumabe, ou um fragmento de ligação ao antígeno, é administrado ao sujeito humano com ileíte do reservatório crônica a uma dose de cerca de 300 mg nas 0, 2 e 6 semanas, seguida por um Dose de 108 mg a cada duas semanas subsequentes. Em uma modalidade, um anticorpo anti- $\alpha 4\beta 7$, por exemplo, vedolizumabe, ou um fragmento de ligação ao antígeno, é administrado ao sujeito humano com ileíte do reservatório crônica a uma dose de cerca de 300 mg nas 0, 2 semanas, seguida por uma dose de 300 mg a 6 semanas e a cada duas semanas subsequentes. Em uma modalidade, um anticorpo anti- $\alpha 4\beta 7$, por exemplo, vedolizumabe, ou um fragmento de ligação ao antígeno, é administrado ao sujeito humano com ileíte do reservatório crônica a uma dose de cerca de 300 mg nas 0, 2 semanas, seguida por um Dose de 300 mg a 6 semanas e a cada quatro semanas subsequentes. Em uma modalidade, um anticorpo anti- $\alpha 4\beta 7$, por exemplo, vedolizumabe, ou um fragmento de ligação ao antígeno, é administrado ao sujeito humano com ileíte do reservatório crônica a uma dose de cerca de 300 mg nas 0, 2 semanas, seguida por uma dose de 300 mg a 6 semanas e a cada oito semanas subsequentes. Em uma modalidade, um anticorpo anti- $\alpha 4\beta 7$, por exemplo,

vedolizumabe, ou um fragmento de ligação ao antígeno, é administrado ao sujeito humano com ileíte do reservatório crônica na dose de cerca de 300 mg nas 0 e 2 semanas, seguida por uma dose de 300 mg a 6 semanas e 10 semanas e/ou 14 semanas, seguidas de uma dose de 300 mg a cada oito semanas posteriormente. Em uma modalidade, um anticorpo anti- $\alpha 4\beta 7$, por exemplo, vedolizumabe, ou um fragmento de ligação ao antígeno, é administrado ao sujeito humano com ileíte do reservatório crônica a uma dose de cerca de 300 mg nas 0, 2 semanas, seguida por uma dose de 108 mg a 6 semanas e a cada duas semanas subsequentes. Em uma modalidade, um anticorpo anti- $\alpha 4\beta 7$, por exemplo, vedolizumabe, ou um fragmento de ligação ao antígeno, é administrado ao sujeito humano com ileíte do reservatório crônica a uma dose de cerca de 300 mg nas 0, 2 semanas, seguida por um Dose de 108 mg a 6 semanas e a cada quatro semanas subsequentes. Em uma modalidade, um anticorpo anti- $\alpha 4\beta 7$, por exemplo, vedolizumabe, ou um fragmento de ligação ao antígeno, é administrado ao sujeito humano com ileíte do reservatório crônica a uma dose de cerca de 300 mg nas 0, 2 semanas, seguida por uma dose de 108 mg a 6 semanas e a cada semana subsequente. Em algumas modalidades, um anticorpo anti- $\alpha 4\beta 7$, por exemplo, vedolizumabe, ou um fragmento de ligação ao antígeno, é administrado ao sujeito humano com ileíte do reservatório crônica a uma dose de cerca de 300 mg nas 0, 2 semanas, seguido por uma dose de 300 mg às 6 semanas e uma dose de 108 mg a cada uma, duas ou quatro semanas subsequentes. Em uma modalidade, um anticorpo anti- $\alpha 4\beta 7$, por exemplo, vedolizumabe, ou um fragmento de ligação ao antígeno, é administrado ao sujeito humano com ileíte do reservatório crônica a uma dose de cerca de 160 mg nas 0, 1, 2, 4 e 6 semanas, seguida por um Dose de 108 mg a cada duas semanas subsequentes. Nesta modalidade, todas as doses de um anticorpo anti- $\alpha 4\beta 7$ podem ser subcutâneas.

[0081] Em algumas modalidades, as doses de 300 mg, 450 mg ou 600 mg podem ser doses IV de um anticorpo anti- $\alpha 4\beta 7$. Em algumas modalidades, as doses de 108 mg, 160 mg ou 216 mg de um anticorpo anti- $\alpha 4\beta 7$ podem ser administradas por via subcutânea. Para doses subcutâneas, o anticorpo anti- $\alpha 4\beta 7$ pode ser autoadministrado. Os períodos mais longos entre as doses podem ser usados para manter a remissão dos sintomas em pacientes que respondem ao tratamento.

Períodos mais longos entre as doses também podem ser usados por menores, por exemplo, 50 kg ou menos ou 30 kg ou menos; ou pacientes mais jovens, por exemplo, 5 a 10 anos de idade. Os períodos de tempo mais curtos entre as doses podem ser usados como uma maneira de aumentar a quantidade de agente terapêutico, por exemplo, se a doença queima ou é difícil de tratar.

[0082] Em um aspecto, o regime de tratamento inclui a administração de um anticorpo anti- $\alpha 4\beta 7$, por exemplo, vedolizumabe ou um fragmento de ligação ao antígeno, no dia 0, administração na semana 2, administração na semana 6 e administração a cada 4 ou 8 semanas subsequentes. Por exemplo, um regime de tratamento para ileíte do reservatório crônica pode compreender administração, por exemplo, administração IV, de 300 mg de um anticorpo anti- $\alpha 4\beta 7$, por exemplo, vedolizumabe ou um fragmento de ligação a antígeno, no dia 0, cerca da semana 2, cerca da semana 6 e a cada duas, quatro ou oito semanas subsequentes.

[0083] Em uma modalidade, um sujeito humano com ileíte do reservatório crônica é tratado de acordo com o seguinte regime de dosagem: uma dose inicial de 300 mg de um anticorpo anti- $\alpha 4\beta 7$ ou seu fragmento de ligação ao antígeno, seguida por uma segunda dose de 300 mg do anticorpo anti- $\alpha 4\beta 7$, ou seu fragmento de ligação ao antígeno, cerca de duas semanas após a dose inicial, seguido por uma terceira dose de 300 mg do anticorpo anti- $\alpha 4\beta 7$, ou fragmento de ligação ao antígeno, cerca de seis semanas após a dose inicial; seguido por uma ou mais doses subsequentes de 300 mg do anticorpo anti- $\alpha 4\beta 7$, ou seu fragmento de ligação ao antígeno, a cada oito semanas após a terceira dose.

[0084] Em um aspecto, o regime de tratamento inclui a administração de uma dose de 600 mg de um anticorpo anti- $\alpha 4\beta 7$, por exemplo, vedolizumabe, ou um fragmento de ligação a antígeno, no dia 0, administração na semana 2, administração na semana 6 e administração a cada 4 ou 8 semanas subsequentes. Por exemplo, um regime de tratamento para ileíte do reservatório crônica pode compreender administração, por exemplo, administração IV, de 600 mg de um anticorpo anti- $\alpha 4\beta 7$, por exemplo, vedolizumabe ou um fragmento de ligação a antígeno, no dia 0, cerca da semana 2, cerca da semana 6 e a cada duas, quatro ou oito semanas subsequentes.

[0085] Em uma modalidade, um sujeito humano com ileíte do reservatório

crônica é tratado de acordo com o seguinte regime de dosagem: uma dose inicial de 600 mg de um anticorpo anti- $\alpha 4\beta 7$ ou seu fragmento de ligação ao antígeno, (por exemplo, vedolizumabe) seguida por uma segunda dose de 600 mg do anticorpo anti- $\alpha 4\beta 7$, ou seu fragmento de ligação ao antígeno, cerca de duas semanas após a dose inicial, seguido por uma terceira dose de 600 mg do anticorpo anti- $\alpha 4\beta 7$, ou fragmento de ligação ao antígeno, cerca de seis semanas após a dose inicial; seguido por uma ou mais doses subsequentes de 600 mg do anticorpo anti- $\alpha 4\beta 7$, ou seu fragmento de ligação ao antígeno, a cada oito semanas após a terceira dose.

[0086] Numa modalidade, um sujeito humano com ileíte do reservatório crônica é tratado por administração subcutânea de 105 mg de etrolizumabe a cada quatro semanas ao sujeito.

[0087] Numa modalidade, um sujeito humano com ileíte do reservatório crônica é tratado por administração subcutânea de 210 mg de etrolizumabe a cada quatro semanas ao sujeito.

[0088] Um anticorpo anti- $\alpha 4\beta 7$, por exemplo, vedolizumabe, ou seu fragmento de ligação ao antígeno, pode ser administrado a um sujeito humano com ileíte do reservatório crônica sozinha ou em conjunto com outro agente terapêutico. Um anticorpo anti- $\alpha 4\beta 7$, por exemplo, vedolizumabe, ou seu fragmento de ligação ao antígeno, usado nos métodos da invenção pode ser administrado antes, juntamente com ou após a administração do agente terapêutico adicional, por exemplo, um antibiótico.

[0089] Em uma modalidade, um anticorpo anti- $\alpha 4\beta 7$, por exemplo, *vedolizumabe*, ou um fragmento de ligação ao antígeno, é coadministrado com um medicamento que é descontinuado ou diminuído ao longo do tempo durante o período de tratamento com o anticorpo anti- $\alpha 4\beta 7$, ou antígeno seu fragmento de ligação. Por exemplo, um paciente sendo tratado com um antibiótico (por exemplo, ciprofloxacina, metronidazol) no início ou antes do tratamento com um anticorpo anti- $\alpha 4\beta 7$ ou um fragmento de ligação ao antígeno, passaria por um regime de administração por um período de tempo concomitante com o anticorpo anti- $\alpha 4\beta 7$, ou seu fragmento de ligação ao antígeno, e subsequentemente reduza ou descontinua o antibiótico. Por exemplo, um anticorpo anti- $\alpha 4\beta 7$, ou um fragmento

de ligação ao antígeno, pode ser administrado uma vez nas semanas 0, 2, 6, juntamente com a administração diária do antibiótico começando na, ou antes, da semana 0. O antibiótico pode ser diminuído em quantidade ou descontinuado após uma, duas, três, quatro ou cinco semanas de administração diária, por exemplo, o antibiótico pode ser descontinuado na semana 4. Em uma modalidade, o antibiótico, por exemplo, *ciprofloxacina*, é administrado como um comprimido de 500 mg, por via oral duas vezes ao dia, até a semana 4.

[0090] Em certas modalidades, o sujeito humano que é tratado com os métodos terapêuticos neste documento descritos tem ileíte do reservatório crônica, mas não possui uma ou mais das seguintes características gastrointestinais: Doença de Crohn (CD) ou CD da bolsa; síndrome de bolsa irritável (IPS); cuffitis; complicações mecânicas da bolsa (por exemplo, estenose da bolsa ou fístula da bolsa); ou requer ou tem uma intervenção cirúrgica planejada para UC durante o tratamento planejado.

[0091] Em certas modalidades, o sujeito humano que é tratado com os métodos terapêuticos descritos neste documento tem ileíte do reservatório crônica, mas não possui uma ou mais das seguintes características de doenças infecciosas: evidência de uma infecção ativa (por exemplo, sepse, citomegalovírus ou listeriose) durante a seleção para tratamento ou linha de base; tuberculose ativa ou latente (TB), independentemente da história do tratamento (como evidenciado por qualquer um dos seguintes: histórico de tuberculose (TB); um teste diagnóstico de TB realizado durante a seleção ou linha de base que seja positivo, conforme definido, por exemplo, por um teste QUANTIFERON® positivo (Cellestis Limited, Chadstone, Victoria) ou por dois testes QUANTIFERON indeterminados sucessivos ou por uma reação do teste cutâneo de tuberculina ≥ 10 mm (≥ 5 mm em sujeitos recebendo o equivalente a > 15 mg/dia de prednisona; ou radiografia de tórax nos 3 meses anteriores à Semana 0 do tratamento, que é suspeita de TB pulmonar, e um teste QUANTIFERON indeterminado positivo ou 2 sucessivos em 30 dias antes da seleção ou da linha de base ou durante o período de seleção); ou um resultado de teste positivo para antígeno de superfície da hepatite B (HBsAg), anticorpo ao vírus da hepatite C (anti-HCV), na seleção ou na linha de base ou histórico conhecido de infecção pelo vírus da imunodeficiência humana (por exemplo, imunodeficiência

variável comum, vírus da imunodeficiência humana [HIV] infecção, transplante de órgãos). Em certas modalidades, o sujeito humano que é tratado com os métodos terapêuticos descritos neste documento possui ileíte do reservatório crônica, mas não possui uma ou mais das seguintes características: exposição prévia ao vedolizumabe, natalizumabe, efalizumabe, rituximabe, etrolizumabe ou célula endereçante anti-mucosa terapia com molécula de adesão-1 (MAdCAM-1); história de hipersensibilidade ou alergia ao vedolizumabe ou seus componentes; alergias e/ou contraindicações à ciprofloxacina (incluindo fármacos em interação como a tizanidina); recebeu um agente biológico ou biossimilar em investigação ou aprovado dentro de 60 dias ou 5 meias-vidas de seleção (o que for maior); recebeu uma terapia não biológica em investigação dentro de 30 ou 5 dias de meia-vida antes da seleção ou da linha de base (o que for maior); recebeu uma terapia não biológica aprovada (incluindo 5-aminosalicilato [5-ASA], corticosteroide, azatioprina, 6-mercaptopurina [6-MP] etc.) em um protocolo de investigação dentro de 30 dias ou 5 meias-vidas antes da seleção ou da linha de base (o que for maior); recebeu qualquer vacina viva dentro de 30 dias antes da seleção ou da linha de base; tem uma lista de verificação subjetiva dos sintomas da leucoencefalopatia multifocal progressiva (PML) na seleção ou na linha de base; tem um histórico de distúrbios de ruptura de tendões relacionados à administração de quinolona; teve um transplante de rim, coração ou pulmão; tem miastenia gravis, neuropatia periférica, prolongamento do intervalo QT ou histórico de convulsões; tem um histórico de malignidade (exceto o seguinte: câncer de pele de células basais não metastático tratado adequadamente; câncer de pele de células escamosas que foi tratado adequadamente e que não se repetiu por pelo menos 1 ano antes da visita de seleção ou da linha de base; e histórico de carcinoma cervical in situ que foi tratado adequadamente e que não se repetiu por pelo menos três anos antes da seleção ou da linha de base;). Em certas modalidades, o sujeito humano que é tratado com os métodos terapêuticos descritos neste documento apresenta ileíte do reservatório crônica, mas não possui um ou mais dos seguintes: histórico de distúrbios neurológicos importantes, incluindo acidente vascular cerebral, esclerose múltipla, tumor cerebral, desmielinizante ou doença neurodegenerativa; e/ou as seguintes anormalidades laboratoriais durante a seleção ou a linha de base: nível

de hemoglobina <8 g/dL; contagem de glóbulos brancos (leucócitos) $<3 \times 10^9/L$; contagem de linfócitos $<0,5 \times 10^9/L$; contagem de plaquetas $<100 \times 10^9/L$ ou $>1200 \times 10^9/L$; alanina aminotransferase (ALT) ou aspartato aminotransferase (AST) $>3 \times$ o limite superior do normal (ULN); fosfatase alcalina $>3 \times$ ULN; ou creatinina sérica $>2 \times$ ULN; tem deficiência de glicose-6-fosfato desidrogenase (G6PD).

[0092] Em certas modalidades, o sujeito humano que é tratado com os métodos terapêuticos neste documento descritos tem ileíte do reservatório crônica, mas não possui uma ou mais das seguintes características gastrointestinais: infecção crônica pelo vírus da hepatite B (HPV) confirmada por anticorpos às proteínas da superfície ou do núcleo e reação em cadeia da polimerase positiva para DNA do HPV; infecção crônica pelo vírus da hepatite C confirmada por um teste de carga viral; infecção ativa por *Clostridium difficile* durante a seleção, por exemplo, como confirmado por um teste de laboratório; uso de tizanidina, metotrexato e/ou zolpidem desde o dia 1 do tratamento até a semana 4; uso contínuo por 2 semanas de medicamento anti-inflamatório não esteroide dentro de 30 dias antes da randomização e durante o estudo até a semana 34, exceto baixa dose diária (por exemplo, 100 mg) de ácido acetilsalicílico para profilaxia cardiovascular; uso de produtos retais, como enemas ou supositórios, por exemplo, 5-ASA ou corticosteroide, dentro de 15 dias antes da randomização (por exemplo, dia 1) e até a semana 34.

[0093] Em certas modalidades, o sujeito humano que é tratado com os métodos terapêuticos descritos neste documento é permitido o uso de um ou mais dos seguintes medicamentos durante o estudo: um medicamento metabolizado pela enzima citocromo P450 1A2 (CYP1A2), por exemplo, com cautela ou monitoramento, durante a administração de ciproflaxina; antibióticos adicionais após a semana 14, por exemplo, conforme necessário para surto de doença; 5-ASA oral, se a dose for estável por pelo menos 2 semanas antes da randomização e até a semana 34; antibioticoterapia para ileíte do reservatório, por exemplo, adicional à ciproflaxina, se dose estável pelo menos 2 semanas antes da randomização; terapia com corticosteroide oral para ileíte do reservatório se dose estável pelo menos 4 semanas antes da randomização, mas diminuiu após a semana 4 do

estudo; terapia probiótica, por exemplo, *Saccharomyces boulardii* e/ou imunomodulador, como azatioprina ou 6-mercaptopurina, se dose estável pelo menos 8 semanas antes da randomização e até a semana 34.

[0094] Em certas modalidades, o sujeito humano que é tratado com os métodos terapêuticos neste documento descritos tem uma ou mais das seguintes condições, por exemplo, miastenia gravis; neuropatia periférica; prolongamento do intervalo QT; e/ou histórico de convulsões.

[0095] Em certas modalidades, durante os métodos da invenção, o uso de corticosteroide oral para tratamento de ileíte do reservatório crônica é diminuído ou interrompido, por exemplo, nas semanas 7, 8, 9 ou 10. Em algumas modalidades, a dose máxima de prednisona é de 20 ou 30 mg/dia e é reduzida, por exemplo, para 10 mg/dia, 5 mg/dia ou descontinuada. Em algumas modalidades, a dose máxima de budesonida é de 9 mg/dia e é afilada, por exemplo, à descontinuação, por exemplo, em intervalos de 3 mg/dia. Em algumas modalidades, a dose máxima de beclometasona desproporcional, ou equivalente, é de 5 mg/dia e é afilada, por exemplo, à descontinuação.

[0096] Em certas modalidades, os métodos da invenção incluem o tratamento de um sujeito humano que falhou, não respondeu e/ou teve uma resposta inadequada a um antagonista do fator de necrose tumoral (*TNF*) (por exemplo, adalimumabe, infliximabe, golimumabe, etanercept e/ou certolizumabe pegol (por exemplo, CIMZIA®). Os métodos de tratamento neste documento divulgados podem ser usados para tratar esses pacientes difíceis de tratar.

[0097] Além disso, os métodos da invenção divulgados neste documento também podem ser utilizados para tratar um sujeito que tem ileíte do reservatório crônica e que não foi exposto a *TNF*, na medida em que o sujeito não teve terapia antagonista do *TNF* anterior para o tratamento de ileíte do reservatório crônica ou IBD, como ulcerativa colite.

[0098] Em certas modalidades, os métodos da invenção incluem o tratamento de um sujeito humano que falhou no tratamento com corticosteroides.

[0099] Em algumas modalidades, os métodos da invenção neste documento divulgados incluem o tratamento de um sujeito humano com ileíte do reservatório crônica que também usa nicotina ou fuma cigarros. Em algumas modalidades, os

métodos da invenção neste documento divulgados incluem o tratamento de um sujeito humano com ileíte do reservatório que também possui uma doença neurodegenerativa. Em algumas modalidades, os métodos da invenção neste documento divulgados incluem o tratamento de um sujeito humano com ileíte do reservatório crônica que também tem artrite. Em algumas modalidades, os métodos da invenção neste documento divulgados incluem o tratamento de um sujeito humano com ileíte do reservatório crônica que também tem diabetes ou doença cardíaca. Em algumas modalidades, os métodos da invenção neste documento divulgados incluem o tratamento de um sujeito humano com ileíte do reservatório crônica que também tem ileíte por retrolavagem. Em algumas modalidades, os métodos da invenção neste documento divulgados incluem o tratamento de um sujeito humano com ileíte do reservatório crônica que também possui dutos biliares inflamados e endurecidos no fígado.

[0100] Os métodos de tratamento neste documento divulgados podem ser usados para tratar pacientes adultos com ileíte do reservatório crônica que tiveram uma resposta inadequada, perda de resposta ou eram intolerantes a um bloqueador ou imunomodulador do fator de necrose tumoral (TNF); ou teve uma resposta inadequada com, foi intolerante ou demonstrou dependência de corticosteroides.

[0101] Em algumas modalidades, os métodos neste documento descritos podem ser utilizados para tratar um paciente humano com ileíte do reservatório crônica, em que o paciente recebe um agente ou agentes terapêuticos adicionais em combinação. Por combinação, pretende-se significar que o agente ou agentes adicionais são administrados antes, simultaneamente ou após o tratamento com o anticorpo anti- $\alpha 4\beta 7$. Terapia de combinação não pretende significar uma composição compreendendo o anticorpo anti- $\alpha 4\beta 7$ e o(s) agente(s) adicional(ais). Por exemplo, ao paciente humano com ileíte do reservatório crônica é administrada uma terapia combinada compreendendo um anticorpo anti- $\alpha 4\beta 7$, um antibiótico e um corticosteroide oral. Em outro exemplo, ao paciente humano com ileíte do reservatório crônica é administrada uma terapia de combinação compreendendo um anticorpo anti- $\alpha 4\beta 7$, um antibiótico, um corticosteroide oral e um antagonista do TNF. Em outro exemplo, ao paciente humano com ileíte do reservatório crônica é administrada uma terapia de combinação compreendendo um anticorpo anti- $\alpha 4\beta 7$,

um antibiótico e um antagonista do TNF. Em outro exemplo, ao paciente humano com ileíte do reservatório crônica é administrada uma terapia de combinação compreendendo um anticorpo anti- $\alpha 4\beta 7$, um antibiótico, um corticosteroide oral e um imunomodulador. Em outro exemplo, ao paciente humano com ileíte do reservatório crônica é administrada uma terapia de combinação compreendendo um anticorpo anti- $\alpha 4\beta 7$, um antibiótico e um imunomodulador.

[0102] Nas modalidades anteriores, um ou mais dos agentes podem ser descontinuados durante o tratamento com o anticorpo anti- $\alpha 4\beta 7$. Os métodos da invenção podem, em certas modalidades, prever a descontinuação de outros agentes terapêuticos utilizados para terapia de longo prazo, por exemplo, antibióticos ou corticosteroides. A descontinuação de tais agentes é benéfica para o sujeito humano, pois pode diminuir o número de efeitos colaterais relacionados a medicamentos, diminuir o custo do tratamento, resultar em melhor adesão do paciente e melhorar a qualidade de vida geral do sujeito. Em algumas modalidades, por exemplo, durante uma recaída, um agente descontinuado pode ser reintroduzido, por exemplo, por duas a 6 semanas, para restaurar a resposta ou remissão. Em certas modalidades, após evidência de remissão, por exemplo, remissão com os múltiplos agentes, um ou mais agentes podem ser descontinuados. Em algumas modalidades, o anticorpo anti- $\alpha 4\beta 7$ é administrado como um único agente terapêutico para o tratamento de ileíte do reservatório crônica durante a remissão a longo prazo da ileíte do reservatório crônica.

[0103] O anticorpo anti- $\alpha 4\beta 7$ pode ser administrado ao sujeito como parte de uma composição farmacêutica ou fisiológica para o tratamento de ileíte do reservatório crônica. Essa composição pode compreender um anticorpo anti- $\alpha 4\beta 7$ como neste documento descrito e um veículo farmacêuticamente ou fisiologicamente aceitável. Em certas modalidades, uma composição farmacêutica ou fisiológica para co-terapia compreende um anticorpo anti- $\alpha 4\beta 7$ e um ou mais agentes terapêuticos adicionais. Em algumas modalidades, um anticorpo anti- $\alpha 4\beta 7$ e um agente terapêutico adicional são componentes de composições separadas que são misturadas antes da administração ou administradas separadamente. As formulações variam de acordo com a via de administração selecionada (por exemplo, solução, emulsão, cápsula). Os veículos adequados

podem conter ingredientes inertes que não interagem com a imunoglobulina ou fragmento de ligação ao antígeno e/ou agente terapêutico adicional. Podem ser empregues técnicas padrão de formulação farmacêutica, tais como as descritas em Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Company, Easton, Pa. Os veículos adequados para administração parentérica incluem, por exemplo, água estéril, solução salina fisiológica, solução salina bacteriostática (solução salina contendo cerca de 0,9% (9 mg/ml) de álcool benzílico), solução salina tamponada com fosfato, dextrose a 5%, solução de Hank, solução de Hank, lactato de Ringer e o semelhante. Os métodos para encapsular composições (como em um revestimento de gelatina dura ou ciclodextrano) são conhecidos na técnica (Baker, et al., "Controlled Release of Biological Active Agents", John Wiley and Sons, 1986). Para inalação, o agente pode ser solubilizado e carregado em um dispensador adequado para administração (por exemplo, um atomizador, nebulizador ou dispensador de aerossol pressurizado).

[0104] Exemplos de formulações farmacêuticas adequadas para administrar um anticorpo anti- $\alpha 4\beta 7$, por exemplo, vedolizumabe, são descritos no Pedido de Patente US Pub. N° US 20140341885 e US 20140377251, ambos os quais são incorporados por referência neste documento.

II. Anticorpos Anti- $\alpha 4\beta 7$ para Uso em Métodos de Tratamento

[0105] Os métodos de tratamento neste documento divulgados são baseados na administração de um anticorpo anti- $\alpha 4\beta 7$, ou um fragmento de ligação ao antígeno, a um sujeito humano com ileíte do reservatório crônica. Numa modalidade particular, o anticorpo anti- $\alpha 4\beta 7$ é vedolizumabe ou um anticorpo anti- $\alpha 4\beta 7$ ou fragmento de ligação ao antígeno que possui as regiões de ligação, por exemplo, CDRs, correspondentes ao vedolizumabe.

[0106] A integrina $\alpha 4\beta 7$ é expressa na superfície de um subconjunto discreto de linfócitos que migram preferencialmente para o trato gastrointestinal. O MAdCAM-1 é expresso principalmente em células endoteliais do intestino ou regiões linfoides secundárias, como os adesivos de Peyer, e desempenha um papel crítico no retorno dos linfócitos T ao tecido linfático intestinal. A interação da integrina $\alpha 4\beta 7$ com o MAdCAM-1 tem sido implicada como um importante contribuinte para a inflamação crônica que é uma característica da colite ulcerosa

e da doença de Crohn.

[0107] O vedolizumabe é um anticorpo monoclonal humanizado que se liga especificamente à integrina $\alpha 4\beta 7$ e bloqueia a interação da integrina $\alpha 4\beta 7$ com a molécula de adesão celular da mucosa adressina 1 (MAdCAM-1) e inibe a migração de linfócitos T de memória através do endotélio para o tecido parenquimatoso gastrointestinal inflamado. O vedolizumabe não se liga ou inibe a função das integrinas $\alpha 4\beta 1$ e $\alpha E\beta 7$ e não antagoniza a interação das integrinas $\alpha 4$ com a molécula de adesão celular vascular 1 (VCAM-1).

[0108] O vedolizumabe é eficaz na terapia de indução e manutenção da colite ulcerosa (UC) e da doença de Crohn. O vedolizumabe anula a interação da integrina $\alpha 4\beta 7$ nas células T e B da memória com o MAdCAM-1 expresso no endotélio vascular no intestino. Os níveis de MAdCAM-1 são elevados na IBD. Como neste documento descrito, o vedolizumabe é eficaz no tratamento de outras doenças inflamatórias crônicas do trato GI, incluindo ileíte do reservatório.

[0109] O vedolizumabe também é conhecido por seu nome comercial ENTYVIO[®] (Takeda Pharmaceuticals, Inc.). O vedolizumabe é um anticorpo monoclonal IgG1 humanizado. As sequências de vedolizumabe são descritas na Pub. do Pedido de Patente US N° US 20140341885 e US 20140377251, neste documento incorporado por referência.

[0110] A região variável da cadeia pesada do vedolizumabe é fornecida neste documento como SEQ ID NO: 1 e a região variável de cadeia leve do vedolizumabe é neste documento fornecida como SEQ ID NO: 5. O vedolizumabe compreende uma região variável de cadeia pesada compreendendo uma CDR1 da SEQ ID NO: 2, uma CDR2 da SEQ ID NO: 3 e uma CDR3 da SEQ ID NO: 4. O vedolizumabe compreende uma região variável de cadeia leve compreendendo uma CDR1 da SEQ ID NO: 6, uma CDR2 da SEQ ID NO: 7 e CDR3 da SEQ ID NO: 8. O vedolizumabe e as sequências de vedolizumabe também são descritas na Publicação de Patente US N° 2014/0341885 e Publicação de Patente US N° 2014/0377251, todo o conteúdo de cada um que é expressamente incorporado neste documento por referência em sua totalidade. Em uma modalidade, o anticorpo anti- $\alpha 4\beta 7$ usado nos métodos neste documento compreende uma cadeia pesada compreendendo uma sequência de aminoácidos conforme estabelecido na

SEQ ID NO:9 e compreende uma cadeia leve compreendendo uma sequência de aminoácidos conforme estabelecido na SEQ ID NO:10.

[0111] Anticorpos anti- $\alpha 4\beta 7$, particularmente vedolizumabe ou um anticorpo ou fragmento de ligação a antígeno com as regiões de ligação, isto é, CDRs ou regiões variáveis, de vedolizumabe, são úteis nos métodos da invenção para o tratamento de ileíte do reservatório crônica.

[0112] Deve-se notar que onde os anticorpos são neste documento descritos, os fragmentos de ligação ao antígeno também podem ser usados.

[0113] Também incluída na invenção está a utilização dos métodos neste documento divulgados com um anticorpo alternativo. Especificamente, os métodos neste documento descritos podem ser realizados utilizando um anticorpo, ou um fragmento de ligação a antígeno, que se liga à integrina $\alpha 4$, incluindo, mas não limitado ao natalizumabe. Em outra alternativa, os métodos neste documento descritos podem ser realizados usando um anticorpo, ou um fragmento de ligação a antígeno, que se liga a $\beta 7$ integrina, incluindo, mas não se limitando a etrolizumabe, que se liga a integrinas $\alpha 4\beta 7$ e $\alpha E\beta 7$ (sequências de etrolizumabe são descritas no documento US 20180086833, que é incorporado por referência neste documento).

[0114] Em outra alternativa, os métodos neste documento descritos podem ser realizados utilizando um anticorpo, ou um fragmento de ligação ao antígeno, que se liga ao MAdCAM-1, incluindo, mas não limitado ao PF-00547659, um anticorpo monoclonal totalmente humano. Em outra alternativa, os métodos neste documento descritos podem ser realizados utilizando um anticorpo, ou um fragmento de ligação ao antígeno, que se liga à integrina $\alpha 4\beta 7$, incluindo, mas não limitado ao AMG-181, um anticorpo monoclonal totalmente humano.

[0115] O exemplo a seguir exemplifica métodos para o tratamento de ileíte do reservatório em um sujeito humano.

EXEMPLO 1: Estudo da eficácia e segurança do vedolizumabe no tratamento da ileíte do reservatório crônica em pacientes humanos

[0116] Este exemplo descreve um estudo multicêntrico de fase 4, randomizado, duplo-cego, controlado por placebo para avaliar a eficácia e a segurança de 300 mg de vedolizumabe por via intravenosa (IV) durante um período

de tratamento de 34 semanas (com a última dose na semana 30) em sujeitos com proctocolectomia e anastomose anal da bolsa ileal (IPAA) para colite ulcerosa (UC) que desenvolveram ileíte do reservatório crônica ou recorrente.

Perspectiva Geral

[0117] O vedolizumabe é testado para tratar sujeitos humanos que têm ileíte do reservatório crônica. Este estudo investigará a cura da inflamação da bolsa ileal em sujeitos que tomam vedolizumabe.

[0118] O estudo (NCT02790138) identifica aproximadamente 100-200 sujeitos adultos com ileíte do reservatório crônica ou recorrente. A ileíte do reservatório crônica ou recorrente é definida como um Índice de Atividade da Doença Ileíte do Reservatório modificado (mPDAI) de 5 ou mais, avaliada como a média de 3 dias imediatamente antes da endoscopia inicial e um escore endoscópico mínimo de 2 (fora do grampo ou linha de sutura) com ou a) 3 episódios recorrentes em 1 ano antes da visita de seleção, cada um tratado com 2 semanas de antibiótico ou outra terapia com receita médica, ou b) requerendo antibioticoterapia de manutenção tomada continuamente por 4 semanas imediatamente antes da visita inicial à endoscopia.

[0119] A endoscopia será realizada na seleção (endoscopia de linha de base), semana 14 e semana 34.

[0120] Os sujeitos serão aleatoriamente designados para um dos dois grupos de tratamento que permanecerão não revelados ao paciente e ao médico do estudo durante o estudo (a menos que haja uma necessidade médica urgente). O grupo de tratamento 1 será administrado vedolizumabe 300 mg IV. O grupo de tratamento 2 receberá um placebo.

[0121] Todos os sujeitos do grupo 1 do estudo receberão uma infusão intravenosa (IV) de 300 mg de vedolizumabe na semana 0, ou seja, dia 1, semanas 2, 6, 14, 22 e 30, juntamente com tratamento antibiótico concomitante com ciprofloxacina 500 mg duas vezes ao dia, oralmente, até a semana 4 (consulte a Tabela 1 abaixo).

[0122] Este estudo multicêntrico será realizado na América do Norte e Europa. O tempo total para participar deste estudo é de 34 semanas. Os sujeitos farão várias visitas à clínica, além de uma visita 18 semanas após a última dose do

medicamento do estudo para uma avaliação de segurança. Os participantes também participarão de um acompanhamento de segurança a longo prazo, por telefone, 6 meses após a última dose do medicamento do estudo (Semana 56).

Tabela 1. Braços de estudo

<p>Experimental: Vedolizumabe 300 mg Vedolizumabe 300 mg, infusão intravenosa (IV), uma vez nas semanas 0, 2, 6, 14, 22 e 30, juntamente com ciprofloxacina 500 mg, comprimido, por via oral duas vezes ao dia até a semana 4. A semana 0 representa o dia 1 do tratamento.</p>	<p>Fármaco: Vedolizumabe Infusão de vedolizumabe IV Outros nomes: Entyvio MLN0002 IV Kynteles Fármaco: Ciprofloxacina Comprimidos de Ciprofloxacina</p>
<p>Comparador de Placebo:Placebo Infusão IV combinada com placebo de vedolizumabe, uma vez nas semanas 0, 2, 6, 14, 22 e 30, juntamente com ciprofloxacina 500 mg, comprimido, por via oral duas vezes ao dia até a semana 4.</p>	<p>Fármaco: Ciprofloxacina Comprimidos de Ciprofloxacina Fármaco: Placebo de Vedolizumabe Infusão intravenosa combinada com placebo de vedolizumabe</p>

Elegibilidade

[0123] A idade de elegibilidade para o estudo é de 18 a 80 anos. Todos os sexos são elegíveis. Voluntários saudáveis não são elegíveis.

Crítérios de Inclusão

[0124] A elegibilidade do sujeito é determinada de acordo com os seguintes critérios antes da entrada no estudo:

[0125] O sujeito tem um histórico de anastomose anal da bolsa ileal (IPAA) para colite ulcerosa (UC) concluída pelo menos 1 ano antes do dia 1 do estudo.

[0126] O sujeito tem ileíte do reservatório crônica ou recorrente, definida por um Índice de Atividade de Doença de Ileíte do Reservatório modificado (mPDAI) ≥ 5

e> 2 episódios dentro de 1 ano após a Visita de Seleção ou requerendo antibioticoterapia contínua a longo prazo e em baixas doses, tomada diariamente em uma clínica base (por exemplo, ciprofloxacina 250-500 mg/dia ou metronidazol 500 mg/dia tomados por várias semanas ou meses de cada vez) ou antibioticoterapia frequente. Um critério alternativo é que o sujeito tenha um escore mPDAI de 5 ou mais avaliada como a média dos 3 dias imediatamente anteriores à endoscopia de base e um sub-escore endoscópico mínimo de 2 (fora da linha de grampos ou sutura) com a) 3 episódios recorrentes dentro de 1 ano antes da visita de seleção, cada um tratado com 2 semanas de antibiótico ou outra terapia com receita médica ou b) requerendo antibioticoterapia de manutenção tomada continuamente por 4 semanas imediatamente antes da visita inicial à endoscopia.

[0127] O sujeito concorda em interromper a antibioticoterapia no dia 1 do estudo e mudar para ciprofloxacina (500 mg duas vezes ao dia) até a semana 4 do estudo. Cursos adicionais de ciprofloxacina serão permitidos, conforme necessário, para crises após a semana 14.

[0128] Um sujeito do sexo masculino não esterilizado e sexualmente ativo com uma parceira com potencial para engravidar concorda em usar contracepção adequada desde a assinatura do consentimento informado durante toda a duração do estudo e por 18 semanas após a última dose.

[0129] Uma mulher com potencial para engravidar que é sexualmente ativa com um parceiro não esterilizado concorda em usar métodos contraceptivos rotineiramente adequados desde a assinatura do consentimento informado durante toda a duração do estudo e por 18 semanas após a última dose.

Critérios de Exclusão

[0130] Certos seres humanos são excluídos para os fins do ensaio clínico. Geralmente, os critérios de exclusão são divididos em três categorias: critérios de exclusão gastrointestinal, critérios de exclusão de doenças infecciosas e critérios gerais de exclusão. Se o sujeito for do sexo feminino, será excluído se estiver grávida ou amamentando ou pretendendo engravidar ou amamentar antes, durante ou dentro de 18 semanas após a última dose da medicação em estudo; ou pretendendo doar óvulos durante esse período. Se for do sexo masculino, o sujeito será excluído do estudo se pretender doar esperma ou gerar um filho durante o

curso deste estudo ou por 18 semanas após a última dose do medicamento do estudo. O sujeito também é excluído se ele tiver histórico de abuso de drogas (definido como qualquer uso de drogas ilícitas) ou histórico de abuso de álcool dentro de 1 ano antes da Visita 1.

[0131] Um sujeito é excluído do estudo, pois possui doença de Crohn (CD), CD da bolsa, síndrome da bolsa irritável (IPS), cuffite isolada ou predominante, estomas divergentes ou complicações mecânicas da bolsa. Os sujeitos também são excluídos se tiverem tratamento prévio com vedolizumabe, natalizumabe, efalizumabe, rituximabe, etrolizumabe ou molécula de adesão celular de adressina anti-mucosa 1 na terapia (MAdCAM-1). Os sujeitos também são excluídos se tiverem recebido algum agente biológico ou biossimilar em investigação ou aprovado dentro de 60 dias após a randomização.

[0132] A dose máxima de corticosteroides orais para o tratamento de ileíte do reservatório que pode ser coadministrada com vedolizumabe IV é 20 mg/dia de prednisona ou 9 mg/dia de budesonida ou 5 mg/dia de dipropionato de beclometasona (ou equivalente), desde que tenham sido utilizados em uma dose estável por pelo menos 4 semanas antes da randomização. É necessário que os sujeitos que recebem corticosteroides orais iniciem um regime de redução gradual na Semana 4 (Visita 4) do estudo. O cronograma de redução recomendado deve ser finalizado na semana 8, se possível.

Medições do resultado primário

[0133] A medição do resultado primário de eficácia é a percentagem de sujeitos com ileíte do reservatório crônica ou recorrente que atingem remissão clinicamente relevante após 14 semanas de tratamento. Remissão clinicamente relevante será definida como um escore mPDAI <5 e uma redução no escore geral em 2 pontos a partir da linha de base.

Medidas de Resultado Secundário

[0134] As medidas de resultado secundárias são as seguintes:

[0135] Mudança no mPDAI. Percentagem de sujeitos que atingiram mPDAI <5 e uma redução do escore geral em pelo menos 2 pontos da linha de base após 34 semanas de tratamento (onde a última dose é de 30 semanas).

[0136] Mudança no PDAI. Percentagem de sujeitos que atingiram o escore

PDAI <7 e uma redução da pontuação geral em pelo menos 3 pontos da pontuação inicial do PDAI após 14 semanas de tratamento e após 34 semanas de tratamento (onde a última dose é de 30 semanas).

[0137] Hora de Remissão. (Tempo Frame: Linha de base até a Semana 34). Remissão é definida como um escore PDAI <7 e uma diminuição no escore PDAI de pelo menos 3 pontos da linha de base.

[0138] Atingir uma resposta parcial. Percentagem de sujeitos que obtiveram uma resposta parcial (definida como uma redução do escore do mPDAI em pelo menos 2 pontos da linha de base).

[0139] Alteração da seleção no subtotal endoscópico do PDAI. Tempo Frame: Seleção (Dia -28), Semanas 14 e 34. A escala endoscópica do PDAI inclui edema, granularidade, friabilidade, perda de padrão vascular, exsudatos mucosos e ulcerações. Cada item é pontuado em uma escala de 0 (sem sintomas de ileíte do reservatório) a 1 (ileíte do reservatório). Um escore endoscópico total do PDAI é calculado somando os escores de cada sintoma. O escore total varia de 0 a 6. O escore máximo indica piora da doença.

[0140] Alteração da seleção no subtotal histológico do PDAI. (Tempo Frame: Seleção (Dia -28), Semanas 14 e 34. A escala histológica do PDAI inclui infiltração polimórfica de leucócitos nucleares (leve = 1; moderado + abscesso na cripta = 2 e grave + abscesso na cripta = 3) e ulceração por campo de baixa potência (média). Uma escala histológica total do PDAI é calculada somando os escores de cada medida. O escore total varia de 0 a 6. O escore máximo indica piora da doença.

[0141] Alteração de seleção no escore total do PDAI. (Tempo Frame: Seleção (Dia -28), Semanas 14 e 34). O PDAI cobre critérios objetivos e quantitativos para a inflamação da bolsa após anastomose anal da bolsa ileal (IPAA). O escore geral de 18 pontos é calculado a partir de 3 escalas separadas de 6 pontos, com base em sintomas clínicos (0 a 6), achados endoscópicos (0 a 6) e alterações histológicas (0 a 6). O PDAI incorpora características histológicas da inflamação aguda, juntamente com os sintomas e a inflamação na endoscopia, e estabelece um ponto de corte de 7 para diferenciação entre 'ileíte do reservatório' (≥ 7 pontos) e 'sem ileíte do reservatório' (<7 pontos).

[0142] Alteração no Escore Total e na Sub-escala do Questionário de Doenças Inflamatórias Intestinais (IBDQ). (Tempo Frame: Dia 1, Semanas 14, 22 e 34). O IBDQ é um instrumento utilizado para avaliar a qualidade de vida em sujeitos adultos com doença inflamatória intestinal (IBD). Inclui 32 perguntas em 4 domínios da Qualidade de Vida Relacionada à Saúde (HRQOL): Sistemas intestinais (10 itens), Função emocional (12 itens), Função social (5 itens) e Função sistêmica (5 itens). Solicita-se aos sujeitos que lembrem os sintomas e a qualidade de vida das últimas 2 semanas e classifiquem cada item em uma escala Likert de 7 pontos (1 = pior a 7 = melhor). Um escore total do IBDQ é calculada somando os escores de cada domínio; o escore total do IBDQ varia de 32 a 224, com escores mais baixos refletindo pior HRQOL.

[0143] Mudança na Qualidade de Vida Global de Cleveland (CGQL). (Tempo Frame: Dia 1, Semanas 14, 22 e 34). O CGQL (Fazio score) é um indicador de qualidade de vida especificamente para sujeitos com anastomose ileal da bolsa anal. Os sujeitos classificam três itens (qualidade de vida atual, qualidade de saúde atual e nível de energia atual), cada um em uma escala de 0 a 10 (0 = pior; 10 = melhor). Os escores são adicionados e o escore final do utilitário CGQL é obtido dividindo esse resultado por 30.

[0144] Além do exposto, o estudo também explorará o tempo de recidiva dos sintomas da ileíte do reservatório ou o número de recaídas; a mudança no Índice de Histopatologia de Robarts (RHI) e a mudança de biomarcadores, incluindo calprotectina fecal e proteína C reativa (CRP).

EXEMPLO 2: Tratamento de ileíte do reservatório crônica com vedolizumabe

[0145] GEMINI I foi um estudo randomizado de Fase 3, duplo cego, controlado por placebo, do tratamento de indução e manutenção de vedolizumabe em pacientes com colite ulcerosa ativa (UC) (por exemplo, ver Feagan et al. (2013) *N Engl J Med.* 369(8):699-710) or Clinical Trial Identifier No. NCT00783718).

[0146] Os critérios de inclusão dos pacientes para participar do estudo GEMINI I incluíram pacientes com UC ativa, conforme definido pelo escore da Mayo Clinic (faixa de 0 a 12, sendo 12 a doença mais ativa) de 6 a 12. Além disso, os pacientes tiveram que ter tratamento anterior sem sucesso (falta de resposta ou

eventos adversos inaceitáveis) com um ou mais glicocorticoides, medicação imunossupressora (ou seja, azatioprina e 6-mercaptopurina) ou antagonista do TNF.

[0147] No GEMINI I, os pacientes receberam 300 mg de vedolizumabe ou placebo por via intravenosa nas semanas 0 e 2, com avaliação da doença na semana 6. No julgamento da terapia de manutenção, os pacientes de qualquer coorte que responderam ao vedolizumabe na semana 6 foram aleatoriamente designados para continuar recebendo 300 mg de vedolizumabe a cada 8 ou 4 semanas ou mudar para o placebo por até 52 semanas.

[0148] Os resultados do GEMINI I mostraram que o vedolizumabe foi capaz de atingir o objetivo primário de melhora na resposta clínica (redução no escore da Clínica Mayo de ≥ 3 pontos e $\geq 30\%$ da linha de base, juntamente com uma diminuição de pelo menos 1 ponto na sub-escala de sangramento retal ou escore de sangramento retal absoluto de 0 ou 1) em 6 semanas e remissão clínica (escore de Mayo de 2 ou menos e nenhuma sub-pontuação maior que 1) em 52 semanas. Uma proporção significativamente maior de pacientes que receberam vedolizumabe alcançou cicatrização da mucosa (sub-escore endoscópico de 0 ou 1 de Mayo) em 6 e 52 semanas e remissão de esteroides em 52 semanas, ambos os critérios de avaliação secundários, em comparação com o placebo.

[0149] Ileíte do reservatório crônica não foi um critério de seleção para GEMINI I, e colectomia total foi um critério de exclusão para o estudo. No entanto, uma análise retrospectiva de GEMINI I revelou que houve uma taxa de remissão observada em pacientes com colite ulcerosa moderada a grave também com ileíte do reservatório crônica: a taxa de remissão no grupo placebo foi de 8%, a taxa do grupo vedolizumabe foi de 23%.

EQUIVALENTES

[0150] Aqueles versados na técnica reconhecerão ou serão capazes de verificar o uso de não mais do que a experimentação de rotina e de muitos equivalentes para as modalidades específicas da invenção descritas neste documento. Pretende-se abranger tais equivalentes pelas seguintes reivindicações.

INCORPORAÇÃO POR REFERÊNCIA

[0151] O conteúdo de todas as referências, as patentes e pedidos de patente

publicados citados ao longo deste pedido são expressamente incorporados no presente documento por referência.

TABELA DE SEQUÊNCIA

SEQ ID NO:	DESCRIÇÃO	SEQUÊNCIA
1	Região variável de cadeia pesada (HC) (aminoácido)	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKGSGYTFTSYW MHWVRQAPGQRLEWIGEIDPSESNTNYNQKFKGR VTLTVDISASTAYMELSSLRSEDVAVYYCARGGYD GWDYAIDYWGQGTLVTVSS
2	HC CDR1 (aminoácido)	SYWMH
3	HC CDR2 (aminoácido)	EIDPSESNTNYNQKFKG
4	HC CDR3 (aminoácido)	GGYDGWDYAIDY
5	Região variável de cadeia leve (LC) (aminoácido)	DVVMTQSPSLPVTGPGEPAISCRSSQSLAKSYGN TYLSWYLQKPGQSPQLLIYGISNRFSGVDPDRFSGS GSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCLQGTHQPYTFGQ GTKVEIK
6	LC CDR1 (aminoácido)	RSSQSLAKSYGNTYLS
7	LC CDR2 (aminoácido)	GISNRFS
8	LC CDR3 (aminoácido)	LQGTHQPYT
9	Sequência de aminoácidos de cadeia pesada	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKGSGYTFTSYW MHWVRQAPGQRLEWIGEIDPSESNTNYNQKFKGR VTLTVDISASTAYMELSSLRSEDVAVYYCARGGYD GWDYAIDYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSS

SEQ ID NO:	DESCRIÇÃO	SEQUÊNCIA
		KSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSG VHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNV NHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAELAG APSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDP EVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSV LTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKG QPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSD IAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSGDSFFLYSKLT VDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSP GK
10	Sequência de aminoácidos de cadeia leve	DVVMTQSPLSLPVTPGEPASISCRSSQSLAKSYGN TYLSWYLQKPGQSPQLLIYGISNRFSGVPDRFSGS GSGTDFTLKISRVEAEDVGVVYCLQGTHQPYTFGQ GTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLL NNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSK DSTYLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSP VTKSFNRGEC

REIVINDICAÇÕES

1. Método de tratamento da ileíte do reservatório ("pouchitis") crônica em um sujeito humano, sendo o referido método **caracterizado** pelo fato de que compreende a seleção de um sujeito humano com ileíte do reservatório crônica e administração de uma dose terapeuticamente eficaz de um anticorpo anti- $\alpha 4\beta 7$, ou de seu fragmento de ligação a antígeno, ao sujeito, de modo que a ileíte do reservatório crônica seja tratada, em que o anticorpo anti- $\alpha 4\beta 7$, ou seu fragmento de ligação a antígeno, compreende uma região variável de cadeia pesada compreendendo um domínio CDR3 conforme demonstrado na SEQ ID NO: 4, um domínio CDR2 conforme demonstrado na SEQ ID NO: 3, e um domínio CDR1 conforme demonstrado na SEQ ID NO: 2; e compreende uma região variável de cadeia leve compreendendo um domínio CDR3 conforme demonstrado na SEQ ID NO: 8, um domínio CDR2 conforme demonstrado na SEQ ID NO: 7, e um domínio CDR1 conforme demonstrado na SEQ ID NO: 6, e em que o sujeito humano tinha um sub-escore endoscópico do Índice de Atividade da Doença Ileíte do Reservatório (PDAI) de 6 no momento da seleção e/ou nunca tinha sido exposto ao $TNF\alpha$ no momento da seleção.

2. Método, de acordo com a reivindicação 1, **caracterizado** pelo fato de que a dose terapeuticamente eficaz é selecionada do grupo consistindo em 108 mg, 300 mg e 600 mg.

3. Método de tratamento da ileíte do reservatório crônica em um sujeito humano, sendo o referido método **caracterizado** pelo fato de que compreende seleção de um sujeito humano que tenha ileíte do reservatório crônica; e administração, ao sujeito humano, de uma dose inicial de 300 mg ou 600 mg de um anticorpo anti- $\alpha 4\beta 7$, ou de seu fragmento de ligação a antígeno, seguido por uma dose subsequente de 300 mg ou 600 mg do anticorpo anti- $\alpha 4\beta 7$, ou seu fragmento de ligação a antígeno, pelo menos a cada duas semanas depois, de modo que a ileíte do reservatório crônica seja tratada no sujeito,

em que o anticorpo anti- $\alpha 4\beta 7$, ou seu fragmento de ligação a antígeno, compreende uma região variável de cadeia pesada compreendendo um domínio CDR3 conforme demonstrado na SEQ ID NO: 4, um domínio CDR2 conforme demonstrado na SEQ ID NO: 3 e um domínio CDR1 conforme demonstrado na SEQ ID NO: 2; e compreende uma região variável de cadeia leve compreendendo um

domínio CDR3 conforme demonstrado na SEQ ID NO: 8, um domínio CDR2 conforme demonstrado na SEQ ID NO: 7 e um domínio CDR1 conforme demonstrado na SEQ ID NO: 6.

4. Método de tratamento da ileíte do reservatório crônica em um sujeito humano, sendo o referido método **caracterizado** pelo fato de que compreende seleção de um sujeito humano que tenha ileíte do reservatório crônica; administração de uma dose inicial de 300 mg de um anticorpo anti- $\alpha 4\beta 7$, ou de seu fragmento de ligação a antígeno, ao sujeito humano:

administração de uma segunda dose de 300 mg do anticorpo anti- $\alpha 4\beta 7$, ou de seu fragmento de ligação a antígeno, cerca de duas semanas após a dose inicial;

administração de uma terceira dose de 300 mg do anticorpo anti- $\alpha 4\beta 7$, ou de seu fragmento de ligação a antígeno, cerca de seis semanas após a dose inicial;

e

administração de uma dose de 300 mg do anticorpo anti- $\alpha 4\beta 7$, ou de seu fragmento de ligação a antígeno, a cada quatro ou oito semanas após a terceira dose,

em que o anticorpo anti- $\alpha 4\beta 7$, ou seu fragmento de ligação a antígeno, compreende uma região variável de cadeia pesada compreendendo um domínio CDR3 conforme demonstrado na SEQ ID NO: 4, um domínio CDR2 conforme demonstrado na SEQ ID NO: 3 e um domínio CDR1 conforme demonstrado na SEQ ID NO: 2; e compreende uma região variável de cadeia leve compreendendo um domínio CDR3 conforme demonstrado na SEQ ID NO: 8, um domínio CDR2 conforme demonstrado na SEQ ID NO: 7 e um domínio CDR1 conforme demonstrado na SEQ ID NO: 6.

5. Método de tratamento da ileíte do reservatório crônica em um sujeito humano, sendo o referido método **caracterizado** pelo fato de que compreende seleção de um sujeito humano que tenha ileíte do reservatório crônica; administração de uma dose inicial de 600 mg de um anticorpo anti- $\alpha 4\beta 7$, ou de seu fragmento de ligação a antígeno, ao sujeito humano:

administração de uma segunda dose de 600 mg do anticorpo anti- $\alpha 4\beta 7$, ou de seu fragmento de ligação a antígeno, cerca de duas semanas após a dose inicial;

administração de uma terceira dose de 600 mg do anticorpo anti- $\alpha 4\beta 7$, ou de seu fragmento de ligação a antígeno, cerca de seis semanas após a dose inicial;

e

administração de uma dose de 600 mg do anticorpo anti- $\alpha 4\beta 7$, ou de seu fragmento de ligação a antígeno, a cada quatro ou oito semanas após a terceira dose,

em que o anticorpo anti- $\alpha 4\beta 7$, ou seu fragmento de ligação a antígeno, compreende uma região variável de cadeia pesada compreendendo um domínio CDR3 conforme demonstrado na SEQ ID NO: 4, um domínio CDR2 conforme demonstrado na SEQ ID NO: 3 e um domínio CDR1 conforme demonstrado na SEQ ID NO: 2; e compreende uma região variável de cadeia leve compreendendo um domínio CDR3 conforme demonstrado na SEQ ID NO: 8, um domínio CDR2 conforme demonstrado na SEQ ID NO: 7 e um domínio CDR1 conforme demonstrado na SEQ ID NO: 6.

6. Método de tratamento da ileíte do reservatório crônica em um sujeito humano, sendo o referido método **caracterizado** pelo fato de que compreende

seleção de um sujeito humano que tenha ileíte do reservatório crônica;

administração de uma dose inicial de 300 ou 600 mg de um anticorpo anti- $\alpha 4\beta 7$, ou de seu fragmento de ligação a antígeno, ao sujeito humano:

administração de uma segunda dose de 300 ou 600 mg do anticorpo anti- $\alpha 4\beta 7$, ou de seu fragmento de ligação a antígeno, cerca de duas semanas após a dose inicial;

administração de uma terceira dose de 300 ou 600 mg do anticorpo anti- $\alpha 4\beta 7$, ou de seu fragmento de ligação a antígeno, cerca de seis semanas após a dose inicial; e

administração por via subcutânea de uma dose de 108 mg do anticorpo anti- $\alpha 4\beta 7$, ou de seu fragmento de ligação a antígeno, a cada uma ou duas semanas após a terceira dose,

em que o anticorpo anti- $\alpha 4\beta 7$, ou seu fragmento de ligação a antígeno, compreende uma região variável de cadeia pesada compreendendo um domínio CDR3 conforme demonstrado na SEQ ID NO: 4, um domínio CDR2 conforme demonstrado na SEQ ID NO: 3 e um domínio CDR1 conforme demonstrado na SEQ ID NO: 2; e compreende uma região variável de cadeia leve compreendendo um domínio CDR3 conforme demonstrado na SEQ ID NO: 8, um domínio CDR2 conforme demonstrado na SEQ ID NO: 7 e um domínio CDR1 conforme

demonstrado na SEQ ID NO: 6.

7. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 6, **caracterizado** pelo fato de que o anticorpo anti- $\alpha 4\beta 7$, ou seu fragmento de ligação a antígeno, compreende uma região variável de cadeia pesada, conforme demonstrado na SEQ ID NO: 1 e uma região variável da cadeia leve, conforme demonstrado na SEQ ID NO: 5.

8. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 6, **caracterizado** pelo fato de que o anticorpo anti- $\alpha 4\beta 7$ é um anticorpo IgG.

9. Método, de acordo com a reivindicação 8, **caracterizado** pelo fato de que o anticorpo IgG é um isotipo IgG1 ou IgG4.

10. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 6, **caracterizado** pelo fato de que o anticorpo anti- $\alpha 4\beta 7$, ou seu fragmento de ligação a antígeno, é humanizado.

11. Método de tratamento da ileíte do reservatório crônica em um sujeito humano, sendo o referido método **caracterizado** pelo fato de que compreende a seleção de um sujeito com ileíte do reservatório crônica e a administração de uma dose terapêuticamente eficaz de um anticorpo anti- $\alpha 4\beta 7$ ao sujeito, de modo que a ileíte do reservatório crônica seja tratada, em que o anticorpo anti- $\alpha 4\beta 7$ é vedolizumabe, em que o sujeito humano tem um sub-escore endoscópico de PDAI de mais de 5 no momento da seleção e/ou o sujeito humano nunca tinha sido exposto ao $TNF\alpha$ no momento da seleção.

12. Método, de acordo com a reivindicação 11, **caracterizado** pelo fato de que a dose terapêuticamente eficaz de vedolizumabe é selecionada do grupo consistindo em 108 mg, 300 mg e 600 mg.

13. Método de tratamento da ileíte do reservatório crônica em um sujeito humano, sendo o referido método **caracterizado** pelo fato de que compreende seleção de um sujeito humano que tenha ileíte do reservatório crônica; e administração, ao sujeito humano, de uma dose inicial de 300 mg ou 600 mg de um anticorpo anti- $\alpha 4\beta 7$ seguido de uma dose subsequente de 300 mg ou 600 mg do anticorpo anti- $\alpha 4\beta 7$ pelo menos a cada duas semanas depois, de modo que a ileíte do reservatório crônica seja tratada no sujeito, em que o anticorpo anti- $\alpha 4\beta 7$ é o vedolizumabe.

14. Método de tratamento da ileíte do reservatório crônica em um sujeito

humano, sendo o referido método **caracterizado** pelo fato de que compreende seleção de um sujeito humano que tenha ileíte do reservatório crônica; administração de uma dose inicial de 300 mg ou 600 mg de um anticorpo anti- $\alpha 4\beta 7$ ao sujeito humano:

administração de uma segunda dose de 300 mg ou 600 mg do anticorpo anti- $\alpha 4\beta 7$ cerca de duas semanas após a dose inicial;

administração de uma terceira dose de 300 mg ou 600 mg do anticorpo anti- $\alpha 4\beta 7$ cerca de seis semanas após a dose inicial; e

administração de uma ou mais doses subsequentes de 300 mg ou 600 mg do anticorpo anti- $\alpha 4\beta 7$ a cada oito semanas após a terceira dose,

em que o anticorpo anti- $\alpha 4\beta 7$ é o vedolizumabe.

15. Método, de acordo com a reivindicação 3 ou 13, **caracterizado** pelo fato de que a dose inicial é de 300 mg e a dose subsequente é de 600 mg e é administrada a cada quatro semanas ou a cada oito semanas após a dose inicial.

16. Método, de acordo com a reivindicação 3 ou 13, **caracterizado** pelo fato de que a dose inicial é de 600 mg e a dose subsequente é de 600 mg e é administrada a cada quatro semanas ou a cada oito semanas após a dose inicial.

17. Método, de acordo com a reivindicação 3 ou 13, **caracterizado** pelo fato de que a dose inicial é de 300 mg e a dose subsequente é de 300 mg e é administrada a cada quatro semanas após a dose inicial.

18. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1, 3, 4, 5, 6, 11, 13 ou 14, **caracterizado** pelo fato de que compreende ainda a administração de um antibiótico ao sujeito humano.

19. Método, de acordo com a reivindicação 18, **caracterizado** pelo fato de que o antibiótico é descontinuado por 4 semanas após a administração inicial do anticorpo anti- $\alpha 4\beta 7$, ou seu fragmento de ligação a antígeno.

20. Método, de acordo com a reivindicação 18, **caracterizado** pelo fato de que o antibiótico é a ciprofloxacina.

21. Método, de acordo com a reivindicação 18, **caracterizado** pelo fato de que o antibiótico é administrado diariamente.

22. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1, 3, 4, 5, 6, 11, 13 ou 14, **caracterizado** pelo fato de que o sujeito humano recebeu terapia com antibiótico em baixa dose contínua a longo prazo ou antibiótico com pulso

frequente, antes da seleção.

23. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1, 3, 4, 5, 6, 11, 13 ou 14, **caracterizado** pelo fato de que o sujeito humano tinha uma anastomose anal da bolsa ileal (IPAA) pelo menos um ano antes da seleção.

24. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1, 3, 4, 5, 6, 11, 13 ou 14, **caracterizado** pelo fato de que o sujeito humano tem colite ulcerativa (UC) ou doença de Crohn.

25. Método, de acordo com a reivindicação 24, **caracterizado** pelo fato de que a colite ulcerativa é UC de moderada a grave.

26. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1, 3, 4, 5, 6, 11, 13 ou 14, **caracterizado** pelo fato de que o sujeito humano atinge a remissão da ileíte do reservatório.

27. Método, de acordo com a reivindicação 26, **caracterizado** pelo fato de que o sujeito humano atinge a remissão em cerca de 14 semanas após a dose inicial do anticorpo anti- $\alpha 4\beta 7$ ou vedolizumabe.

28. Método, de acordo com a reivindicação 26, **caracterizado** pelo fato de que a remissão é definida como ileíte do reservatório com um Índice de Atividade da Doença Ileíte do Reservatório modificado (mPDAI) < 5 e uma redução no escore do mPDAI geral de ≥ 2 a partir da avaliação inicial.

29. Método, de acordo com a reivindicação 26, **caracterizado** pelo fato de que a remissão é mantida por pelo menos 34 semanas após a dose inicial do anticorpo anti- $\alpha 4\beta 7$, ou seu fragmento.

39. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1, 3, 4, 5, 6, 11, 13 ou 14, **caracterizado** pelo fato de que o sujeito humano atinge pelo menos um dos seguintes:

remissão sintomática da ileíte do reservatório,

uma alteração no escore endoscópico do PDAI nas semanas 14 e 34 em comparação com a avaliação inicial,

uma alteração no Escore de Achados Histológicos do PDAI nas semanas 14 e 34 em comparação à avaliação inicial, uma alteração no Escore do PDAI nas semanas 14 e 34 em comparação à avaliação inicial,

uma alteração no Escore total e no Escore de Sub-escala do Questionário da Doença Inflamatória Intestinal (IBDQ) nas semanas 14, 22 e 34 em comparação

à avaliação inicial, ou

uma alteração na Qualidade de Vida Global de Cleveland (CGQL) de 3 Itens nas semanas 14, 22 e 34 em comparação à avaliação inicial.

31. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1, 3, 4, 5, 6, 11, 13 ou 14, **caracterizado** pelo fato de que o anticorpo anti- $\alpha 4\beta 7$, ou seu fragmento, é administrado ao sujeito humano por via intravenosa.

32. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1, 3, 4, 5, 6, 11, 13 ou 14, **caracterizado** pelo fato de que o anticorpo anti- $\alpha 4\beta 7$, ou seu fragmento, é administrado ao sujeito humano por via subcutânea.

RESUMO
MÉTODOS PARA O TRATAMENTO DA ILEÍTE DO RESERVATÓRIO
CRÔNICA

A invenção fornece métodos para o tratamento da ileíte do reservatório ("pouchitis") crônica compreendendo a administração de um anticorpo anti- $\alpha 4\beta 7$, por exemplo, vedolizumabe, a um sujeito humano em necessidade.

Este anexo apresenta o código de controle da listagem de sequências biológicas.

Código de Controle

Campo 1



Campo 2



Outras Informações:

- Nome do Arquivo: 201901645-seq-000001_Portuguese.txt
- Data de Geração do Código: 24/01/2020
- Hora de Geração do Código: 18:01:43
- Código de Controle:
 - Campo 1: 51B4FC9449350CEB
 - Campo 2: C8A91600EA29373F