



República Federativa do Brasil  
Ministério do Desenvolvimento, Indústria  
e do Comércio Exterior  
Instituto Nacional da Propriedade Industrial

**(21) PI 0717099-8 A2**



\* B R P I 0 7 1 7 0 9 9 A 2 \*

(62) Data de Depósito do Pedido Original:  
PI0621691 - 19/12/2006

(22) Data de Depósito: 20/09/2007

**(43) Data da Publicação: 15/10/2013**  
**(RPI 2232)**

**(51) Int.Cl.:**

**A61K 49/00**

**A61P 35/02**

**A61K 31/00**

**A61K 31/506**

**(54) Título:** MÉTODO DE OTIMIZAÇÃO DO TRATAMENTO DE LEUCEMIA FILADÉLFIA-POSITIVA COM INIBIDORES DE ABL TIROSINA QUINASE

**(30) Prioridade Unionista:** 22/09/2006 US 60/826,622, 05/10/2006 US 60/828,278, 05/10/2006 US 60/828,278, 22/09/2006 US 60/826,622

**(73) Titular(es):** Novartis AG

**(72) Inventor(es):** Francois-Xavier Mahon, Insa Gathmann, Mathieu Molimard, Stéphane Picard, Yanfeng Wang

**(74) Procurador(es):** Dannemann, Siemsen, Bigler & Ipanema Moreira

**(86) Pedido Internacional:** PCT US2007078978 de 20/09/2007

**(87) Publicação Internacional:** WO 2008/036792de 27/03/2008

**(57) Resumo:** MÉTODO E APARELHO PARA TRANSMITIR DADOS. Uma implementação fornece um transmissor que separa porções seqüenciais de dados em um primeiro conjunto de dados por intervalos de tempo permitindo um modo de economia de energia (1005). O transmissor transmite as porções seqüenciais de dados separadas por respectivos intervalos de tempo tendo comprimentos configurados para permitir um receptor entrar e sair de um modo de economia de energia entre as porções de dados de recepção seqüencialmente transmitidas do primeiro conjunto de dados (1010). O transmissor separa as porções seqüenciais de dados em um segundo conjunto por intervalos de tempo que não são de comprimento suficiente para permitir um receptor entrar e sair de um modo de economia de energia durante os intervalos de tempo (1015). O segundo conjunto de dados é depois transmitido (1020).

Relatório Descritivo da Patente de Invenção para "**MÉTODO DE OTIMIZAÇÃO DO TRATAMENTO DE LEUCEMIA FILADÉLFIA-POSITIVA COM INIBIDORES DE ABL TIROSINA QUINASE**".

5 A presente invenção refere-se a um método de tratamento de leucemia Filadélfia-positiva (leucemia Ph+) em uma população de pacientes humanos. Em um aspecto particular, a presente invenção refere-se a um método de tratamento de leucemia mielóide crônica (CML) em uma população de pacientes humanos.

10 Na CML, uma translocação cromossômica reciprocamente balanceada em células-tronco hematopoiéticas (HSCs) produz o gene híbrido BCR-ABL. Este codifica a proteína de fusão oncogênica Bcr-Abl. Enquanto ABL codifica uma proteína tirosina quinase rigidamente regulada, que desempenha um papel fundamental na regulação da proliferação celular, aderência e apoptose, o gene de fusão BCR-ABL codifica uma quinase constitutivamente ativada, que transforma HSCs para produzir um fenótipo que exibe proliferação clonal desregulada, reduzida capacidade de aderir ao estroma da medula óssea e uma resposta apoptótica reduzida a estímulos mutagênicos, o que permite que acumule transformações progressivamente mais malignas. Os granulócitos resultantes são incapazes de desenvolver-se em  
15 linfócitos maduros e são liberados na circulação, levando a uma deficiência de células maduras e maior suscetibilidade a infecções. Foram descritos inibidores competitivos com ATP de Bcr-Abl que impedem que a quinase ative vias mitogênicas e anti-apoptóticas (por exemplo, P-3 quinase e STAT5), levando à morte de células com o fenótipo BCR-ABL e, dessa forma, proporcionando uma terapia mais eficaz contra CML.  
20

25 Em maio de 2001, o sal mesilato de N-{5-[4-(4-metil-piperazino-metil)-benzoilamido]-2-metilfenil}-4-(3-piridil)-2-pirimidina-amina (mesilato de Imatinib, STI571, Glivec®) foi aprovado pelo FDA para o tratamento de CML em pacientes que tenham sido incapazes de beneficiar-se da terapia com IFN-alfa. Já em junho de 2000, os primeiros pacientes com CML foram arrolados no Estudo Randomizado Internacional de Interferon e STI571 (IRIS). Esse ambicioso ensaio de fase 3 foi único tanto em tamanho, quanto em  
30

escopo. Os investigadores do IRIS recrutaram mais de 1.000 pacientes em 16 países para conduzir uma comparação cabeça a cabeça entre Glivec e interferon-alfa (S.G. O'Brien, F. Guilhot, R.A. Larson, et al, N. Engl. J. Med. 2003, 348: 994-1004). Imatinib a uma dose de 400 mg ao dia mostrou eficácia superior a IFN+Ara-C para pacientes recém diagnosticados com CML em fase crônica (CML-CP). Recentemente, dados de acompanhamento de IRIS de cinco anos indicaram uma taxa cumulativa estimada de resposta citogenética completa (CCR) de 87% entre pacientes que receberam imatinib de primeira linha e uma sobrevivência global de 89% (Druker BJ, Guilhot F, O'Brien SG, et al em nome dos Investigadores do IRIS. Five-Year Follow-up of Imatinib Therapy for Newly Diagnosed Myeloid Leukemia in Chronic-Phase Shows Sustained Responses and High Overall Survival. New Eng J Med 2006; 355:2408-17). Notavelmente, nenhum paciente que atingiu a CCR e uma resposta molecular maior (MMR) até 18 meses após o início da terapia progrediu para a fase acelerada ou blástica em 60 meses.

Ainda assim, respostas variáveis ao mesilato de Imatinib no tratamento de CML crônica são incompletamente entendidas. Estudos anteriores focalizaram nos mecanismos celulares de resistência a Imatinib. Embora a monitorização farmacocinética seja amplamente usada em diferentes especialidades médicas, como neurologia, cardiologia e psiquiatria, raramente foi aplicado na prática da oncologia clínica. Estudos farmacocinéticos em pacientes com CML que foram tratados com mesilato de Imatinib mostraram que as concentrações plasmáticas de vale de Imatinib estão correlacionadas com a dose de mesilato de Imatinib, ao passo que o peso corporal ou superfície corporal são de pequena importância. Peng et al. determinaram as concentrações plasmáticas de vale de Imatinib e ajustaram o regime de Imatinib de acordo com parâmetros de concentração plasmática (Peng B., Hayes M., Resta, D. et al, J. Clin. Oncol. 2004, 22, 935-942). Mahon et al. (Blood. 106(11, Part 1). Nov. 16 2005. 565A) mediram a concentração sanguínea de Imatinib no suporte do regime de tratamento.

A presente invenção refere-se a um método para minimizar ou evitar as questões de tolerabilidade, falta de eficácia e o risco de relapso em

pacientes humanos com CML que sejam tratados com um inibidor da Bcr-Abl tirosina quinase. Com base na análise de um estudo conduzido na Universidade de Bordeaux e nos dados do estudo IRIS correlacionando dados farmacocinéticos com a resposta citogenética e molecular em pacientes recém diagnosticados com CML na fase crônica (CML-CP), descobriu-se agora surpreendentemente que o tratamento de CML usando um inibidor de Bcr-Abl tirosina quinase pode ser otimizado por ajuste da dose do inibidor de Bcr-Abl tirosina quinase aplicada a um paciente individual de maneira que se atinja um nível plasmático mínimo de vale específico ( $C_{min}$ ) em cada paciente único. Um ajuste individual para cada paciente é requerido em vista da alta intervariabilidade nos pacientes dos valores de  $C_{min}$  com a administração da mesma dose do inibidor de Bcr-Abl tirosina quinase a cada paciente no estudo IRIS. A presente invenção descreve pela primeira vez um cronograma de tratamento individualizado para pacientes únicos com CML com base em um limiar inferior de  $C_{min}$ , que se demonstrou estar correlacionado com uma maior chance de sobrevivência.

A CML pertence ao grupo da leucemia Ph+. Os resultados obtidos com a população de pacientes com CML aqui descritos podem ser diretamente transferidos para o grupo inteiro de leucemias Ph+. A razão para isso é que o aspecto característico de leucemias Ph+ é a existência do cromossomo Filadélfia que causa a proteína de fusão Bcr-Abl. Esta proteína é o alvo de todos os inibidores de Bcr-Abl.

A abreviação "Ph+ ALL", conforme aqui usada, designa leucemia linfoblástica aguda cromossomo Filadélfia positiva.

O termo "resposta molecular maior (MMR)", conforme aqui usado, significa uma redução de 3 logaritmos em transcritos de *BCR-ABL*, quantificada a partir de sangue periférico usando-se reação em cadeia de polimerase com transcriptase reversa quantitativa em tempo real, de preferência após 12 meses de terapia, por exemplo, 12 meses de terapia com mesilato de Imatinib.

O termo "resposta citogênica completa (CCR)", conforme aqui usado, significa 0% de metafases cromossomo Filadélfia positivas entre pelo

menos 20 ou 25 células em metafase no aspirado de medula óssea (Colombat M, Fort MP, Chollet C, et al. Molecular remission in chronic myeloid leukemia patients with sustained complete cytogenetic remission after imatinib mesylate treatment. *Haematologica* 2006;91:162-8.).

5 O termo "método de tratamento", conforme aqui usado, também refere-se a um método de prevenção das doenças aqui mencionadas, isto é, a administração profilática de uma composição farmacêutica compreendendo um inibidor de Bcr-Abl tirosina quinase a pacientes saudáveis para prevenir o desenvolvimento das doenças aqui mencionadas.

10 Os termos "ajuste da dose" e "a dose de ... é ajustada", conforme aqui usados, designam, de preferência, que a dose mencionada é aumentada ou diminuída. Em um sentido mais amplo da invenção, os termos "ajuste da dose" e a "dose de ... é ajustada" engloba uma situação em que a dose permanece inalterada.

15 O termo "inibidor da Bcr-Abl tirosina quinase", conforme aqui usado, refere-se a compostos orgânicos que mostrem inibição de c-Abl ou Bcr-Abl de lisados de células transfectadas com um valor de IC50 abaixo de 0,1  $\mu$ M em ensaios de quinase *in vitro* realizados com imunoprecipitados em um ensaio conforme descrito por B.J. Druker et al in *Nat. Med.* 1996, 2, 561-  
20 566.

Portanto, em um sentido mais amplo, a presente invenção refere-se a um método de tratamento de leucemia Ph+, como CML ou Ph+ ALL, em uma população de pacientes humanos compreendendo as etapas de:

25 (a) administração de uma quantidade fixa predeterminada de um inibidor de Bcr-Abl tirosina quinase ou seu sal farmacêuticamente aceitável a pacientes humanos que sofram de uma leucemia Ph+,

(b) coleta de pelo menos uma amostra de sangue dos ditos pacientes,

30 (c) determinação do nível plasmático de vale (Cmin) do inibidor de Bcr-Abl tirosina quinase ou de seu metabolito, assim como das taxas de MMR,

(d) avaliação do potencial discriminatório de concentrações

plasmáticas de vale para MMR e identificação de um limiar de Cmin para sensibilidade e especificidade ótimas, por exemplo, por análise de curva de Característica Operacional Receptora (ROC), e

5 (e) ajuste da dose do inibidor da Bcr-Abl tirosina quinase ou seu sal farmacologicamente aceitável aplicada aos pacientes individuais da dita população de pacientes e, opcionalmente, pacientes futuros que sofram de uma leucemia Ph+, de maneira que se atinja uma Cmin em cada paciente único igual a ou maior que o limiar de Cmin obtido na etapa (d).

10 Mais especificamente, a presente invenção refere-se a um método de tratamento de CML em uma população de pacientes humanos compreendendo as etapas de:

(a) administração de uma quantidade fixa predeterminada de um inibidor de Bcr-Abl tirosina quinase ou seu sal farmacologicamente aceitável a pacientes humanos com CML necessitados,

15 (b) coleta de pelo menos uma amostra de sangue dos ditos pacientes,

(c) determinação da Cmin do inibidor de Bcr-Abl tirosina quinase ou de seu metabolito, assim como das taxas de MMR,

20 (d) avaliação do potencial discriminatório de concentrações plasmáticas de vale para MMR e identificação de um limiar de Cmin para sensibilidade e especificidade ótimas, por exemplo, por análise de curva ROC, e

25 (e) ajuste da dose do inibidor da Bcr-Abl tirosina quinase ou seu sal farmacologicamente aceitável aplicada aos pacientes individuais da dita população de pacientes e, opcionalmente pacientes futuros de CML, de maneira que se atinja uma Cmin em cada paciente único igual a ou maior que o limiar de Cmin obtido na etapa (d).

30 Pela metodologia acima descrita, descobriu-se que o limiar de Cmin para o inibidor de Bcr-Abl tirosina quinase Imatinib deve ser de cerca de 800 ng/mL, mais preferivelmente de cerca de 1.000 ng/mL. O limite superior do nível plasmático corresponde ao nível logo abaixo do nível sanguíneo que causa toxicidades limitadoras de dose (DLT) em um paciente individual.

Tipicamente, a faixa superior observada é de cerca de 3.500 ng/mL, às vezes de cerca de 3.000 ng/mL.

Portanto, em ainda outro aspecto, a presente invenção refere-se a um método de tratamento de uma leucemia Ph+, particularmente CML ou Ph+ ALL, em um paciente humano compreendendo as etapas de:

- (a) administração de uma quantidade fixa predeterminada de Imatinib ou seu sal farmacologicamente aceitável, por exemplo, uma dose oral diária de 400 mg ou 800 mg do sal mono-mesilato de Imatinib, ao paciente humano que sofra de uma leucemia Ph+,
- (b) coleta de pelo menos uma amostra de sangue do dito paciente, por exemplo, nos primeiros 12 meses de tratamento,
- (c) determinação da C<sub>min</sub> de Imatinib, e
- (d) ajuste da dose de Imatinib ou seu sal farmacologicamente aceitável de maneira que uma C<sub>min</sub> de pelo menos 800 ng/mL, particularmente entre cerca de 800 e cerca de 3.500 ng/mL, de preferência uma C<sub>min</sub> entre 1.000 e cerca de 3.000 ng/mL, de Imatinib seja atingida no dito paciente.

Em um sentido mais amplo, a presente invenção descreve um método de tratamento de uma leucemia Ph+, particularmente CML ou Ph+ ALL, em um paciente humano, em que a dose de Imatinib ou seu sal farmacologicamente aceitável é ajustada de maneira que uma C<sub>min</sub> de pelo menos 800 ng/mL, particularmente entre cerca de 800 e cerca de 3.500 ng/mL, de preferência uma C<sub>min</sub> entre 1.000 e cerca de 3.000 ng/mL, de Imatinib seja mantida no dito paciente.

Mais especificamente, a presente invenção refere-se a um método de tratamento de CML em um paciente humano compreendendo as etapas de:

- (a) administração de uma quantidade fixa predeterminada de Imatinib ou seu sal farmacologicamente aceitável ao paciente humano com CML necessitado,
- (b) coleta de pelo menos uma amostra de sangue do dito paciente, por exemplo, nos primeiros 12 meses, particularmente nos primeiros 3 meses, mais particularmente nos primeiros 30 dias, de tratamento,

(c) determinação do nível plasmático de vale ( $C_{min}$ ) de Imatinib,

e

(d) ajuste da dose de Imatinib ou seu sal farmacologicamente aceitável de maneira que uma  $C_{min}$  de pelo menos 800 ng/mL, particularmente entre cerca de 800 e cerca de 3.500 ng/mL de Imatinib seja atingida no dito paciente.

Neste último método, a dose do sal farmacologicamente aceitável de Imatinib é ajustada de preferência de maneira que uma  $C_{min}$  entre cerca de 1.000 e cerca de 3.000 ng/mL de Imatinib seja atingida no dito paciente, mais preferivelmente uma  $C_{min}$  de cerca de 1.000 ng/mL.

Imatinib sofre metabolismo pelo sistema citocromo P450, CYP3A4 é a principal isoenzima responsável pelo metabolismo de imatinib, embora CYP1A2, CYP2D6, CYP2C9 e CYP2C19 também contribuam em pequena medida. Observa-se um importante metabolito, N-{5-[4-(piperazino-  
metil)-benzoilamido]-2-metilfenil}-4-(3-piridil)-2-pirimidina-amina (CGP74588), no sangue, que tem uma atividade biológica similar ao Imatinib e representa aproximadamente 20% do nível plasmático do fármaco de origem nos pacientes. Devido à variabilidade intrínseca da atividade da enzima CYP (Wilkinson GR, J Pharmacokinet Biopharm. 1996; 24:475-90), foi relatada uma alta variabilidade inter-pacientes na exposição a imatinib em pacientes com CML (Peng BM Hayes M, Resta D, et al. J Clin Oncol. 2004;22:935-42). Demonstrou-se que fármacos que inibem ou induzem a isozima CYP3A4 influenciam a farmacocinética do imatinib (Bolton AE, Peng B, Hubert M, et al. Cancer Chemother Pharmacol. 2004;53:102-106; Dutreix C, Peng B, Mehring G, et al. Cancer Chemother Pharmacol. 2004;54:290-294; Smith PF, Bullock JM, Booker BM, et al. Pharmacother. 2004;24(11):1508-1514; Frye RF, Fitzgerald SM, Lagattuta TF, Hruska MW, Egorin MJ. Clin Pharmacol Ther. 2004;76:323-329).

Portanto, em uma modalidade alternativa, a presente invenção descreve um método de tratamento de CML em um paciente humano compreendendo as etapas de:

(a) administração de uma quantidade fixa predeterminada de

Imatinib ou seu sal farmacologicamente aceitável ao paciente humano com CML necessitado,

(b) coleta de pelo menos uma amostra de sangue do dito paciente nos primeiros 12 meses, particularmente nos primeiros 3 meses, mais particularmente nos primeiros 30 dias de tratamento,

(c) determinação do valor de C<sub>min</sub> de N-{5-[4-(piperazino-metil)-benzoilamido]-2-metilfenil}-4-(3-piridil)-2-pirimidina-amina (CGP74588), e

(d) ajuste da dose de Imatinib ou seu sal farmacologicamente aceitável de maneira que um valor de C<sub>min</sub> de pelo menos 150, particularmente entre cerca de 150 e cerca de 800 ng/mL de N-{5-[4-(piperazino-metil)-benzoilamido]-2-metilfenil}-4-(3-piridil)-2-pirimidina-amina seja atingido no dito paciente.

Nesse último método, a dose do sal farmacologicamente aceitável de Imatinib é ajustada de maneira que uma C<sub>min</sub> entre cerca de 250 e cerca de 700 ng/mL de N-{5-[4-(piperazino-metil)-benzoilamido]-2-metilfenil}-4-(3-piridil)-2-pirimidina-amina seja atingida no dito paciente.

Além disso, a presente invenção refere-se ao uso de um inibidor de Bcr-Abl tirosina quinase ou seu sal farmacologicamente aceitável para a fabricação de um medicamento para o tratamento de uma leucemia Ph+, em que:

(a) uma quantidade fixa predeterminada do inibidor de Bcr-Abl tirosina quinase ou seu sal farmacologicamente aceitável é administrada a pacientes humanos que sofram de uma leucemia Ph+,

(b) pelo menos uma amostra de sangue é coletada dos ditos pacientes,

(c) o nível plasmático de vale (C<sub>min</sub>) do inibidor de Bcr-Abl tirosina quinase ou de seu metabolito, assim como das taxas de MMR é determinado,

(d) um potencial discriminatório de concentrações plasmáticas de vale para MMR e a identificação de um limiar de C<sub>min</sub> para sensibilidade e especificidade ótimas são avaliados, e

(e) a dose do inibidor da Bcr-Abl tirosina quinase ou seu sal far-

maceuticamente aceitável aplicada aos pacientes individuais da dita população de pacientes e, opcionalmente, futuros pacientes que sofram de uma leucemia Ph+ é ajustada de maneira que se atinja uma Cmin em cada paciente único igual a ou maior que o limiar de Cmin obtido na etapa (d). A leucemia Ph+ é, de preferência, CML ou Ph+ ALL. A pelo menos uma amostra de sangue é coletada nos primeiros 12 meses de tratamento, particularmente nos primeiros 3 meses, em particular dentro dos primeiros 30 dias de tratamento.

Além disso, a presente invenção refere-se ao uso de Imatinib ou seu sal farmaceuticamente aceitável para a fabricação de um medicamento para o tratamento de uma leucemia Ph+, em que:

(a) uma quantidade fixa predeterminada de Imatinib ou seu sal farmaceuticamente aceitável, por exemplo, uma dose oral diária de 400 mg ou 800 mg do sal mono-mesilato de Imatinib, é administrada ao paciente humano que sofra de uma leucemia Ph+,

(b) pelo menos uma amostra de sangue do dito paciente é coletada nos primeiros 12 meses, particularmente nos primeiros 3 meses, por exemplo, nos primeiros 30 dias, de tratamento,

(c) o nível plasmático de vale (Cmin) de Imatinib é determinado,

(d) a dose de Imatinib ou seu sal farmaceuticamente aceitável é ajustada de maneira que uma Cmin de pelo menos cerca de 800, particularmente entre cerca de 800 e cerca de 3.500, ng/mL de Imatinib, em particular entre cerca de 1.000 e cerca de 3.000 ng/mL de Imatinib, seja atingida no dito paciente. A leucemia Ph+ é Ph+ ALL cromossomo Filadélfia ou, de preferência, CML.

Em outro aspecto, a presente invenção refere-se ao uso de Imatinib ou seu sal farmaceuticamente aceitável para a fabricação de um medicamento para o tratamento de uma leucemia Ph+, em que:

(a) uma quantidade fixa predeterminada de Imatinib ou seu sal farmaceuticamente aceitável, por exemplo, uma dose oral diária de 400 mg ou 800 mg do sal mono-mesilato de Imatinib, é administrada ao paciente

humano que sofra de uma leucemia Ph+,

(b) pelo menos uma amostra de sangue do dito paciente é coletada nos primeiros 12 meses, particularmente nos primeiros 3 meses, por exemplo, nos primeiros 30 dias, de tratamento,

5 (c) o nível plasmático de vale (Cmin) of N-{5-[4-(piperazino-metil)-benzoilamido]-2-metilfenil}-4-(3-piridil)-2-pirimidina-amina é determinado, e

(d) a dose de Imatinib ou seu sal farmaceuticamente aceitável é ajustada de maneira que uma Cmin de pelo menos cerca de 150, particularmente entre cerca de 150 e cerca de 800, ng/mL, de preferência entre cerca de 250 e cerca de 700 ng/mL, de N-{5-[4-(piperazino-metil)-benzoilamido]-2-metilfenil}-4-(3-piridil)-2-pirimidina-amina seja atingida no dito paciente.

15 Em uma modalidade da presente invenção, a quantidade fixa predeterminada aqui mencionada na etapa (a) representa uma quantidade terapeuticamente eficaz.

Em toda a presente invenção, de preferência, o sal monomesilato de Imatinib é usado na etapa (a), por exemplo, em uma dose diária oral entre cerca de 200 e cerca de 800 mg, de preferência em uma dose diária de cerca de 400 mg.

20 Os métodos aqui descritos são particularmente benéficos para pacientes com CML com uma contagem Sokal Intermediária (ISS). Métodos para determinar ISS são bem conhecidos por aqueles versados na técnica.

Outro importante aspecto da presente invenção é o uso de Imatinib ou seu sal farmaceuticamente aceitável, particularmente mesilato de Imatinib, para a fabricação de um medicamento para o tratamento de uma leucemia Ph+, em que a dose do sal farmaceuticamente aceitável é ajustada de maneira que uma Cmin de pelo menos 800 ng/mL, por exemplo, cerca de 1.000 ng/mL, de Imatinib seja mantida no dito paciente.

#### Breve discussão das figuras

30 Figura 1: Análise de curva ROC. A análise de curva de característica operacional receptora (ROC) foi realizada para avaliar-se um potencial discriminatório de concentrações plasmáticas de vale de Imatinib para

MMR e para identificar um limiar plasmático de sensibilidade e especificidade ótimas. A área sob a curva ROC (AUC) foi de 0,775, com as melhores sensibilidade (76,5 por cento) e especificidade (70,6 por cento) a um limiar plasmático de 1.002 ng por mililitro. Esse limiar de 1.002 ng por mililitro estava significativamente associado à presença de MMR (razão de probabilidades ajustada, 7,83; 95 por cento de intervalo de confiança, 2,58 a 23,76;  $P < 0,001$ ).

Figura 2: Gráfico de caixa. MMR significa resposta molecular maior (redução de 3 log nos níveis de transcrito de BCR-ABL). O gráfico mostra a dispersão em torno da mediana, para pacientes com MMR (34 pacientes, mediana = 1.350,2 ng por mililitro) e aqueles sem (34 pacientes, mediana = 885,5 ng por mililitro). A linha através de cada caixa é a mediana. A borda inferior é o primeiro quartil, e a borda superior é o terceiro quartil. As barras de erro representam valores mínimo e máximo. A linha inferior mostra a concentração alvo de 493,6 ng por mililitro (1 micromol por litro) requerida para resultar em morte celular *BCR-ABL*-positiva *in vitro*. A linha superior mostra o limiar plasmático eficiente de 1.002 ng por mililitro para concentrações de vale de Imatinib no tratamento de CML.

A figura 3 mostra a variabilidade do nível de Cmin de Imatinib observado no estudo IRIS em pacientes que obtêm todos a mesma dose diária de 400 mg de mesilato de Imatinib.

A figura 4 mostra a distribuição dos níveis de vale de Imatinib a 400 mg ao dia no Dia 29 ( $n = 351$ ).

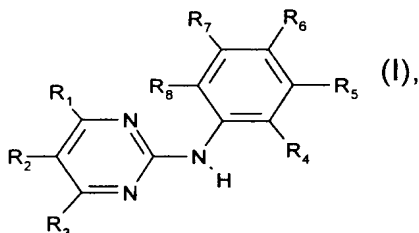
A figura 5 mostra o nível de vale de Imatinib por peso corporal (BW) ou área de superfície corporal (BSA).

A figura 6 mostra CCR ou MMR por nível de vale de imatinib (Dia 29).

A figura 7 mostra os níveis plasmáticos de vale correspondentes ao atingimento de CCR e não-CCR em pacientes com CML-CP. As paredes superior e inferior de cada caixa representam os 75° e 25° percentis. Os fios (barras de erro) acima e abaixo da caixa indicam os 90° e 10° percentis, e os pontos representam os 95° e 5° percentis.

A figura 8 representa a sobrevivência livre de eventos (EFS) agrupada com base nos quartis de nível de vale de Imatinib PK. O grupo Q1 é representado pela linha mais baixa, os grupos Q2-Q3 correspondem à linha no meio, e o grupo Q4 é representado pela linha mais alta.

5 Inibidores de Bcr-Abl tirosina quinase utilizáveis na presente invenção são, por exemplo, compostos de fórmula I,



em que:

$R_1$  é 4-pirazinila; 1-metil-1H-pirrolila; fenila amino- ou amino-  
 10 alquil inferior-substituída, em que o grupo amino em cada caso é livre, alquilado ou acilado; 1H-indolila ou 1H-imidazolila ligada em um átomo de carbono do anel de cinco elementos; ou piridila não-substituída ou alquil inferior-substituída ligada em um átomo de carbono do anel e não-substituída ou substituída no átomo de nitrogênio por oxigênio;

15  $R_2$  e  $R_3$  são, cada um independentemente entre si, hidrogênio ou alquila inferior;

um ou dois dos radicais  $R_4$ ,  $R_5$ ,  $R_6$ ,  $R_7$  e  $R_8$  são, cada um, nitro, alcóxi inferior flúor-substituído ou um radical de fórmula II:



em que:

20  $R_9$  é hidrogênio ou alquila inferior,

$X$  é oxo, tio, imino, N-alkil inferior-imino, hidroximino ou O-alkil inferior-hidroximino,

$Y$  é oxigênio ou o grupo NH,

$n$  é 0 ou 1, e

25  $R_{10}$  é um radical alifático com pelo menos 5 átomos de carbono, ou um radical aromático, aromático-alifático, cicloalifático, cicloalifático-alifático, heterocíclico ou heterocíclico-alifático,

e os radicais R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub>, R<sub>6</sub>, R<sub>7</sub> e R<sub>8</sub> restantes são, cada um independentemente dos outros, hidrogênio, alquila inferior que seja não-substituída ou substituída por amino livre ou alquilado, piperazinila, piperidinila, pirrolidinila ou por morfolinila, ou alcanóila inferior, trifluorometila, hidróxi livre, 5 eterificado ou esterificado, amino livre, alquilado ou acilado ou carbóxi livre ou esterificado,

ou de um sal desse composto com pelo menos um grupo formador de sal.

Os compostos de fórmula I são genérica e especificamente descritos no pedido de patente US 5.521.184, em particular nas reivindicações de compostos e nos produtos finais dos exemplos de trabalho, cuja matéria é aqui incorporada no presente pedido por referência. Na definição acima do composto de fórmula I, os radicais e símbolos têm os significados conforme fornecidos na US 5.521.184. De preferência, o composto de fórmula I é 4-(4-15 metilpiperazin-1-ilmetil)-N-[4-metil-3-(4-(piridin-3-il)pirimidin-2-ilamino)fenil]-benzamida (Imatinib). Imatinib também pode ser preparada de acordo com os processos descritos no WO03/066613.

Para fins da presente invenção, Imatinib é, de preferência, aplicado na forma de seu sal mono-mesilato. Mono-mesilato de Imatinib 20 pode ser preparado de acordo com os processos apresentados na US 6.894.051, cuja matéria é aqui incorporada no presente pedido por referência. Também estão compreendidos os correspondentes polimorfos, por exemplo, modificações cristalinas, que são ali expostos.

Na etapa (a) do método acima descrito, em particular uma dose 25 diária entre cerca de 200 e cerca de 800 mg, por exemplo, 400 mg, do sal mono-mesilato de Imatinib é administrada por via oral. Mono-mesilato de Imatinib pode ser administrado nas formas de dosagem descritas em US 5.521.184, US 6.894.051, US 2005-0267125 ou WO2006/121941.

Inibidores da Bcr-Abl tirosina quinase adequados adicionais que 30 são úteis para a presente invenção são apresentados em US 2006-0142577, WO2004/005281, WO2005/123719, WO2006/034833 e WO2000/62778. Este último pedido de patente descreve o Dasatanib (BMS 354825). Em uma

modalidade da presente invenção, Dasatanib é usado como o inibidor de Bcr-Abl tirosina quinase nos métodos aqui descritos.

5 A coleta de uma amostra de sangue de pacientes com CML requerida na etapa (b) dos métodos aqui descritos pode ser realizada por procedimentos padronizados no estado da técnica. Um procedimento adequado para a determinação do nível plasmático de vale Cmin de Imatinib e N-{5-[4-(piperazino-metil)-benzoilamido]-2-metilfenil}-4-(3-piridil)-2-pirimidina-amina foi descrito por R. Bakhtiar R et al., em J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci. 2002 Mar 5;768(2):325-40.

#### 10 Exemplos

Os exemplos a seguir são ilustrativos, mas não servem para limitar o escopo da invenção aqui descrita. Os exemplos pretendem apenas sugerir um método de prática da presente invenção. As quantidades de ingredientes, representadas pela porcentagem em peso da composição farmacêutica, usadas em cada exemplo são apresentadas abaixo.

15 Exemplo 1 – Projeto do Estudo, Análise Estatística e Resultados Estudo Bordeaux

#### Pacientes

20 Os pacientes incluídos no estudo estavam com CML de fase crônica ou fase acelerada. Foram acompanhados no Departamento de Hematologia e Doenças Sanguíneas do Centro Hospitalar de Bordeaux (CHU de Bordeaux) e no Instituto Bergonié, Centro Regional de Câncer. Todos os pacientes foram tratados por via oral com mesilato de Imatinib em dose padrão (isto é, 400 mg ou 600 mg uma vez ao dia para pacientes com CML de fase crônica ou de fase acelerada, respectivamente) durante pelo menos 12 meses. Na população de estudo, as coletas de amostras de sangue foram realizadas entre junho de 2004 e março de 2006, para testar a associação entre as concentrações plasmáticas de vale de Imatinib e a resposta ao tratamento. Os critérios de exclusão foram o início da terapia com mesilato de Imatinib menos de um ano antes, crise blástica antes ou durante a terapia com mesilato de Imatinib, coleta de sangue realizada fora dos limites de tempo da concentração de vale, má aceitação do tratamento, identificação

de mutação(ões) genética(s) no domínio quinase de Bcr-Abl.

#### Quantificação da Resposta à Terapia

A resposta citogenética à terapia com mesilato de Imatinib foi avaliada usando-se uma análise citogenética convencional de metafases de medula óssea. Os citogenéticos responsivos foram definidos como tendo CCR, isto é, 0 por cento de metafases cromossomo Filadélfia-positivas entre pelo menos 25 células em metafase no aspirado de medula óssea (Colombat M, Fort MP, Chollet C, et al. Haematologica 2006;91:162-8.). Um ensaio de reação em cadeia de polimerase com transcriptase reversa quantitativo em tempo real foi usado para avaliar os níveis de transcrito de *BCR-ABL* e quantificar a resposta molecular (Colombat M, Fort MP, Chollet C, et al. veja acima). Resumidamente, coletou-se sangue periférico anticoagulado com EDTA para realizar extração de RNA seguida por reação em cadeia de polimerase com transcriptase reversa quantitativa em tempo real. O RNA total foi extraído de células de sangue periférico de pacientes usando-se métodos padronizados. A quantificação dos transcritos de *BCR-ABL* foi realizada de acordo com recomendações recentemente propostas para a harmonização dos resultados (Hughes TP, Deininger M, Hochhaus A, et al. Blood 2006;108:28-37.). Portanto, os resultados foram dados usando-se o gene *ABL* como o gene de controle e foram expressos a porcentagem de *BCR-ABL / ABL*. Calculou-se uma linha basal padronizada por medição da razão de *BCR-ABL / ABL* em 40 pacientes com CML em fase crônica do sangue coletado antes de qualquer tratamento. Para cada amostra, essa linha basal foi usada para avaliar e determinar a redução de transcrito de *BCR-ABL*. Uma MMR foi definida como uma redução nos níveis de transcrito de *BCR-ABL* de pelo menos 3 log após 12 meses de terapia com mesilato de Imatinib (Hughes TP, Kaeda J, Branford S, et al. International Randomised Study of Interferon versus STI571 (IRIS) Study Group. N Engl J Med 2003;349:1423-32.).

#### Quantificação das Concentrações Plasmáticas de Vale de Imatinib

As amostras de sangue para a quantificação plasmática de Imatinib foram coletadas em estado constante entre 21 e 27 horas após a última

administração do fármaco. As concentrações plasmáticas de vale de Imatinib foram determinadas usando-se cromatografia líquida de alto desempenho acoplada a espectrometria de massa em tandem com eletropulverização-ionização (Titier K, Picard S, Ducint D, et al. Ther Drug Monit 2005;27:634-40. [Erratum, Ther Drug Monit 2005;27:810.]). Amostras de referência puras de mesilato de Imatinib e seu padrão interno (Imatinib-D8) foram gentilmente doadas pela Novartis (Rueil-Malmaison, França). A preparação da amostra consistiu em uma extração líquido-líquido, realizada com 200 microlitros de plasma. Então, 5 microlitros de extrato foram injetados no sistema cromatográfico. A unidade de cromatografia líquida de alto desempenho consistiu em um módulo de separação Alliance® 2690 (Waters, Milford, MA, USA) pilotado pelo software Masslynx®. Imatinib e Imatinib-D8 foram separados em uma coluna de fase reversa (X-Terra® RP18, [100 x 2,1 milímetros, 5 micrômetros], Waters) com um gradiente de tampão acetonitrila-formiato. O tempo de operação total da análise foi de 6 minutos a uma taxa de fluxo de 0,3 mililitro por minuto. A quantificação de Imatinib foi realizada usando-se espectrometria de massa em tandem (QuattroMicro®, Waters, Milford MA, EUA), com uma interface de eletropulverização-ionização no modo iônico positivo. A tensão do cone foi estabelecida em 40 volts para Imatinib e seu padrão interno, e a energia de colisão foi estabelecida em 30 elétron volts para os dois compostos. Imatinib e Imatinib-D8 foram detectados em transições de monitorização de reação múltiplas. Para quantificar o Imatinib, a área de pico correspondente à reação  $m/z$  494,2  $\rightarrow$  394,1 (Imatinib) foi medida com relação à da reação  $m/z$  502,2  $\rightarrow$  394,1 (padrão interno). A identificação de Imatinib foi confirmada por uma segunda transição de monitorização de reação múltipla específica:  $m/z$  494,2  $\rightarrow$  217,2.

#### Análise Estatística

Com relação a variáveis quantitativas, as comparações de médias entre dois grupos foram realizadas usando-se o teste  $t$  de Student ou o teste de postos de Wilcoxon, quando apropriado. Na presença de mais do que dois grupos, usou-se uma análise de variância ou um teste de Kruskal-Wallis. Com relação a variáveis qualitativas, as comparações de proporções

foram realizadas usando-se um teste de  $\chi^2$  ou teste de Fisher exato, quando apropriado. Em estado constante, a variabilidade nas concentrações plasmáticas de vale de Imatinib foi expressa pelos seguintes parâmetros: concentrações plasmáticas de vale médias, desvio padrão (50), coeficiente de variação, mediana, primeiro e terceiro quartis, concentrações plasmáticas de vale máxima e mínima medidas.

Para CCR e MMR sucessivamente, o grupo dos que respondem e o grupo de pacientes que não responderam foram comparados com relação a suas concentrações plasmáticas de vale médias de Imatinib. Uma possível associação foi investigada entre MMR e as seguintes variáveis: características quantitativas, como idade e contagem de Sokal; e características qualitativas, como sexo, grupo de risco de Sokal, CML de fase acelerada no início da terapia com mesilato de Imatinib, administração de interferon antes do tratamento com mesilato de Imatinib, nível de dose diária de mesilato de Imatinib. Avaliou-se qualquer relação entre os níveis de transcrito de *BCR-ABL* e a faixa de tempo da data de início do tratamento com mesilato de Imatinib à data de análise molecular.

A análise de curva ROC foi realizada com um modelo de regressão logística de multivariáveis, ajustado para idade e sexo, para avaliar o potencial discriminatório de concentrações plasmáticas de vale de Imatinib para MMR, e para identificar um limiar plasmático para sensibilidade e especificidade ótimas. Os resultados foram expressos como a razão de probabilidades ajustada; 95 por cento de intervalo de confiança; valor P do teste de Wald.

Os valores P de dois lados foram relatados para testes estatísticos ( $P < 0,05$  indicou significância). Todas as análises foram feitas usando-se o Software SAS (versão 9.1, Cary, NC, EUA).

#### Pacientes Incluídos para Investigação

Noventa e cinco pacientes com CML foram considerados para participação no estudo. Um paciente foi excluído, porque encontrava-se em crise blástica. Vinte e quatro pacientes foram excluídos por causa de uma coleta de sangue inadequada, isto é, realizada fora dos limites temporais

para a determinação da concentração de vale de imatinib. Um paciente foi excluído por causa da má aceitação reconhecida à terapia com imatinib: esse paciente foi incapaz de responder hematologicamente e tinha níveis plasmáticos de Imatinib abaixo de 10 ng por mililitro. Um paciente foi excluído porque uma mutação G250E foi identificada no domínio quinase de Bcr-Abl. Finalmente, 68 pacientes com CML foram incluídos para investigação. Cinquenta pacientes e 18 pacientes foram respectivamente tratados com 400 mg e 600 mg de imatinib uma vez ao dia.

### 10 Variabilidade nas Concentrações Plasmáticas de Vale de Imatinib entre os Pacientes

As variações nas concentrações plasmáticas de vale de Imatinib para cada regime de dose diária de mesilato de Imatinib (400 mg e 600 mg) são mostradas na Tabela 1.1. Essas concentrações de Imatinib eram altamente variáveis, variando de 181 a 2.47 ng por mililitro, confirmando a alta variabilidade anteriormente descrita entre sujeitos nas concentrações plasmáticas de vale de Imatinib para uma dada dose diária (Peng B, Hayes M, Resta D, et al. J Clin Oncol 2004;22:935-42.)

Tabela 1.1 Variabilidade nas concentrações plasmáticas de vale de Imatinib entre os pacientes (n = 68)\*.

Nível de dose diária	Dispersão em torno da média			Mediana	Q 25 †	Q 75 ‡	Mínimo	Máximo
	Valor médio	SD §	CV ¶					
400 mg	1058	557	52,6	997	722	1285	181	2947
600 mg	1444	710	49,2	1315	902	1629	603	2922

20 \* Os parâmetros de variações nas concentrações plasmáticas de vale de Imatinib são expressos em ng por mililitro e relatados para cada regime de dose diária de mesilato de Imatinib: 400 mg (50 pacientes) e 600 mg (18 pacientes). Esses dados resultam da análise de coletas de amostras de sangue (usando-se cromatografia líquida de alto desempenho acoplada a espectrometria de massa em tandem com eletropulverização-ionização), reali-

25

zada, em estado constante, nos 68 pacientes com CML incluídos no estudo.

¶ Q 25 é o primeiro quartil.

‡ Q 75 é o terceiro quartil.

§ SD é o desvio padrão.

5 | CV é o coeficiente de variação expresso em porcentagem.

#### Características dos Pacientes de Acordo com as Respostas a Imatinib

Dos 68 pacientes com CML incluídos para investigação, 56 atingiram uma CCR após pelo menos um ano de tratamento. As concentrações plasmáticas de vale médias ( $\pm$  DP) de Imatinib foram de 1.123,3  $\pm$  616,6 ng por mililitro e 694,2  $\pm$  556,0 ng por mililitro em pacientes with CCR (56 pacientes) e sem CCR (12 pacientes), respectivamente ( $P = 0,02$ ). Com relação à resposta molecular, as principais características dos 68 pacientes com CML, classificados como aqueles com ou sem MMR, estão resumidas na Tabela 1.2. As concentrações plasmáticas de vale médias de Imatinib foram significativamente maiores no grupo com MMR (1.452,1  $\pm$  649,1 ng por mililitro) do que no grupo sem (869,3  $\pm$  427,5 ng por mililitro,  $P < 0,001$ ). Nenhuma diferença significativa foi encontrada na dose diária de mesilato de Imatinib entre pacientes com ou sem MMR. Além disso, a MMR a Imatinib não estava relacionada às seguintes características: dados clínicos (idade, sexo), CML de fase acelerada no início da terapia com mesilato de Imatinib, administração de interferon antes do tratamento com mesilato de Imatinib. Além disso, a MMR ao tratamento não estava estatisticamente associada ao tempo decorrido entre o início da terapia com mesilato de Imatinib e a análise molecular: os valores médios ( $\pm$  DP) foram de 986,5  $\pm$  427 dias e 966,5  $\pm$  560 dias nos grupos com e sem MMR, respectivamente ( $P = 0,87$ ). Quatro grupos de pacientes foram comparados de acordo com os dados de sua análise molecular (usando um teste de Kruskal-Wallis): dentro 560 dias do início do tratamento com mesilato de Imatinib (16 pacientes), entre 560 e 900 dias após o início do tratamento com mesilato de Imatinib (18 pacientes), entre 900 e 1325 dias após (17 pacientes), mais de 1325 dias após o início do tratamento com mesilato de Imatinib (17 pacientes). O teste mostrou que não havia diferença significativa nos níveis de transcrito de BCR-

ABL entre os quatro grupos ( $P = 0,48$ ). A taxa de resposta molecular não era, portanto, dependente do tempo em nossa investigação.

Tabela 1.2. Características dos pacientes de acordo com a resposta molecular à terapia com Imatinib.

Características	Sem MMR *		Com MMR		Valor P †
	No, ‡	dados §	No,	dados	
<b>Características quantitativas</b>					
Concentrações plasmáticas de vale de imatinib	34	869,3 ± 427,5	34	1452,1 ± 649,1	< 0,001
Idade	34	50,7 ± 13,6	34	51,7 ± 13,7	0,76
Contagem de Sokal	32	0,9 ± 0,4	33	1,0 ± 0,4	0,33
<b>Características qualitativas</b>					
Sexo					0,09
Masculino	24	70,6	17	50,0	
Feminino	10	29,4	17	50,0	
Grupo de risco de Sokal					0,69
< 0,8	15	44,1	14	41,2	
[ 0,8 – 1,2 ]	12	35,3	11	32,4	
> 1,2	5	14,7	8	23,5	

Cont. da tabela 1.2.

CML de fase acelerada					0,58
não	26	76,5	24	70,6	
sim	8	23,5	10	29,4	
Interferon antes do imatinib					0,62
não	15	44,1	13	38,2	
sim	19	55,9	21	61,8	
Dose diária de imatinib					1,00
400 mg	25	73,5	25	73,5	
600 mg	9	26,5	9	26,5	

\* MMR significa resposta molecular maior (redução de 3 log nos níveis de transcrito de BCR-ABL). As principais características dos 68 pacientes com CML são classificadas em com ou sem MMR.

5 † O valor P foi avaliado usando-se o teste *t* de Student para variáveis quantitativas e o teste do  $\chi^2$  para variáveis qualitativas.

‡ Número é o número de pacientes.

§ Os dados são valores médios ( $\pm$  desvio padrão) para características quantitativas. Os dados são proporções em porcentagem para características qualitativas.

10 † As concentrações plasmáticas de vale de Imatinib estão expressas em ng por mililitro.

Limiar Plasmático de Vale de Imatinib para a Resposta Molecular Maior

15 A análise de curva ROC de concentração-efeito testou o potencial discriminatório de concentrações plasmáticas de vale de Imatinib para MMR (figura 1). Para esta última, a área sob a curva ROC era de 0,775, com melhores sensibilidade (76,5 por cento) e especificidade (70,6 por cento) a um limiar plasmático de 1.002 ng de Imatinib por mililitro. Esse limiar de

1.002 ng por mililitro estava significativamente associado à presença de MMR (razão de probabilidades ajustada, 7,83; 95 por cento de intervalo de confiança, 2,58 a 23,76;  $P < 0,001$ ). Gráficos de caixas concentrações plasmáticas de vale de Imatinib mostraram a dispersão em torno da mediana (figura 2) para pacientes com MMR (34 pacientes, mediana = 1350,2 ng por mililitro) e aqueles sem (34 pacientes, mediana = 885,5 ng por mililitro). No grupo com MMR, 26 pacientes (76,5 por cento) dos 34 pacientes tinham concentrações plasmáticas de vale de Imatinib excedendo o limiar de 1.002 ng por mililitro, e não havia nenhum paciente com concentrações plasmáticas de vale de Imatinib abaixo de 493,6 ng por mililitro (1 micromol por litro), que é a concentração alvo inicialmente descrita requerida para resultar em morte celular *BCR-ABL*-positiva *in vitro*. No grupo sem MMR, 24 pacientes (70,6 por cento) dos 34 pacientes tinham concentrações plasmáticas de vale de Imatinib abaixo do limiar de 1.002 ng por mililitro, e havia 7 pacientes (20,6 por cento) com concentrações plasmáticas de vale de Imatinib abaixo de 493,6 ng por mililitro (1 micromol por litro).

#### Exemplo 2 – Análise dos Dados do Estudo IRIS

Nesse estudo, os níveis plasmáticos de vale de Imatinib em estado constante após o primeiro mês de tratamento (Dia 29) mostraram-se um prognóstico covariado significativo para respostas clínicas de longo prazo em pacientes com CML.

A variabilidade da exposição a Imatinib tem implicações clínicas. O atingimento de uma CCR é um substituto validado do benefício clínico em CML e uma medida apropriada da eficácia antileucêmica inicial. Os tempos para CCR e para MMR nos pacientes com CCR foram significativamente diferentes entre pacientes com diferentes exposições plasmáticas a Imatinib agrupados em quartis ( $p < 0,025$ ). Pacientes que atingem CCR por um ano tiveram concentrações de estado constante de Imatinib após um mês que eram mais elevadas que a daqueles que não atingiram CCR. Os valores globais de  $C_{\min}$  eram mais elevados de maneira estatisticamente significativa em pacientes que atingiram CCR durante o estudo (média de 1.009 ng/mL versus 812 ng/mL). Assim, a manutenção de um nível de vale de Imatinib em

ou acima de 1.000 ng/mL poderia ser importante para a CCR. Esse resultado é consistente com o valor de limiar de cerca de 100 ng/mL encontrado no Exemplo 1.

5 Nessa análise, considerou-se que os pacientes mantiveram a adesão à terapia com Imatinib, tanto durante o primeiro, quanto nos meses subsequentes. Entretanto, essa é uma variável desconhecida, embora os pacientes se submetessem a registros de dosagem durante esse ensaio. Embora a adesão à terapia seja uma determinante crítica para a precisão e validade da análise farmacocinética, foi razoável considerar que os níveis  
10 plasmáticos de Imatinib e CGP74588 estavam em estado constante no dia 29 nesse estudo clínico bem monitorizado. Os pacientes arrolados nesse estudo foram recém diagnosticados com doença com risco de vida e nos estágios precoces do tratamento – um ponto quando há grande incentivo para tomar doses diárias de Imatinib, um fármaco relativamente bem tolerado. Altos níveis de não-adesão a Imatinib nesse estudo eram improváveis  
15 para a maioria dos pacientes. Dos 553 pacientes arrolados no braço de tratamento com Imatinib, quase 20% dos pacientes tiveram um escalonamento da dose por alguma razão clínica para doses diárias de 600 - 800 mg, o tempo mediano para o escalonamento da dose foi de 22 meses (dados não-mostrados). A não-adesão ao Imatinib foi documentada em pacientes com  
20 CML e poderia ter impacto sobre as respostas clínicas e a correlação entre a resposta clínica e a exposição de vale a PK.

Descobriu-se uma correlação entre as taxas de MMR e a exposição a Imatinib. A taxa de MMR estimada foi significativamente menor em  
25 pacientes com baixos níveis de Imatinib; apenas uma estimativa de 25% de todos os pacientes com níveis de Imatinib < 647 ng/mL atingiram uma MMR em 1 ano, ao passo que 40% dos pacientes com níveis de Imatinib mais elevados atingiram essa resposta em 1 ano. Em 4 anos, uma estimativa de 53% dos pacientes em Q1 tinham atingido MMR, a despeito dos baixos níveis de Imatinib em estado constante (dia 29) em comparação com 80% dos  
30 pacientes em Q4 (e 72% dos pacientes dentro da faixa interquartil, IQ). A MMR é prognóstica para a eficácia e sobrevivência a longo prazo. Pacientes

que não apresentam MMR têm taxas aumentadas de progressão da doença. Assim, um ajuste precoce da dose para pacientes com baixos níveis de Imatinib em estado constante pode melhorar a eficácia a longo prazo.

Além das taxas de resposta CCR e MMR, o nível de vale de imatinib PK pareceu estar ligeiramente correlacionado com uma sobrevivência livre de eventos (EFS), embora não fosse conseguida nenhuma diferença estatisticamente significativa. A sobrevivência livre de eventos é um evento complicado, que poderia ser confundido com muitos fatores diferentes, como acessibilidade a outros tratamentos, escalonamento da dose intrapaciente em um período posterior do período de tratamento etc. Todavia, pacientes com um baixo nível de vale de Imatinib tendem a ter uma EFS pior do que pacientes com níveis mais elevados de Imatinib. Como esperado, a exposição a Imatinib estava correlacionada com a taxa de descontinuação. Os pacientes no quartil inferior tinham uma taxa de descontinuação mais elevada do que nos quartis intermediário e superior. Interessantemente, uma das razões para a descontinuação estava relacionada a um efeito terapêutico insatisfatório, o que era consistente com os achados da análise de correlação entre a resposta clínica (CCR ou MMR) e as concentrações de quartis de imatinib.

O relatório descreve o nível de vale de Imatinib em estado constante. Resultados similares foram observados para o principal metabolito ativo, CGP74588. Entretanto, considerando-se a contribuição relativamente pequena do metabolito para a exposição a Imatinib (< 20%), a medição do fármaco de origem no plasma representa o principal componente ativo para a atividade biológica. Se o metabolismo de Imatinib fosse alterado, por exemplo, por um indutor ou inibidor de CYP, poderia ser necessária a medição tanto de Imatinib, quanto do metabolito.

Em conclusão, a exposição plasmática em estado constante a Imatinib medida após o primeiro mês de tratamento com uma dose padrão de 400 mg correlacionou-se com as respostas citogenéticas e moleculares de longo prazo. A demografia dos pacientes, incluindo idade, sexo e tamanho corporal, tem impacto mínimo sobre a exposição plasmática a Imatinib

considerando-se a grande variabilidade de interpacientes da exposição. A manutenção dos níveis plasmáticos de vale em ou acima da concentração da população média de aproximadamente 1.000 ng/mL pode ser importante para a resposta CCR e MMR, sobrevivência livre e eficácia terapêutica satisfatória em pacientes com CML de fase crônica. Quaisquer fatores que possam afetar a exposição a Imatinib, como absorção de fármaco, metabolismo e interações entre medicamentos prescritos, podem, dessa forma, ter impacto sobre a capacidade de atingir-se um benefício terapêutico máximo. Informações referentes à exposição sanguínea a Imatinib durante a terapia têm o potencial de servir de valiosa ferramenta e merecem uma validação prospectiva.

#### Métodos

Os pacientes incluídos nessa análise foram arrolados no ensaio IRIS e aleatoriamente distribuídos em tratamento inicial com Imatinib a 400 mg/dia. O projeto do estudo e as características dos pacientes para todos os 553 pacientes randomizados para Imatinib, incluindo idade, sexo, peso corporal, área de superfície corporal, assim como resultados, foram anteriormente descritos (O'Brien SG, Guilhot F, Larson RA, et al. N Eng J Med. 2003;348:994-1004.).

As taxas de CCR (definida como 0% de células em metafase Ph+ de pelo menos 20 examinadas) na população de estudo e a resposta molecular maior (MMR, definida como  $\geq$  redução de 3 log na razão BCR-ABL/BCR a partir de uma linha basal padronizada) em sujeitos que atingiram CCR antes foram anteriormente relatadas (O'Brien SG, Guilhot F, Larson RA, et al., veja acima).

Este exemplo focaliza os 351 pacientes com medições de PK disponíveis. A sobrevivência livre de eventos (EFS) foi avaliada durante até 5 anos e foi medida do arrolamento no ensaio clínico até qualquer um dos seguintes eventos: morte por qualquer causa, perda de uma MMR, perda de uma resposta hematológica completa ou progressão para a fase acelerada ou blástica. Os pacientes vivos foram contados quanto à sobrevivência no último acompanhamento. As CCR foram avaliadas em até 5 anos. O atingi-

mento de MMR só foi analisado até 24 meses após o início do tratamento, devido aos limitados dados nesse ponto. A disposição dos pacientes (com informações de PK disponíveis) e as razões para descontinuar após 5 anos de tratamento foram tabeladas com relação a uma troca para outro braço de tratamento, eventos adversos, efeito terapêutico insatisfatório e outras razões (incluindo procedimento anormal, não requerer mais o fármaco do estudo (BMT), violação do protocolo, retirada do consentimento do sujeito, perda de acompanhamento e morte).

#### Análise da Amostra Farmacocinética

As amostras de sangue foram coletadas antes da dosagem com Imatinib no dia 2 (isto é, 24 horas após a primeira dose) e novamente no dia 29 (nível de vale em estado constante). As concentrações plasmáticas de Imatinib e CGP74588 foram determinadas por cromatografia líquida e espectrometria de massa em *tandem* (LC/MS/MS). O limite de quantificação foi de 5 ng/mL tanto para Imatinib, quanto para CGP74588; o ensaio foi completamente validado (Bakhtiar R, Lohne J, Ramos L, Khemani L, Hayes M, Tse F; J Chromatog B Anal Technol Biomed Life Sci. 2002;768:325-40). A exatidão e a precisão foram de 104% ± 6% no limite inferior de quantificação e de 99% ± 5% a 108% ± 5% por toda a faixa de concentração de 4 – 10.000 ng/ml.

#### Análise dos Dados

As concentrações plasmáticas de vale (valor  $C_{min}$ ) de Imatinib e de seu metabolito após a primeira dose e em estado constante foram analisadas, e a análise de correlação foi realizada retrospectivamente com respostas clínicas incluindo CCR e MMR, assim como a disposição do paciente após 2 e 5 anos de tratamento. Avaliou-se a correlação dos níveis de vale de PK com a idade, sexo, peso corporal e área de superfície corporal. Os níveis plasmáticos de vale tanto de Imatinib, quanto de CGP74588 nos dias 2 e 29 foram agrupados em quatro quartis. O quartil inferior (Q1) inclui dados de 25% dos pacientes com os menores valores de concentração observados, ao passo que os quartis Q2 e Q3 estenderam-se 25% abaixo e acima da concentração mediana, respectivamente. O quartil superior (Q4) inclui os

25% dos pacientes com os valores de concentração mais elevados. Os 50% centrais desses dados, isto é, excluindo Q1 e Q4, foram combinados para todas as análises e são conjuntamente chamados de quartis intermediários (IQ). Esses três grupos (Q1, IQ e Q4) foram usados para estratificação, como apropriado. As taxas de resposta citogenética e molecular foram estimadas usando-se o método de Kaplan-Meier, e os estratos foram exploratoriamente comparados pelo teste de grau log. A correlação entre os níveis de vale e as variáveis demográficas foi avaliada por meio do coeficiente de correlação de grau de Spearman.

## 10 Resultados

### *Demografia e níveis plasmáticos de vale de Imatinib e seu metabolito*

Dados farmacocinéticos estavam disponíveis de um total de 351 pacientes (221 homens e 130 mulheres). O peso corporal médio foi de  $85,9 \pm 16,8$  (SD) kg para homens (mediana, 83,6, e faixa, 52,9 a 163,3) e  $72,4 \pm 18,1$  kg para mulheres (mediana, 68,9, e faixa, 40,0 a 133,0). A área de superfície corporal (BSA) foi de  $2,0 \pm 0,2$  m<sup>2</sup> para homens (mediana, 2,0 e faixa, 1,53 a 2,8) e  $1,8 \pm 0,2$  m<sup>2</sup> para mulheres (mediana, 1,75 e faixa, 1,35 a 2,54). A idade mediana da população foi de 50 anos (faixa, 18 a 70 anos). Dos 351 pacientes que tiveram amostras avaliáveis no subestudo de PK, 238 permanecem no estudo (67,8%), 10 atravessaram (2,8%), 113 (32,2%) descontinuaram o Imatinib no estudo por causa de efeitos terapêuticos insatisfatórios (n = 51, 14,5%), eventos adversos (n = 15, 4,3%), morte (n = 6, 1,7%), transplante de medula óssea (n = 11, 3,1%), retirada do consentimento (n = 15, 4,3%), ou outras razões, como procedimentos anormais, violação do protocolo, perda de acompanhamento ou problemas administrativos (n = 15, 4,3%).

Após a 1<sup>a</sup> (primeira) dose de 400 mg, as concentrações de vale em 24 horas de Imatinib e CGP74588 foram de  $517,7 \pm 369,6$  ng/mL e  $82,7 \pm 47,4$  ng/mL, respectivamente. No dia 29, as concentrações de vale de Imatinib e CGP74588 foram de  $979,0 \pm 529,6$  ng/mL e  $241,9 \pm 105,5$  ng/mL, respectivamente; a razão de concentração de metabolito para fármaco de origem foi de  $0,268 \pm 0,085$  (n = 351). Com base nos níveis de vale nos dias

2 e 29 no mesmo sujeito, a razão de acúmulo para estado constante foi estimada como sendo de  $2,21 \pm 1,15$  para Imatinib e  $3,38 \pm 1,54$  para CGP74588. A distribuição das concentrações de vale de Imatinib em estado constante é mostrada na figura 4. Havia 19 pacientes com níveis de vale no  
5 Dia 29 > 2.000 ng/mL incluídos no 4º quartil para análise.

O nível plasmático de vale de Imatinib foi ligeiramente mais elevado em mulheres do que em homens ( $1.078 \pm 514,5$  ng/mL versus  $921 \pm 530,8$  ng/mL, respectivamente, e diferia em 17,2%), provavelmente devido a diferenças de peso corporal (18,7%) entre os sexos. Os níveis plasmáticos  
10 de vale do metabolito CGP74588 seguiram um padrão similar, ao passo que a razão de metabolito/fármaco de origem era a mesma em homens em mulheres. Havia uma fraca correlação entre os níveis de vale em estado constante de Imatinib e tanto o peso corporal ( $r^2 = 0,015$ ), quanto a BSA ( $r^2 = 0,038$ ), conforme mostrado na figura 5. Considerando-se uma relação linear  
15 simples entre o peso corporal e o nível de vale, um aumento de 40 kg para 120 kg no peso resultaria em uma diminuição estimada no nível de vale de aproximadamente 280 ng/mL. Também havia uma fraca correlação entre os níveis de vale (ou razão de metabolito/fármaco de origem) e a idade dos pacientes ( $r^2 = 0,02$ ). Novamente tomando-se a hipótese simplificadora de relação  
20 linear, os níveis de vale de Imatinib aumentaram em 295 ng/mL quando a idade aumentou de 20 anos para 70 anos. Entretanto, devido à grande variabilidade no nível plasmático de vale entre indivíduos, esses efeitos da idade, sexo e BW ou BSA na exposição de vale a Imatinib provavelmente não são clinicamente significativos.

#### 25 *Correlação da exposição a PK com as respostas clínicas*

A tabela 2.1 relaciona os níveis de vale em estado constante de Imatinib, CGP74588 e sua razão agrupada por quartis. As exposições de vale em Q2 e Q3 foram combinadas como IQ para representar os 50% centrais da população. A figura 6 (painel superior) mostra que as taxas de resposta CCR em 5 anos foram significativamente diferentes entre diferentes  
30 quartis de nível de vale de Imatinib ( $p = 0,0125$ ). A diferença foi atribuída principalmente a uma menor taxa de CCR no grupo Q1 ( $p = 0,005$ , Q1 ver-

sus outros). Uma tendência similar foi observada para taxas de MMR em 2 anos com relação aos níveis plasmáticos de exposição em estado constante. Pacientes em Q1 tinham uma menor taxa de MMR do que os outros grupos combinados, embora uma diferença não-estatisticamente significativa fosse atingida entre os três grupos de quartis individuais ( $p = 0,08$ ). A exposição de vale a imatinib em pacientes que finalmente atingiram CCR foi significativamente maior do que a dos que não atingiram CCR,  $1.009 \pm 544$  ng/mL versus  $812 \pm 409$  ng/mL, respectivamente ( $p = 0,01$  figura 7). Nenhuma diferença significativa na exposição a PK foi observada entre responsivos MMR e não-responsivos MMR. A análise estatística das taxas de MMR foi realizada até 24 meses devido aos dados limitados depois disso.

Parecia haver uma tendência na sobrevivência livre de eventos (EFS) com relação aos níveis de vale de Imatinib, uma EFS relativamente pior no grupo Q1 do que em outros quartis. Entretanto, nenhuma diferença estatisticamente significativa foi conseguida com o conjunto de dados disponíveis (figura 8). Observou-se uma tendência similar de correlação entre a disposição dos pacientes (ou descontinuação) e os níveis de vale de PK (Tabela 2.3). Após 2 anos de tratamento, o número de pacientes continuando foi baixo no grupo Q1, 75,9%, em comparação com 84,3% e 89,5% nos grupos IQ e Q4. Após 5 anos de tratamento, o número de pacientes continuando foi de 58,6%, 72,5% e 76,7% para Q1, IQ e Q4, respectivamente. A principal razão para a descontinuação parece estar relacionada a efeitos terapêuticos insatisfatórios, 10,3%, 6,2% e 4,7% em Q1, IQ, e Q4, respectivamente, após 2 anos de tratamento, e 18,4%, 14,6% e 8,1%, respectivamente, após 5 anos de tratamento. A taxa de descontinuação relacionada a eventos adversos ou morte era similar entre os diferentes grupos de quartis após 2 ou 4 anos de tratamento. Não houve pacientes no grupo Q4 que passaram para outro braço de tratamento (braço de Interferon), em comparação com 4,6% e 3,4% nos grupos Q1 e IQ, respectivamente. A troca ocorreu principalmente nos primeiros um ou dois anos após o início do tratamento.

A resposta clínica (CCR, MMR ou sobrevivência) ou a disposição do paciente também estava correlacionada com os níveis de vale do

metabolito CGP74588, desde que os níveis de fármaco de origem e de metabolito estavam altamente correlacionados (0,76, coeficiente de correlação de Spearman). O nível plasmático de vale após a 1ª dose também mostrou uma correlação com as respostas de CCR e MMR, mas pareciam ser menos preditivas que o nível de vale em estado constante.

5

Tabela 2.1 Níveis de vale em estado constante (Média ( $\pm$  DP) [faixa]) de Imatinib e CGP74588 por quartis

Dados do dia 29	Global N = 351	Quartil 1 N = 87	Quartis 2 e 3 N = 178	Quartil 4 N = 86
Imatinib (ng/mL)	979 ( $\pm$ 529,6) [153, 3910]	490 ( $\pm$ 119,7) [153, 644]	889 ( $\pm$ 148,2) [647, 1170]	1661 ( $\pm$ 602,0) [1180, 3910]
CGP74588 (ng/mL)	242 ( $\pm$ 105,5) [50,2, 841]	153 ( $\pm$ 48,5) [50,2, 322]	236 ( $\pm$ 65,8) [105, 455]	343 ( $\pm$ 126,1) [160, 841]
CGP74588/Imatinib	0,27( $\pm$ 0,085) [0,11, 0,84]	0,32 ( $\pm$ 0,106) [0,15, 0,84]	0,27 ( $\pm$ 0,068) [0,11, 0,51]	0,21 ( $\pm$ 0,052) [0,13, 0,36]

Tabela 2.2 Taxas de CCR e MMR (%) em diferentes quartis de nível de vale de Imatinib em estado constante

10

Resultados	Quartil 1 (n = 87)	Quartis 2 e 3 (n = 178)	Quartil 4 (n = 86)
CCR (%[95% CI])			
1 ano	59 [48, 70]*	71 [64, 78]	73 [63, 83]
2 anos	73 [63, 83]	80 [73, 86]	84 [75, 92]
4 anos	81 [71, 91]	87 [81, 93]	89 [82, 96]
MMR (%) em pts, com CCR			
1 ano	43 [28, 59]	56 [47, 66]	55 [41, 68]
2 anos	63 [49, 78]	78 [69, 86]	86 [76, 96]
4 anos	65 [50, 80]	83 [75, 91]	90 [81, 100]
Tempo para CCR (Mês [95% CI])	8,3 [2,7, 56,9]	5,7 [2,7, 50,4]	5,6 [2,8, 55,3]
Tempo para MMR em pts, com CCR (meses)	16,7 [2,8, 59,0]	11,5 [2,7, 59,0]	12,2 [2,8, 52,4]

Tabela 2.3 Disposição dos pacientes após 2 e 5 anos de tratamento agrupada com base no nível de vale de Imatinib em estado constante

Resultados	Quartil 1 (n = 87) n (%)	Quartis 2 e 3 (n = 178) n (%)	Quartil 4 (n = 86) n (%)
<b>Disposição após 2 anos</b>			
Número de pacientes continuando	66 (75,9)	150 (84,3)	77 (89,5)
Atravessaram para outro braço de tratamento	4 (4,6)	6 (3,4)	0 (0)
Descontinuaram o tratamento			
1. Efeito insatisfatório	9 (10,3)	11 (6,2)	4 (4,7)
2. Evento(s) adverso(s)	3 (3,4)	5 (2,8)	2 (2,3)
3. Morte	0	3 (1,7)	1 (1,2)
4. Outros*	9 (10,3)	9 (5,1)	2 (2,3)
<b>Disposição após 5 anos</b>			
Número de pacientes continuando	51 (58,6)	129 (72,5)	66 (76,7)
Atravessaram para outro braço de tratamento	4 (4,6)	6 (3,4)	0 (0)
Descontinuaram o tratamento			
1. Efeito insatisfatório	16 (18,4)	26 (14,6)	7 (8,1)
2. Evento(s) adverso(s)	4 (4,6)	5 (2,8)	6 (7,0)
3. Morte	1 (1,1)	4 (2,2)	1 (1,2)
4. Outros*	15 (17,2)	14 (7,9)	6 (7,0)

\*Outros incluem: procedimento anormal, não requer mais fármaco do estudo (BMT), violação do protocolo, retirada do consentimento do sujeito, perda de acompanhamento, problemas administrativos.

## REIVINDICAÇÕES

1. Método de tratamento de leucemia Filadélfia positiva (Ph+) em uma população de pacientes humanos compreendendo as etapas de:

5 (a) administração de uma quantidade fixa predeterminada de um inibidor de Bcr-Abl tirosina quinase ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo a pacientes humanos que sofram de uma leucemia Ph+,

(b) coleta de pelo menos uma amostra de sangue dos ditos pacientes,

10 (c) determinação do nível plasmático de vale (Cmin) do inibidor de Bcr-Abl tirosina quinase ou de seu metabolito, assim como das taxas de MMR,

(d) avaliação do potencial discriminatório de concentrações plasmáticas de vale para MMR e identificação de um limiar de Cmin para sensibilidade e especificidade ótimas, e

15 (e) ajuste da dose do inibidor da Bcr-Abl tirosina quinase ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo aplicada aos pacientes individuais da dita população de pacientes e, opcionalmente, pacientes futuros que sofram de uma leucemia Ph+, de maneira que se atinja uma Cmin em cada paciente único igual a ou maior que o limiar de Cmin obtido na etapa (d).

20 2. Método de tratamento de leucemia mielóide crônica (CML) em uma população de pacientes humanos compreendendo as etapas de:

(a) administração de uma quantidade fixa predeterminada de um inibidor de Bcr-Abl tirosina quinase ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo a pacientes humanos com CML necessitados,

25 (b) coleta de pelo menos uma amostra de sangue dos ditos pacientes,

(c) determinação do nível plasmático de vale (Cmin) do inibidor de Bcr-Abl tirosina quinase ou de seu metabolito, assim como das taxas de MMR,

30 (d) avaliação do potencial discriminatório de concentrações plasmáticas de vale para MMR e identificação de um limiar de Cmin para sensibilidade e especificidade ótimas, por exemplo, por análise de curva de

Característica Operacional Receptora (ROC), e

(e) ajuste da dose do inibidor da Bcr-Abl tirosina quinase ou seu sal farmacologicamente aceitável do mesmo aplicada aos pacientes individuais da dita população de pacientes e, opcionalmente pacientes futuros de CML, de maneira que se atinja uma C<sub>min</sub> em cada paciente único igual a ou maior que o limiar de C<sub>min</sub> obtido na etapa (d).

3. Método, de acordo com a reivindicação 2, em que a pelo menos uma amostra de sangue é coletada nos primeiros 12 meses de tratamento, particularmente nos primeiros 3 meses.

4. Método, de acordo com a reivindicação 2, em que a pelo menos uma amostra de sangue é coletada nos primeiros 30 dias de tratamento.

5. Método de tratamento de leucemia linfoblástica aguda cromossomo Filadélfia positiva (Ph+ ALL) em uma população de pacientes humanos compreendendo as etapas de:

(a) administração de uma quantidade fixa predeterminada de um inibidor de Bcr-Abl tirosina quinase ou sal farmacologicamente aceitável do mesmo a pacientes humanos com Ph+ ALL necessitados,

(b) coleta de pelo menos uma amostra de sangue dos ditos pacientes,

(c) determinação do nível plasmático de vale (C<sub>min</sub>) do inibidor de Bcr-Abl tirosina quinase ou do metabolito do mesmo, assim como das taxas de MMR,

(d) avaliação do potencial discriminatório de concentrações plasmáticas de vale para MMR e identificação de um limiar de C<sub>min</sub> para sensibilidade e especificidade ótimas, por exemplo, por análise de curva de Característica Operacional Receptora (ROC), e

(e) ajuste da dose do inibidor da Bcr-Abl tirosina quinase ou sal farmacologicamente aceitável do mesmo aplicada aos pacientes individuais da dita população de pacientes e, opcionalmente, futuros pacientes com Ph+ ALL, de maneira que se atinja uma C<sub>min</sub> em cada paciente único igual a ou maior que o limiar de C<sub>min</sub> obtido na etapa (d).

6. Método, de acordo com a reivindicação 5, em que a pelo me-

nos uma amostra de sangue é coletada nos primeiros 12 meses de tratamento, particularmente nos primeiros 3 meses.

7. Método, de acordo com a reivindicação 5, em que a pelo menos uma amostra de sangue é coletada nos primeiros 30 dias de tratamento.

5 8. Método de tratamento de uma leucemia Ph+ em um paciente humano compreendendo as etapas de:

(a) administração de uma quantidade fixa predeterminada de Imatinib ou sal farmacologicamente aceitável do mesmo ao paciente humano que sofra de uma leucemia Ph+,

10 (b) coleta de pelo menos uma amostra de sangue do dito paciente nos primeiros 12 meses de tratamento,

(c) determinação do nível plasmático de vale (Cmin) de Imatinib,  
e

15 (d) ajuste da dose de Imatinib ou seu sal farmacologicamente aceitável do mesmo de maneira que uma Cmin de pelo menos cerca de 800 ng/mL de Imatinib seja atingida no dito paciente.

20 9. Método, de acordo com a reivindicação 8, em que a dose de Imatinib ou sal farmacologicamente aceitável do mesmo é ajustada de maneira que uma Cmin entre cerca de 1.000 e cerca de 3.000 ng/mL de Imatinib seja atingida no dito paciente.

10. Método de tratamento de leucemia mielóide crônica (CML) em um paciente humano compreendendo as etapas de:

25 (a) administração de uma quantidade fixa predeterminada de Imatinib ou sal farmacologicamente aceitável do mesmo ao paciente humano com CML necessitado,

(b) coleta de pelo menos uma amostra de sangue do dito paciente nos primeiros 12 meses de tratamento,

(c) determinação do nível plasmático de vale (Cmin) de Imatinib,  
e

30 (d) ajuste da dose de Imatinib ou sal farmacologicamente aceitável do mesmo de maneira que uma Cmin de pelo menos cerca de 800, particularmente entre cerca de 800 e cerca de 3.500, ng/mL de Imatinib seja a-

tingida no dito paciente.

11. Método, de acordo com a reivindicação 10, em que a dose de Imatinib ou sal farmacologicamente aceitável é ajustada de maneira que uma C<sub>min</sub> entre cerca de 1.000 e cerca de 3.000 ng/mL de Imatinib seja atingida no dito paciente.

12. Método, de acordo com a reivindicação 10 ou 11, em que se administra o sal mono-mesilato de Imatinib.

13. Método, de acordo com a reivindicação 12, em que, na etapa (a), uma dose diária entre cerca de 200 e cerca de 800 mg do sal mono-mesilato de Imatinib é administrada por via oral.

14. Método, de acordo com a reivindicação 12, em que, na etapa (a), uma dose diária de cerca de 400 mg do sal mono-mesilato de Imatinib é administrada por via oral.

15. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 10 a 14, em que a pelo menos uma amostra de sangue é coletada nos primeiros 3 meses de tratamento.

16. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 10 a 14, em que a pelo menos uma amostra de sangue é coletada nos primeiros 30 dias de tratamento.

17. Método de tratamento de leucemia linfoblástica aguda cromossomo Filadélfia positiva (Ph+ ALL) em um paciente humano compreendendo as etapas de:

(a) administração de uma quantidade fixa predeterminada de Imatinib ou sal farmacologicamente aceitável do mesmo ao paciente humano com Ph+ ALL necessitando do mesmo,

(b) coleta de pelo menos uma amostra de sangue do dito paciente nos primeiros 12 meses de tratamento,

(c) determinação do nível plasmático de vale (C<sub>min</sub>) de Imatinib,

(d) ajuste da dose de Imatinib ou seu sal farmacologicamente aceitável do mesmo de maneira que uma C<sub>min</sub> de pelo menos cerca de 800, particularmente entre cerca de 800 e cerca de 3.500, ng/mL de Imatinib seja

atingida no dito paciente.

18. Método, de acordo com a reivindicação 17, em que a dose de Imatinib ou sal farmacologicamente aceitável do mesmo é ajustada de maneira que uma C<sub>min</sub> entre cerca de 1.000 e cerca de 3.000 ng/mL de Imatinib seja atingida no dito paciente.

19. Método, de acordo com a reivindicação 17 ou 18, em que se administra o sal mono-mesilato de Imatinib.

20. Método, de acordo com a reivindicação 19, em que, na etapa (a), uma dose diária entre cerca de 200 e cerca de 800 mg do sal mono-mesilato de Imatinib é administrada por via oral.

21. Método, de acordo com a reivindicação 19, em que, na etapa (a), uma dose diária de cerca de 400 mg do sal mono-mesilato de Imatinib é administrada por via oral.

22. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 17 a 21, em que a pelo menos uma amostra de sangue é coletada nos primeiros 3 meses de tratamento.

23. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 17 a 21, em que a pelo menos uma amostra de sangue é coletada nos primeiros 30 dias de tratamento.

24. Método de tratamento de leucemia mieloide crônica (CML) em um paciente humano compreendendo as etapas de:

(a) administração de uma quantidade fixa predeterminada de Imatinib ou sal farmacologicamente aceitável do mesmo ao paciente humano com CML necessitado,

(b) coleta de pelo menos uma amostra de sangue do dito paciente nos primeiros 12 meses de tratamento,

(c) determinação do nível plasmático de vale (C<sub>min</sub>) de N-{5-[4-(piperazino-metil)-benzoilamido]-2-metilfenil}-4-(3-piridil)-2-pirimidina-amina, e

(d) ajuste da dose de Imatinib ou sal farmacologicamente aceitável do mesmo de maneira que uma C<sub>min</sub> de pelo menos cerca de 150, particularmente entre cerca de 150 e cerca de 800, ng/mL de N-{5-[4-(piperazino-

metil)-benzoilamido]-2-metilfenil]-4-(3-piridil)-2-pirimidina-amina seja atingida no dito paciente.

25. Método, de acordo com a reivindicação 24, em que a dose do sal farmacologicamente aceitável de Imatinib é ajustada de maneira que uma  $C_{min}$  entre cerca de 250 e cerca de 700 ng/mL de N-{5-[4-(piperazino-metil)-benzoilamido]-2-metilfenil]-4-(3-piridil)-2-pirimidina-amina seja atingida no dito paciente.

26. Método, de acordo com a reivindicação 24 ou 25, em que se administra o sal mono-mesilato de Imatinib.

27. Método, de acordo com a reivindicação 26 em que, na etapa (a), uma dose diária entre cerca de 200 e cerca de 800 mg do sal mono-mesilato de Imatinib é administrada por via oral.

28. Método, de acordo com a reivindicação 26 em que, na etapa (a), uma dose diária de cerca de 400 mg do sal mono-mesilato de Imatinib é administrada por via oral.

29. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 24 a 28, em que a pelo menos uma amostra de sangue é coletada nos primeiros 3 meses de tratamento.

30. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 24 a 28, em que a pelo menos uma amostra de sangue é coletada nos primeiros 30 dias de tratamento.

31. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 30, em que o ajuste de dose só é aplicado a pacientes com uma contagem Sokal intermediária (ISS).

32. Método de tratamento de uma leucemia Ph<sup>+</sup> em um paciente humano necessitado, em que a dose de Imatinib ou o sal farmacologicamente aceitável do mesmo é ajustada de maneira que uma  $C_{min}$  de pelo menos 800 ng/mL de Imatinib seja mantida no dito paciente.

33. Método, de acordo com a reivindicação 32, em que se administra o sal mono-mesilato de Imatinib.

34. Uso de um inibidor de Bcr-Abl tirosina quinase ou sal farmacologicamente aceitável do mesmo para a fabricação de um medicamento

para o tratamento de uma leucemia Ph+, em que:

(a) uma quantidade fixa predeterminada do inibidor de Bcr-Abl tirosina quinase ou sal farmacologicamente aceitável do mesmo é administrada a pacientes humanos que sofram de uma leucemia Ph+,

5 (b) pelo menos uma amostra de sangue é coletada dos ditos pacientes,

(c) o nível plasmático de vale (Cmin) do inibidor de Bcr-Abl tirosina quinase ou de seu metabolito, assim como das taxas de MMR é determinado,

10 (d) um potencial discriminatório de concentrações plasmáticas de vale para MMR e identificação de um limiar de Cmin para sensibilidade e especificidade ótimas são avaliados, e

(e) a dose do inibidor da Bcr-Abl tirosina quinase ou sal farmacologicamente aceitável do mesmo aplicada aos pacientes individuais da dita população de pacientes e, opcionalmente, futuros pacientes que sofram de uma leucemia Ph+ é ajustada de maneira que se atinja uma Cmin em cada paciente único igual a ou maior que o limiar de Cmin obtido na etapa (d).

35. Uso, de acordo com a reivindicação 34, em que a leucemia Ph+ é leucemia mielóide crônica (CML).

20 36. Uso, de acordo com a reivindicação 34, em que a leucemia Ph+ é leucemia linfoblástica aguda cromossomo Filadélfia positiva (Ph+ ALL).

25 37. Uso, de acordo com a reivindicação 35 ou 36, em que a pelo menos uma amostra de sangue é coletada nos primeiros 12 meses de tratamento, particularmente nos primeiros 3 meses.

38. Uso, de acordo com a reivindicação 35 ou 36, em que a pelo menos uma amostra de sangue é coletada nos primeiros 30 dias de tratamento.

30 39. Uso de Imatinib ou sal farmacologicamente aceitável do mesmo para a fabricação de um medicamento para o tratamento de uma leucemia Ph+, em que:

(a) uma quantidade fixa predeterminada de Imatinib ou sal far-

maceuticamente aceitável do mesmo é administrada ao paciente humano que sofra de uma leucemia Ph+,

(b) pelo menos uma amostra de sangue do dito paciente é coletada nos primeiros 12 meses de tratamento,

5 (c) o nível plasmático de vale (Cmin) de Imatinib é determinado, e

(d) a dose de Imatinib ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo é ajustada de maneira que uma Cmin de pelo menos cerca de 800 ng/mL de Imatinib seja atingida no dito paciente.

10 40. Uso, de acordo com a reivindicação 39, em que a dose do sal farmaceuticamente aceitável de Imatinib é ajustada de maneira que uma Cmin entre cerca de 1.000 e cerca de 3.000 ng/mL de Imatinib seja atingida no dito paciente.

15 41. Uso, de acordo com a reivindicação 39 ou 40, em que a leucemia Ph+ é leucemia linfoblástica aguda cromossomo Filadélfia positiva (Ph+ ALL) ou leucemia mielóide crônica (CML).

42. Uso de Imatinib ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo para a fabricação de um medicamento para o tratamento de uma leucemia Ph+, em que:

20 (a) uma quantidade fixa predeterminada de Imatinib ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo é administrada ao paciente humano que sofra de uma leucemia Ph+,

(b) pelo menos uma amostra de sangue do dito paciente é coletada nos primeiros 12 meses de tratamento,

25 (c) o nível plasmático de vale (Cmin) de N-{5-[4-(piperazino-metil)-benzoilamido]-2-metilfenil}-4-(3-piridil)-2-pirimidina-amina é determinado, e

(d) a dose de Imatinib ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo é ajustada de maneira que uma Cmin de pelo menos cerca de 150 ng/mL de N-{5-[4-(piperazino-metil)-benzoilamido]-2-metilfenil}-4-(3-piridil)-2-pirimidina-amina seja atingida no dito paciente.

30 43. Uso, de acordo com a reivindicação 42, em que a dose do

sal farmacologicamente aceitável de Imatinib é ajustada de maneira que uma  $C_{min}$  entre cerca de 250 e cerca de 700 ng/mL de N-{5-[4-(piperazino-metil)-benzoilamido]-2-metilfenil}-4-(3-piridil)-2-pirimidina-amina seja atingida no dito paciente.

5                    44. Uso, de acordo com qualquer uma das reivindicações 34 a 43, em que se administra o sal mono-mesilato de Imatinib.

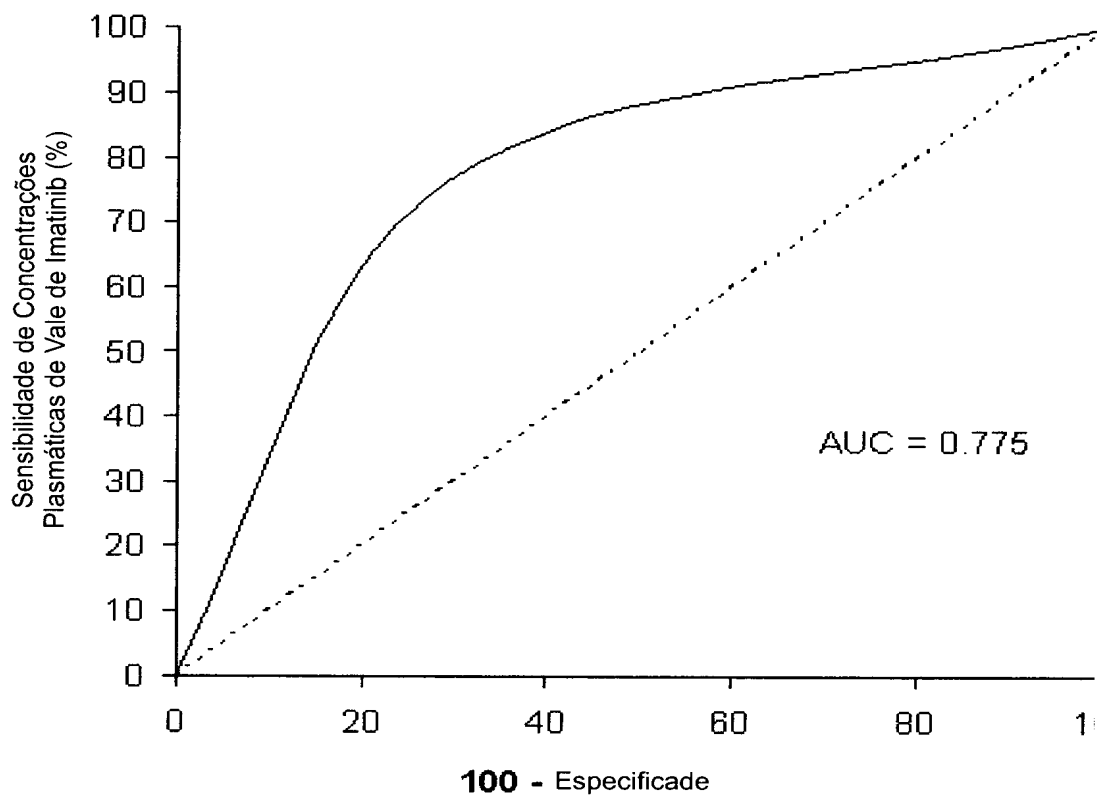
                      45. Uso, de acordo com a reivindicação 44, em que, na etapa (a), uma dose diária entre cerca de 200 e cerca de 800 mg do sal mono-mesilato de Imatinib é administrada por via oral.

10                   46. Uso, de acordo com a reivindicação 44, em que, na etapa (a), uma dose diária de cerca de 400 mg do sal mono-mesilato de Imatinib é administrada por via oral.

                      47. Uso, de acordo com qualquer uma das reivindicações 34 a 46, em que o ajuste de dose só é aplicado a pacientes com uma contagem Sokal intermediária (ISS).

15                   48. Uso de Imatinib ou sal farmacologicamente aceitável do mesmo para a fabricação de um medicamento para o tratamento de uma leucemia Ph+, em que a dose de seu sal farmacologicamente aceitável é ajustada de maneira que uma  $C_{min}$  de pelo menos 800 ng/mL de Imatinib  
20 seja mantida no dito paciente.

**Fig. 1**



**Fig. 2**

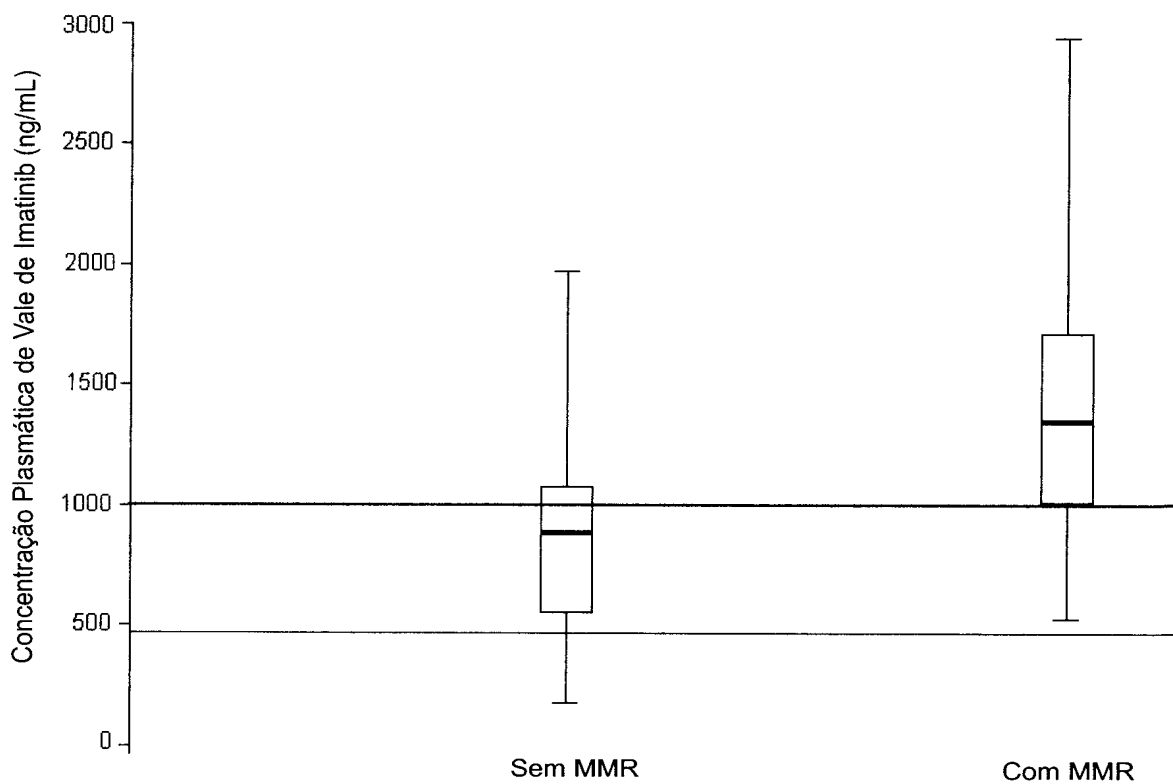


Fig. 3

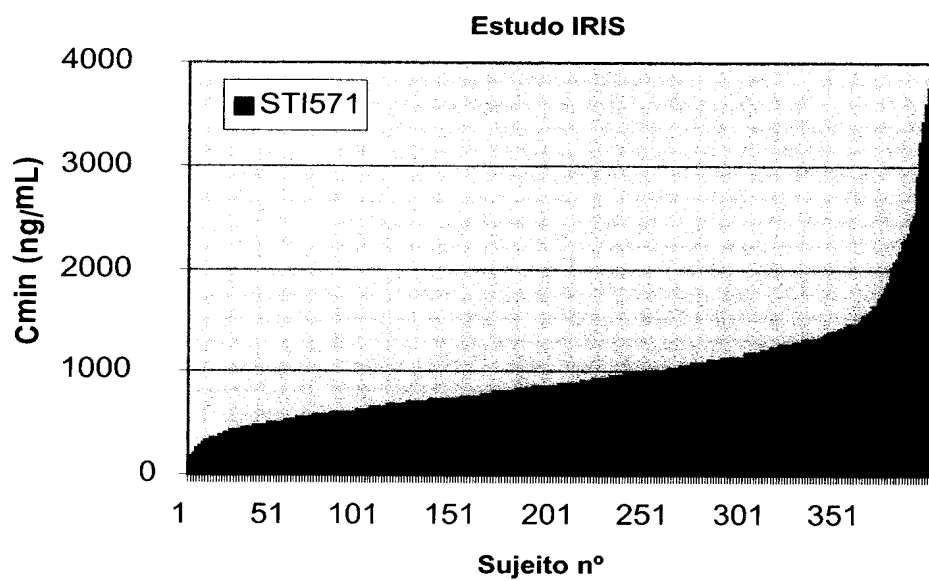


Fig. 4

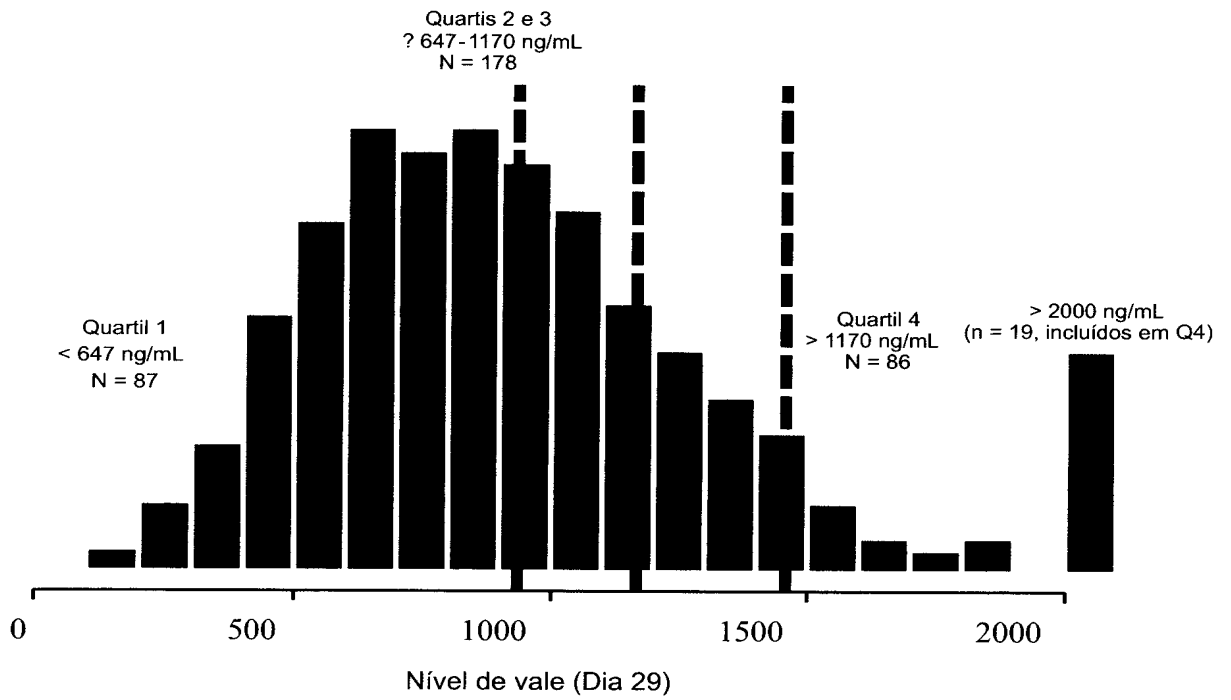


Fig. 5

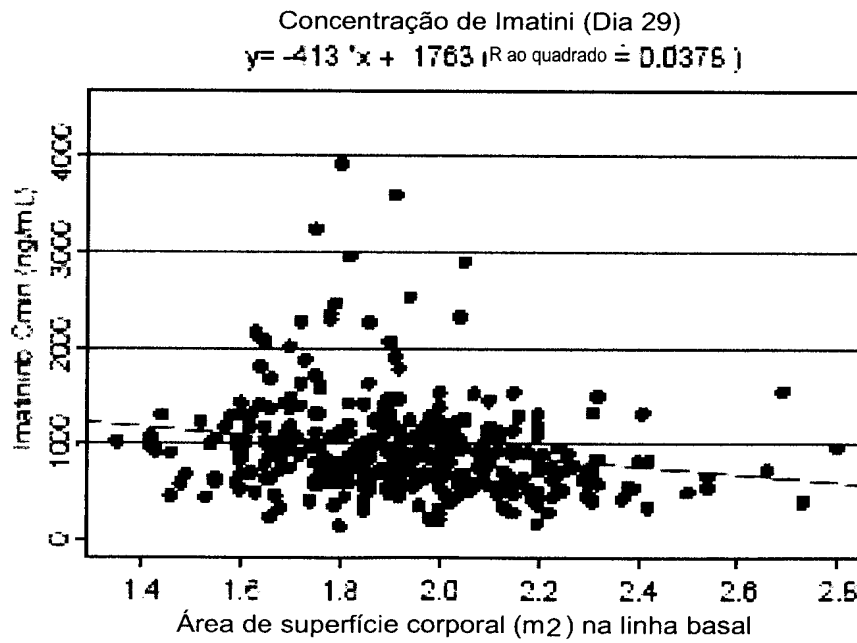
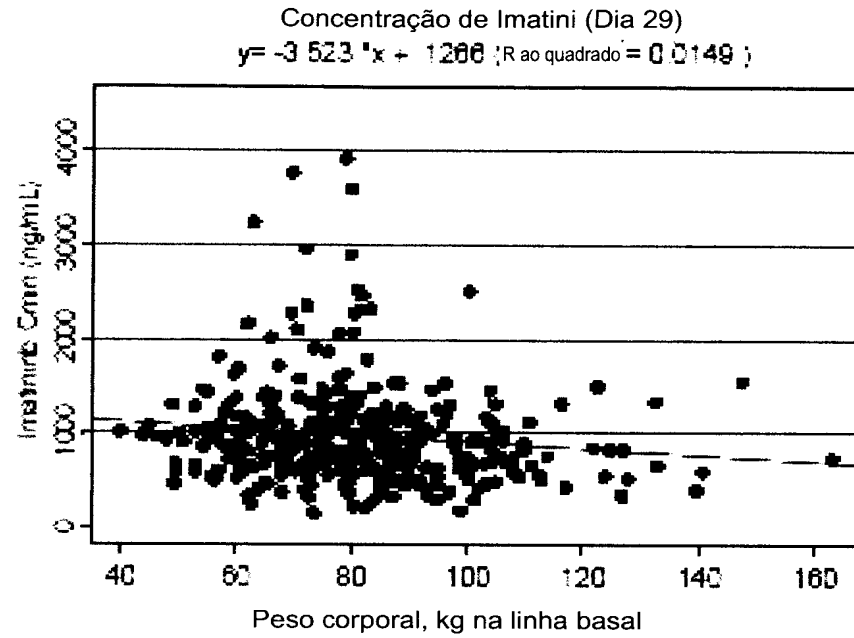


Fig. 6

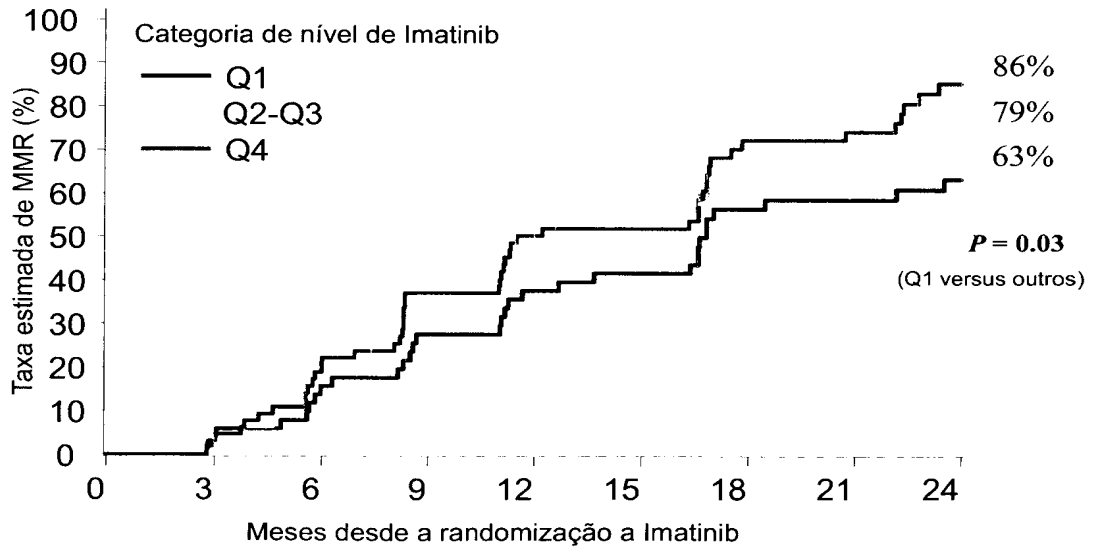
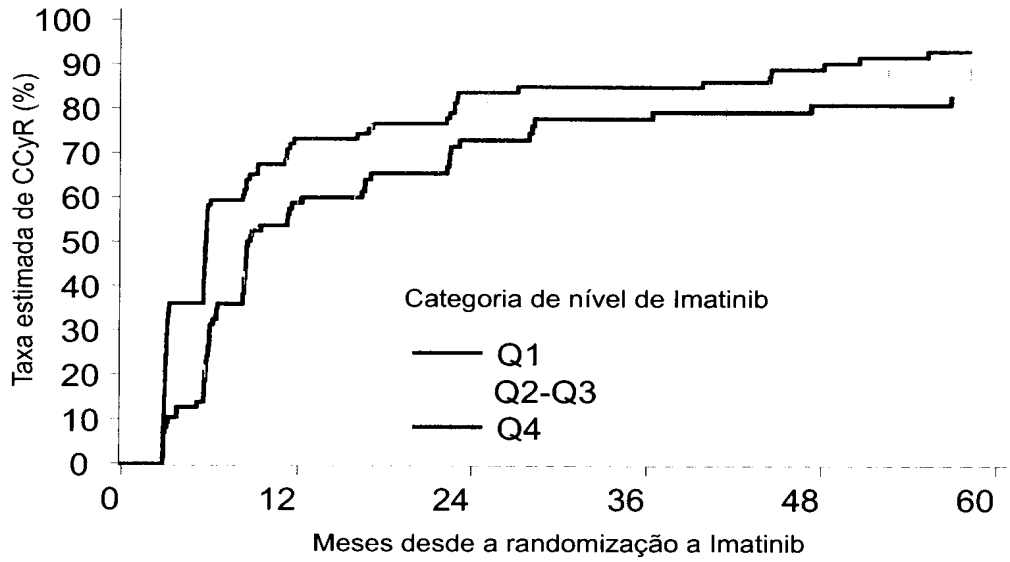


Fig. 7

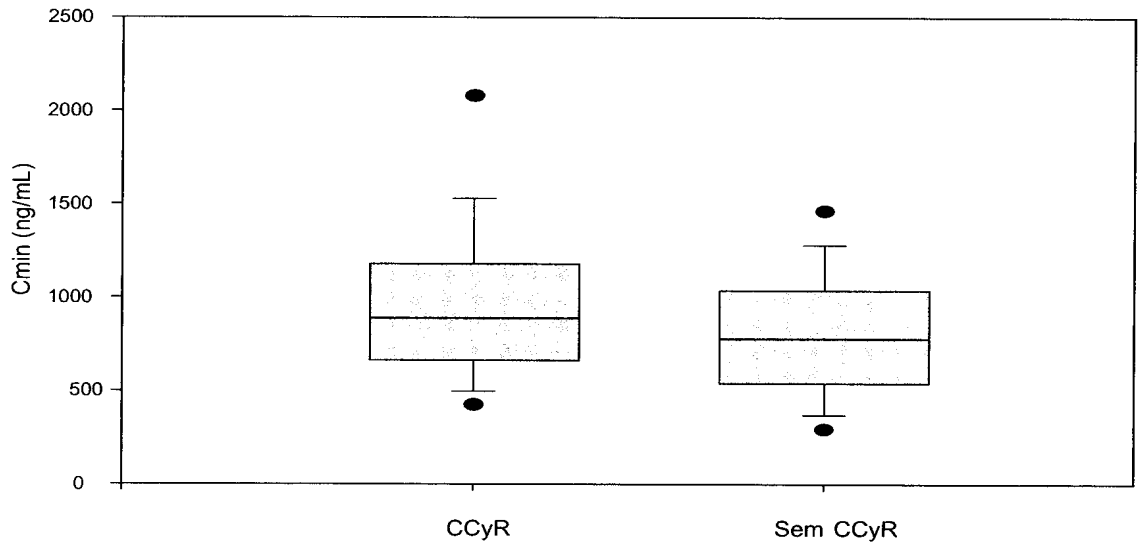
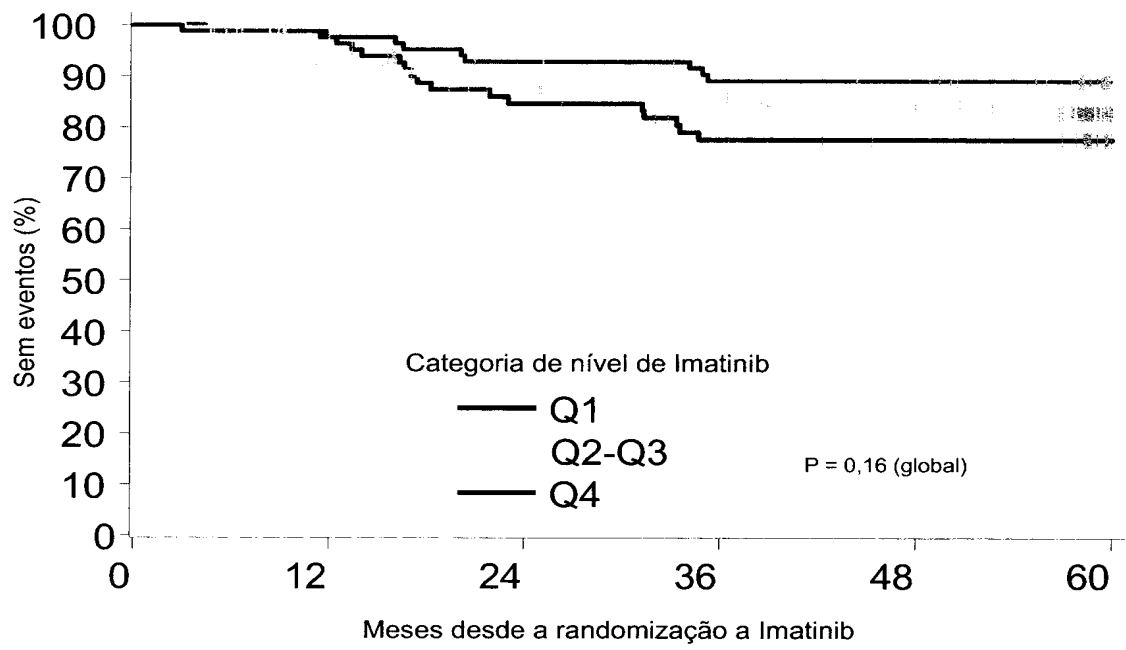


Fig. 8



## RESUMO

Patente de Invenção: **"MÉTODO DE OTIMIZAÇÃO DO TRATAMENTO DE LEUCEMIA FILADÉLFIA-POSITIVA COM INIBIDORES DE ABL TIROSINA QUINASE"**.

5                   A presente invenção refere-se a um método de tratamento de leucemia Filadélfia positiva (Ph+), como leucemia linfoblástica aguda cromossomo Filadélfia positiva (Ph+ ALL) ou leucemia mielóide crônica (CML), em uma população de pacientes humanos compreendendo as etapas de:

10                   (a) administração de uma quantidade fixa predeterminada de um inibidor de Bcr-Abl tirosina quinase, como Imatinib, ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo a pacientes humanos que sofram de uma leucemia Ph+,

                    (b) coleta de pelo menos uma amostra de sangue dos ditos pacientes,

15                   (c) determinação do nível plasmático de vale (Cmin) do inibidor de Bcr-Abl tirosina quinase ou de seu metabolito, assim como das taxas de MMR,

                    (d) avaliação do potencial discriminatório de concentrações plasmáticas de vale para MMR e identificação de um limiar de Cmin para sensibilidade e especificidade ótimas, e

20                   (e) ajuste da dose do inibidor da Bcr-Abl tirosina quinase ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo aplicada aos pacientes individuais da dita população de pacientes e, opcionalmente, pacientes futuros que sofram de uma leucemia Ph+, de maneira que se atinja uma Cmin em cada paciente único igual a ou maior que o limiar de Cmin obtido na etapa (d).