



PI 01131893
PI 01131893

REPÚBLICA FEDERATIVA DO BRASIL
MINISTÉRIO DO DESENVOLVIMENTO, INDÚSTRIA E COMÉRCIO EXTERIOR
INSTITUTO NACIONAL DA PROPRIEDADE INDUSTRIAL

CARTA PATENTE Nº PI 0113189-3

O INSTITUTO NACIONAL DA PROPRIEDADE INDUSTRIAL concede a presente PATENTE DE INVENÇÃO, que outorga ao seu titular a propriedade da invenção caracterizada neste título, em todo o território nacional, garantindo os direitos dela decorrentes, previstos na legislação em vigor.

(21) Número do Depósito: PI 0113189-3

(22) Data do Depósito: 09/08/2001

(43) Data da Publicação do Pedido: 21/02/2002

(51) Classificação Internacional: C07K 14/00

(30) Prioridade Unionista: 11/08/2000 US 09/637,962

(54) Título: USOS DE EPOETINA ÔMEGA

(73) Titular: BAXTER HEALTHCARE SA, Sociedade Suíça. Endereço: Thurgauerstrasse 130, 8152 Glattpark (Opfikon), Suíça (CH).

(72) Inventor: LAWRENCE H. THOMPSON

Prazo de Validade: 10 (dez) anos contados a partir de 07/07/2015, observadas as condições legais.

Expedida em: 7 de Julho de 2015.

Assinado digitalmente por:

Liane Elizabeth Caldeira Lage
Diretora de Patentes Substituta



Relatório Descritivo da Patente de Invenção para **"USOS DE EPOETINA ÔMEGA"**.

CAMPO TÉCNICO

A presente invenção refere-se ao campo de usos terapêuticos para a eritropoietina e mais particularmente, ao tratamento de indivíduos com uma eritropoietina preparada partindo de um fragmento de DNA genômico humano Apa I, incluindo a eritropoietina recombinante expressa em células renais de hamster bebê que produz menos efeitos colaterais que outras eritropoietinas humanas recombinantes incluindo as preparadas partindo de células de Ovário de Hamster Chinês.

A eritropoietina (EPO) é uma substância farmacêutica importante para uso em uma variedade de terapias onde o estímulo da proliferação das células sanguíneas vermelhas (RBC) é desejado. Historicamente o desenvolvimento do uso de EPO recombinante (rHu EPO) tem sido observado estritamente como um fator antianemia conhecido como sendo um fator de crescimento para o estímulo de células tronco diferenciadas na medula óssea para estimular a produção de reticulócitos (isto é, a proliferação de célula pós-tronco jovens). Tipicamente, com o fim de tratar a anemia, era inicialmente esperado que a EPO fosse útil para qualquer estado da anemia quando existe uma deficiência de hormônio endógeno, quando o sangue é perdido ou quando um paciente possui indicações de anemia ou possui hipocapacidade de resposta da medula óssea ao hormônio endógeno. Os exemplos de estados que se acredita potencialmente que possam ser tratados inicialmente com a Eritropoietina incluem, a anemia de doença maligna (isto é, qualquer tipo de câncer sólido ou câncer hematológico incluindo leucemia, linfoma e mieloma múltiplo); anemia resultante de um tratamento quimioterapêutico/radiação de uma doença maligna; anemia de doença crônica incluindo por exemplo, doenças autoimunes tais como artrite reumatóide e hepatite, anemia em pacientes com AIDS, especialmente aqueles tratados com AZT; anemia da pré-maturidade; anemia associada com falência renal;

anemia de talassemia; anemia hemolítica autoimune; anemia aplástica; e anemia associada com cirurgia (por exemplo, para melhorar a doação de sangue pré-operatório para autotransfusão para estimular um aumento nos níveis de hemoglobina (hemoglobina) para conter a perda substancial de sangue ou para aumentar a eritropoiese em indivíduos que estão sofrendo transplante da medula óssea).

A eritropoiese utilizada para tais tratamentos são proteínas glicosiladas preparadas através da expressão partindo de seqüências de DNA genômico ou de cDNA da eritropoietina humana recombinante em linhagens de células de mamíferos. Como é descrito em maiores detalhes posteriormente aqui, há pelo menos três formas de eritropoietina humana recombinante utilizadas comumente na técnica, Epoetina Alfa, Epoetina Beta e Epoetina Ômega.

Foi estabelecido recentemente que as preparações de eritropoietina recombinante diferem significativamente dependendo da seqüência precisa do DNA utilizado para a expressão ou da linhagem de células utilizadas e/ou das propriedades estruturais e biológicas da eritropoietina produzida pela mesma. As propriedades estruturais e biológicas diferentes incluem tais características tais como padrões de glicosilação diferentes, isoformas diferentes (analisadas pela focalização isoelétrica (IEF) e pela análise de HPLC RP), tamanho/pesos moleculares diferentes, propriedades antigênicas diferentes, propriedades farmacocinéticas diferentes, taxas de resposta à dose diferentes, efeitos biológicos diferentes, diferenças na ligação ao receptor e similares.

Um tipo de eritropoietina comumente utilizado na terapia é produzido através da expressão em células de ovário de hamster Chinês (CHO) utilizando um fragmento grande de um clone genômico do gene da eritropoietina humana como é descrito por exemplo, nas Patentes U.S. N^{os} 4.703.008 e 5.955.422 a Lin incorporadas aqui como referência. Este tipo de eritropoietina inclui as epoetinas denominadas Epoetina Alfa (DNA genômico) ou Beta (cDNA). A Epoetina Alfa está disponível comercialmente sob os nomes comerciais EPREX, PROCRIT ou EPOGEN. O EPOGEN corre como um único

pico através da HPLC RP e possui poucas isoformas através da análise de isoformas por IEF. Foi relatado através de várias técnicas que as Epoetinas Alfa e Beta possuem um peso molecular médio estimado na faixa de 30,4 até 41 kD. Esta estimativa varia dependendo do artigo ou da técnica utilizada para a análise, (ver USPDI, sob EPOGEN; *J. Chromatog. B* 687:189, 1996; *J. Am. Soc. Nephrol.* 10:2392, 1989). Uma comparação lado a lado mostrada aqui utilizando uma análise por eletroforese em gel de SDS poliacrilamida com padrões moleculares, estima que as Epoetina Alfa e Beta possuem um peso molecular médio de aproximadamente 41 kD, enquanto que o da Epoetina Ômega é de aproximadamente 39 kD. A Epoetina B está disponível sob o nome comercial RECORMON e é quase idêntica à Epoetina Alfa mas contém menos isoformas adicionais além das isoformas principais similares às da Epoetina Alfa.

Um dos efeitos colaterais biológicos mais significativos de preparações da Epoetina Alfa ou Beta é um aumento de rotina na pressão sanguínea que pode levar rapidamente à hipertensão na dosagem inicial e pode prosseguir na forma de um evento de complicação/adverso durante períodos prolongados de tratamento para manutenção. Outros eventos adversos incluem convulsão, dores de cabeça, trombose, demora na eficiência, sintomas similares aos da gripe e muitos pacientes reclamam de níveis indesejados e indesejáveis relatados de dor aumentada no local da injeção, incluindo a administração i.v. ou s.c. e dores no corpo associadas com o tratamento com a Epoetina Alfa. *BMJ* 303:288, 1991; *Am. J. Nephrol.* 12:68, 1992; *Pharm. Week B1* 13:55, 1992; *Nephrol. Dial. Transplant* 13:817, 1998; *Clin. Nephrol.* 49:41, 1998. Em adição, um aumento na formação de plaquetas é um evento de rotina no uso das Epoetinas Alfa e Beta, que requer agentes que afinam o sangue como um aspecto de rotina da terapia e que podem contribuir bem para um risco aumentado de coagulação ou trombose especialmente no paciente com o sistema vascular obstruído. Além disso, como é mostrado em maiores detalhes posteriormente aqui, certos indivíduos sofrem outros efeitos colaterais adversos tal como dor crônica ou fadiga. Além disso, outros não respondem ao tratamento com a Epoetina Alfa ou Beta, de

forma que a resposta é ausente (não são capazes de responder) ou está limitada em natureza a alguns estados de doença ou estados causados por tratamento com agentes de radiação quimioterapêutica ou outros distúrbios que suprimem a proliferação celular. Muitas das consequências adversas do uso de rHu EPO na forma Alfa e Beta são dependentes da dose, com as doses maiores relatadas contribuindo para o início de reações adversas mais frequentes ou mais graves, com a hipertensão ou aumentos na pressão sangüínea sendo representante destas.

Infelizmente, alguns dos efeitos colaterais das epoetinas Alfas ou Betas significam que os indivíduos que exibem tais estados de saúde tal como hipertensão preexistente ou que têm o sistema vascular prejudicado, são contra-indicados para o tratamento com as epoetinas Alfas ou Betas e têm que ser monitorados cuidadosamente. A hipertensão pode estar associada com outros estados de saúde tais como estados de saúde cardíacos, câncer, disfunções hepáticas ou doenças autoimunes tal como a artrite reumatóide, que aumenta o risco de tratamento de pacientes que possuem estes estados de saúde com as Epoetinas Alfas ou Betas. Mesmo nos casos nos quais não se sabe se um paciente possui estados de saúde manifestados tais como restrições vasculares ou doença vascular tal como estreitamento arterial, os profissionais da medicina buscariam evitar um aumento na pressão sangüínea ou outros eventos adversos mesmo no paciente totalmente ou quase "normal". Ainda, um paciente pode ser "normal por não sofrer hipertensão (por exemplo, uma pressão sangüínea não superior a 90) mas pode "entrar" em hipertensão após a administração de rHu ERITROPOIETINA. Por exemplo, um aumento de 20 pontos de pressão poderia levar um paciente "normal" a um estado "hipertenso". Os pacientes que necessitam de doses maiores de rHu EPO estão sujeitos a um maior risco de evento adverso e alguns pacientes em diálise ou alguns com anemia associada com oncologia têm que tomar doses muito maiores que as necessárias para obterem o aumento desejado na proliferação das RBC, nos hematócitos ou na contagem de hemoglobinas. Em adição, o potencial para os efeitos colaterais adversos geralmente impedem o uso destas epoetinas com finali-

dades mais suaves ou sintomáticas tais como para aliviar a fadiga, para aliviar dor vascular, para aumentar legitimamente o desempenho físico, por exemplo em soldados ou para melhorar a função cognitiva em indivíduos saudáveis de outra maneira, tais como nos idosos, para os quais a eritropoietina poderia ser diferentemente benéfica, mas o risco dos efeitos colaterais poderia superar as vantagens. Estes problemas com as outras epoetinas são contribuídos, pelo menos em parte, pela freqüência e pelas altas doses das epoetinas Alfas ou Betas tipicamente necessárias para atingir um benefício terapêutico ou fisiológico. Tipicamente, a freqüência da dosagem com as Epoetinas Alfas ou Betas é de três vezes ou mais vezes por semana com a dose típica sendo de 200 ou mais UI/Kg por semana (ver para Epoetina Alfa, *Drugs* 38:863, 1989; *Drugs* 49:232, 1985; *Drugs* 51:289, 1996; *J. Bone Joint Surg.* 78:-A:62, 1996; *Lancet* 344:367, 1994; *Transfusion* 36:822, 1996; *Nephrol. Dial. Transplant* 2:85, 1999; *Neth. J. Med.* 54:10, 1999; para comparação com a Epoetina Beta, ver *Clin. Pharmacol. Ther.* 50:702, 1991).

Conseqüentemente, há uma necessidade na técnica de métodos de tratamento utilizando uma eritropoietina que não possui ou reduz os incidentes de um ou mais efeitos colaterais adversos da eritropoietina produzida em célula CHO e que poderia ser útil nos métodos para tratar pacientes que possuem estados de saúde que poderiam ser contra-indicados para o tratamento com as epoetinas Alfas ou Betas. Em adição, há uma necessidade de tratar indivíduos que não são capazes de responder ou que são afetados de forma adversa pelo tratamento com as epoetinas Alfas ou Betas. Ainda, há uma necessidade de uma eritropoietina que seja ativa para atingir uma resposta em pacientes que estão impedidos nos estados de doença com tratamento tal como na quimioterapia e na radiação ou que não são capazes de responder ou que possuem resposta inadequada a outras epoetinas.

SUMÁRIO

A presente divulgação satisfaz esta necessidade fornecendo para o tratamento de pacientes a Epoetina Ômega como é descrito na Patente U.S. Nº 5.688.697 e nos pedidos de patente U.S. números de série 08/238.255 e 08/466.412 incorporados aqui como referência. Esta está dis-

ponível comercialmente sob os nomes comerciais Elanex Erythropoietin, EPÔMEGA, EPOMAX, HEMAX, REPOTIN ou fator relacionado com citocina de EPO de Alta Potência (HP-EPO-CRF) disponível na Elanex Pharmaceuticals, Bothell Washington. Esta Epoetina Ômega aprovada e facilmente disponível é produzida em células renais de hamster bebê (por exemplo, células BHK-21) através da expressão de um fragmento de restrição Apa I do gene humano da eritropoietina. É mostrado aqui que a Epoetina Ômega possui significativamente mais potência, concentração maior no soro ao longo do tempo de eliminação (2,5 vezes a Epoetina Alfa), maior disponibilidade biológica, requer doses menores tanto no tratamento inicial (aproximadamente 75 até aproximadamente 120 UI/Kg por semana) e na manutenção (aproximadamente 20 até aproximadamente 75 UI/Kg por semana) e é eficiente nos indivíduos que não são capazes de responder ao tratamento com as outras epoetinas. É ainda divulgado que a Epoetina Ômega possui efeitos sobre pacientes que não estão relacionados à hipoxia ou à anemia ou ao aumento de célula sangüíneas vermelhas ou hemoglobina. Em outras palavras, a Epoetina Ômega possui um efeito direto sobre outros mecanismos no corpo por razões ainda não entendidas completamente, mas por meios que foram identificados partindo de observações clínicas, tais como uma redução ou a eliminação da dor corporal, uma redução na náusea, um aumento no vigor ou na "energia", um aumento na sensação do bem estar e/ou um melhor "humor", uma melhora na função hepática nos distúrbios que envolvem prejuízos ou danos no fígado e uma variedade de outras vantagens que podem ser observadas.

É fornecida aqui a descoberta de que a Epoetina Ômega é surpreendentemente diferente das epoetinas Alfa e Beta no tipo e na gravidade dos efeitos colaterais causados pela Epoetina Alfa ou Beta, que a torna particularmente útil para o tratamento de certos estados de doença tal como oncologia/câncer especialmente em associação com quimio ou radioterapia. Um dos efeitos colaterais adversos mais importante ausente da Epoetina Ômega mas presente com as outras epoetinas é a pressão sangüínea aumentada e o risco concomitante de hipertensão. Isto torna a Epoetina Ôme-

ga particularmente útil no tratamento de pacientes com hipertensão existente (ou em risco de entrar em um estado hipertenso ou em limiar hipertenso), doença cardíaca, sistema vascular prejudicado ou aqueles com risco aumentado de episódios trombóticos. Em adição, a Epoetina Ômega é divulgada aqui como sendo mais potente do que as outras epoetinas, isto é, por 5 requerer uma dose menor para fornecer um benefício terapêutico. É divulgado também que a Epoetina Ômega atua sem um período de latência, isto é, produz imediatamente as vantagens terapêuticas sem um tempo de defasagem em contraste com as outras epoetinas que tipicamente requerem pelo 10 menos duas semanas para exibir uma resposta mensurável na anemia comum tal como a anemia de pacientes de diálise renal e quatro semanas ou mais de uso antes que qualquer resposta clinicamente significativa, se possível, possa ser prevista. É mostrado ainda que é mais disponível biologicamente do que as outras epoetinas, isto é, fica no plasma em um nível mais 15 alto de concentração com base na mesma dose de epoetinas e permanece eficiente em um indivíduo durante um período prolongado. Ainda, é divulgada a ausência de formação de anticorpos para EPO em pacientes tratados com a Epoetina Ômega. Estas novas propriedades, separadas ou em combinação permitem que a Epoetina Ômega seja utilizada em uma dosagem e 20 em uma frequência reduzidas e permite seu uso no tratamento de indivíduos afetados de forma adversa através do uso das epoetinas Alfa ou Beta e/ou em indivíduos que não são capazes de responder a estas outras eritropoietinas.

Em um aspecto, são fornecidos métodos para o tratamento ou 25 para a prevenção de um estado de saúde anêmico em um indivíduo que inclui a administração de uma quantidade terapêutica da Epoetina Ômega, nos quais a quantidade é selecionada para fornecer uma vantagem terapêutica ao longo de um período de tratamento sem produzir ou exacerbar um efeito adverso selecionado do grupo que consiste em pressão sanguínea aumentada ou hipertensão. Em uma modalidade, a pressão sanguínea inclui uma 30 medida diastólica ou sistólica que não é aumentada em mais que 10 mm de Hg durante o período de tratamento. Em uma outra modalidade, a medida

diastólica ou sistólica não é aumentada em mais de 1 mm de Hg por aumento unitário na contagem de hemoglobina (g/dl). Ainda em uma outra modalidade, o risco de desenvolvimento de hipertensão em uma população de indivíduos tratados com a Epoetina Ômega é menor que 15% em relação a
5 uma população de indivíduos tratados com um placebo.

O estado de saúde anêmico pode ser qualquer tipo de estado de saúde anêmico incluindo mas não limitado à anemia renal, à anemia de doença maligna, à anemia associada com quimioterapia, à anemia de doença crônica, à anemia na AIDS, à anemia da prematuridade, à anemia de talassemia, à anemia de doença hemolítica autoimune ou à anemia aplástica. Em
10 adição, o método é útil para o tratamento ou para a prevenção de um estado de saúde anêmico associado com um procedimento operatório. Em uma modalidade, o método inclui a administração da Epoetina Ômega antes da retirada do sangue que será utilizado em uma autotransfusão (conhecida
15 também como transfusão autóloga). Em uma outra modalidade, o método inclui a administração da Epoetina Ômega em uma etapa pré-operatória, enquanto que ainda em uma outra modalidade, a Epoetina Ômega é administrada em uma etapa pós-operatória. Ainda em uma outra modalidade, o procedimento operatório é o transplante de medula óssea.

Em um outro aspecto, é fornecido um método para o tratamento ou para a prevenção de um estado de saúde anêmico em um indivíduo que não é capaz de responder ou que é afetado de forma adversa pelo tratamento com uma quantidade terapêutica de Epoetina Alfa ou Beta. O método
20 inclui similarmente a administração de uma quantidade terapêutica da Epoetina Ômega, em que a quantidade da Epoetina Ômega é selecionada para fornecer uma vantagem terapêutica ao longo de um período de tratamento. Tipicamente, doses de 50-150 UI/kg podem ser administradas em uma frequência de uma a três vezes por semana.

Em um aspecto, o tempo necessário para o período de tratamento varia dependendo do tipo e da gravidade da anemia ou variará de
30 acordo com uma vantagem terapêutica alvo, que inclui, mas não está limitada a um aumento na contagem de células sanguíneas vermelhas (RBC), a

um aumento no escore de hematócritos (HCT), a um aumento na contagem de hemoglobina. O tratamento típico inclui doses significativamente menores de Epoetina Ômega e/ou uma dosagem menos freqüente para atingir uma resposta terapêutica que pode ser obtida de modo algum abaixo de qualquer dosagem relatada de outras epoetinas, tal como na quimioterapia/radioterapia em pacientes com câncer/oncologia. Isto adiciona ainda a característica de uma resposta rápida e mensurável sem latência, de forma que os profissionais da medicina que estão tratando pode esperar um retorno partindo das descobertas no laboratório provenientes do sangue dentro de uma semana ou menos, comparado com um tão longo quanto 2 até 5 semanas com as outras epoetinas. Isto por sua vez permite que a titulação imediata da dosagem atinja o resultado no paciente e a capacidade de determinar rapidamente uma capacidade de resposta do paciente em relação à Epoetina Ômega quando pode ser indicada uma resposta de retorno rápida ou ligeira. Uma resposta é particularmente útil para a quimioterapia ou terapia de radiação do paciente que está necessitando de uma resposta imediata a fim de continuar o tratamento para salvar a vida e não ser retirado do tratamento, fornecendo assim a vantagem de não precisar se expor ao risco contido na transfusão de sangue. Isto permite um tratamento prolongado com agentes quimioterapêuticos e/ou com radiação para destruir ou inibir o câncer, quando de outra maneira uma descontinuação do tratamento pode permitir que o câncer cresça ou se torne mais resistente aos produtos quimioterapêuticos como um resultado da retirada ou da diminuição da dose ou da freqüência do tratamento. Ainda, permite uma melhora imediata relativa da vida em um paciente que está anêmico e permite que o corpo humano tenha uma atitude saudável do sangue para lutar com uma doença, tal como o câncer, permitindo que o corpo utilize melhor seu sistema natural de lidar tanto com o tratamento quanto com o câncer.

Em um aspecto relacionado, é descrita uma melhora na sensação de bem estar de forma geral do paciente tratado, incluindo pacientes da quimioterapia administrados com a Epoetina Ômega cuja melhora no comportamento tendia a diminuir a gravidade percebida pelo paciente e à redu-

ção da quimio/radioterapia. Isto produz uma melhor psique do paciente adaptada para tolerar a quimio/radioterapia e uma disposição de entrar novamente na quimio/radioterapia em qualquer retorno do câncer. Um sentido virtualmente imediato de melhora no bem estar ou de melhora no comportamento permitiu que pelo menos um paciente tivesse um estilo de vida normal mesmo enquanto sofria quimioterapia independente de uma alteração na hemoglobina ou na resposta das RBC. Em um outro aspecto relacionado, o tratamento com a Epoetina Ômega fornece ainda uma redução ou a eliminação da náusea no caso de pacientes em quimio/radioterapia, mesmo até o ponto de um paciente recusar os medicamentos normais para náusea tipicamente prescritos para o paciente em quimioterapia.

Em outros aspectos, são fornecidos, métodos para o tratamento ou para a prevenção de uma anemia associada com vários estados de saúde, incluindo um estado de saúde cardíaco ou um paciente com o sistema vascular prejudicado, uma disfunção hepática, hepatite, uma doença autoimune ou uma doença maligna (isto é, câncer). Estes métodos incluem o tratamento de indivíduos sem aumentar o risco ou a magnitude de um efeito colateral adverso, incluindo mas não limitado à pressão arterial aumentada ou à hipertensão. Estes métodos incluem ainda o tratamento de um indivíduo que não é capaz de responder ou que foi afetado de forma adversa pelo tratamento com a Epoetina Alfa ou Beta. No contexto do tratamento de estados de saúde associados com o câncer, os métodos são úteis no tratamento de estados de saúde anêmicos causados totalmente ou em parte, por uma terapia para o câncer. Estas modalidades incluem estados de saúde anêmicos causados por ou contribuídos pela quimioterapia ou pela radioterapia. Estes métodos incluem a administração da Epoetina Ômega antes, durante ou após a conclusão da terapia para o câncer. Em um outro aspecto, é fornecido um método para tratamento de um indivíduo com doses mais baixas de Epoetina Ômega, tal como 12.000 UI por semana ou menor e/ou uma dose administrada somente uma vez por semana comparada a 100.000 UI até mais de 200.000 UI por semana para a Epoetina Alfa que é tipicamente administrada duas ou mais vezes por semana. Há também geralmente um

risco maior de reações adversas inerentes às dosagens maiores de epoetinas, uma vez que muitas reações adversas podem ser relacionadas à dose em termos da dose absoluta em UIs de Epoetina administrada em um regime de tratamento típico.

5 Em um outro aspecto, é fornecida, uma formulação ou um kit para o tratamento de um indivíduo que inclui uma quantidade terapêutica da Epoetina Ômega formulada para tratar um indivíduo sem produzir ou exacerbar um efeito colateral adverso tal como a hipertensão ou a pressão sangüínea aumentada. Este aspecto inclui formulações ou kits para o tratamento de um indivíduo incapaz de responder ao ou afetado adversamente pelo tratamento com a Epoetina Alfa ou Beta. A formulação ou o kit pode incluir opcionalmente instruções para a administração da quantidade terapêutica da Epoetina Ômega para atingir uma vantagem terapêutica. As instruções podem incluir ajustes da quantidade terapêutica da Epoetina Ômega através da comparação com uma quantidade de Epoetina Alfa ou Beta utilizada em outros tratamentos.

 Ainda, é divulgado o resultado surpreendente de que a Epoetina Ômega possui uma redução direta e aparentemente imediata e contínua sobre a dor corporal associada com vários estados de saúde incluindo os de oncologia, fibromialgia, síndrome de fadiga crônica, RA, hepatite e incluindo estados do fígado prejudicado/doente assim como no paciente com câncer sofrendo quimioterapia. Ainda mais surpreendentemente, a redução na dor corporal ocorre independentemente de uma eritropoiese significativa que estimula uma resposta tal como um aumento na contagem das RBC, dos hematócritos ou dos níveis de hemoglobina. A redução na dor começa dentro de minutos após a administração da dose e pode continuar durante vários dias.

 É também divulgada uma melhora na qualidade de vida, no vigor e na sensação de bem estar, em um período inferior a uma semana ou em um período de uma até duas semanas, de administração da Epoetina Ômega a um paciente com o fígado prejudicado sofrendo de hepatite avançada se aproximando a uma condição terminal. Estas melhoras mensuráveis ocor-

reram independentemente de um aumento na hemoglobina ou das RBC; na contagem e adicionalmente, havia uma melhora em vários parâmetros da função hepática que eram medidos através de testes típicos de laboratório incluindo **sgot** e outros. A melhora na sensação de bem estar permitiu que
5 um paciente preso à cama sofrendo de hepatite terminal fosse capaz de retornar a um estilo de vida comum durante um período de aproximadamente dois anos.

Estes e outros aspectos das vantagens dos métodos de tratamento utilizando a Epoetina Ômega que são fornecidos aqui serão evidentes
10 para um versado na técnica à luz da descrição detalhada a seguir.

DESENHOS

A Figura 1 representa um gel de focalização isoelétrica corado com Coomassie que ilustra isoformas diferentes contidas em preparações de amostras de epoetinas Alfa, Beta e Ômega que resultam em parte, de substitutos de carboidratos diferentes.
15

A Figura 2 representa um gel de focalização isoelétrica corado com prata que ilustra isoformas diferentes contidas em preparações de amostras de Epoetina Alfa comparada com as de Epoetina Beta e como estas diferem da Epoetina Ômega.

20 A Figura 3 representa um gel de Poliacrilamida contendo SDS que ilustra os pesos moleculares diferentes em preparações de amostras de Epoetina Alfa, Beta e Ômega.

A Figura 4 ilustra dados de testes clínicos que mostram a ocorrência de vários efeitos colaterais adversos em pacientes tratados com a
25 Epoetina Ômega em comparação com pacientes tratados com a Epoetina Alfa.

A Figura 5 ilustra uma comparação da Epoetina Ômega com a Epoetina Alfa em relação a um aumento da PRESSÃO SANGÜÍNEA (PS) sistólica média sobre uma linha de base após a administração s.c. (30 por
30 grupo).

A Figura 6 ilustra os efeitos da Epoetina Ômega sobre a pressão sangüínea. A Figura 6A mostra uma comparação da Epoetina Ômega com a

Epoetina Alfa sobre a PRESSÃO SANGÜÍNEA (PS) sistólica (A) e a PRESSÃO SANGÜÍNEA (PS) diastólica (B) médias em relação ao efeito sobre o aumento da hemoglobina. A Figura 6C mostra uma diminuição ligeira porém linear tanto na pressão diastólica quanto sistólica ao longo de um período de
5 tratamento. A Figura 6D mostra um aumento na hemoglobina ao longo de um período de tratamento, um decréscimo na dose de Epoetina Ômega ao longo do período de tratamento e um decréscimo nas diminuições da pressão do sangue arterial durante o mesmo período.

A Figura 7 mostra uma ausência de aumento significativo nas
10 plaquetas em indivíduos tratados com a Epoetina Ômega.

A Figura 8 ilustra as diferenças nos requerimentos da dose de manutenção para o tratamento de uma anemia com a Epoetina Ômega em comparação com pacientes tratados com a Epoetina Alfa.

A Figura 9 ilustra o tempo médio de concentração da eritropoietina no plasma para 18 indivíduos que receberam um dose única s.c. de 50
15 UI/kg da Epoetina Ômega em comparação com a Epoetina Alfa. A Figura 9A mostra as concentrações comparativas no soro de rHu EPO, comparando a Epoetina Ômega (linha superior) com a Epoetina Alfa (linha inferior), ilustrando que ao longo do tempo, as concentrações no soro nos pacientes *in vivo* são 2,5 vezes maior em área para a Epoetina Ômega em relação à
20 Epoetina Alfa. A Figura 9B mostra as concentrações comparativas no soro de rHu EPO Alfa e Beta, ilustrando que os níveis de Alfa e Beta no soro são quase idênticos.

A Figura 10 ilustra as doses semanais absolutas e as concentrações médias de eritropoietina no plasma em pacientes tratados com a Epoetina Ômega (A) ou com a Epoetina Alfa (B).
25

A Figura 11 ilustra uma comparação sobre a dor sofrida pelos pacientes tratados através de injeção s.c. de Epoetina Ômega ou de Epoetina Alfa. A dor é expressa na forma de escores médios da Escala Análoga Visual ("Visual Analogue Scale") para dor no local da injeção. (30 por grupo).
30

A Figura 12 ilustra a resposta rápida na obtenção de um aumento nos níveis de hemoglobina mostrado na forma da média de 379 paci-

entes que receberam a administração da Epoetina Ômega através de injeção i.v. ou da média de 450 que receberam doses através de injeção s.c.. As barras de erro representam a SEM.

5 A Figura 13 ilustra a titulação semanal média e as doses de manutenção para os pacientes que receberam a administração da Epoetina Ômega através de injeção i.v. (A) ou de injeção s.c. (B).

A Figura 14 mostra os resultados provenientes de um teste clínico que ilustra que os valores médios de hemoglobina aumentam continuamente ao longo de 11 semanas de tratamento com a Epoetina Ômega.

10 A Figura 15 ilustra uma resposta rápida na obtenção de um aumento nos níveis de hemoglobina utilizando uma dose única semanal de Epoetina (A) e a porcentagem de indivíduos que alcançaram um nível alvo de hemoglobina ao longo do tempo (B). A Figura 15C ilustra um aumento rápido e linear na hemoglobina para as primeiras 7 semanas de um período de tratamento de 24 semanas em uma população de pacientes que recebeu
15 uma dose média de aproximadamente 3x25 até aproximadamente 3x33 UI/kg/semana e mostra uma diminuição gradual na dose semanal média total necessária ao longo do período de tratamento.

A Figura 16 ilustra uma comparação dos níveis de resposta da hemoglobina em pacientes tratados com a Epoetina Ômega ou com a Epoetina Alfa através de injeção s.c. (30 por grupo) exibindo os valores médios de hemoglobina (A) e a dose semanal absoluta média necessária para manutenção (B).
20

A Figura 17 ilustra uma comparação dos níveis de resposta da hemoglobina em pacientes tratados com a Epoetina Ômega ou com a Epoetina Alfa como uma função da linha de base da hemoglobina (A) e a proporção do aumento médio da hemoglobina/dose semanal média (B).
25

A Figura 18 ilustra os resultados provenientes de um teste de retrocruzamento triplo, mostrando que um indivíduo incapaz de responder a Epoetina Alfa é altamente capaz de responder a Epoetina Ômega. A 18A mostra uma resposta positiva inicial para a Epoetina Ômega administrada duas vezes por semana em uma primeira fase; a 18B mostra a incapacidade
30

de resposta a Epoetina Alfa administrada duas vezes por semana em uma segunda fase; a 18C mostra a resposta a Epoetina Ômega administrada uma vez por semana em uma terceira fase. Os painéis superiores mostram as doses semanais totais, os painéis centrais mostram a contagem de hemoglobina e os painéis inferiores mostram os efeitos sobre a pressão sanguínea.

A Figura 19 ilustra o uso da Epoetina Ômega em um procedimento pré-operatório para prevenir a anemia na doação de sangue. A e B mostram os níveis de hemoglobina para os indivíduos em um grupo de tratamento e um de controle, respectivamente. C e D mostram as taxas lineares médias do declínio da hemoglobina até a descarga final e até o ponto da cirurgia, respectivamente.

As Figuras 20A e B ilustram uma contagem média de RBC e de reticulócitos, respectivamente, para pacientes tratados com a Epoetina Ômega e de controle que doaram sangue em um procedimento pré-operatório. C mostra um nível de ferro total médio no soro (TSI) para os pacientes tratados e de controle até a descarga final.

A Figura 21 ilustra o uso da Epoetina Ômega para tratar a anemia associada com a quimioterapia. A 21A mostra uma variação nos níveis de hemoglobina ao longo de um período de tratamento de quimioterapia. A 21B mostra um planejamento para a administração da Epoetina Ômega e o tratamento de quimioterapia que resulta nos níveis de hemoglobina mostrados na Figura 21A.

A Figura 22 ilustra uma comparação de faixas de doses necessárias para o tratamento da anemia associada com os pacientes em quimioterapia obtidas de um estudo preliminar de oito semanas do tratamento com a Epoetina Ômega em comparação com um tratamento similar com a Epoetina Alfa.

A Figura 23 ilustra uma comparação do aumento da hemoglobina nos pacientes em quimioterapia tratados com a Epoetina Ômega obtido de um estudo preliminar de oito semanas do tratamento com a Epoetina Ômega com um tratamento similar com a Epoetina Alfa.

A Figura 24 ilustra a eficiência da Epoetina Ômega no tratamento da anemia da prematuridade (isto é, anemia em bebês prematuros) em um estudo com 23 bebês. A 24A mostra que o grupo dos bebês tratados com a Epoetina Ômega necessitava de menos transfusões que o grupo de controle não tratado. As 24B-D mostram respectivamente, um aumento na contagem de RBC (B), no escore de hematócritos (C) e no nível de hemoglobina (D) no grupo tratado com a Epoetina em relação ao grupo de controle.

A Figura 25 ilustra a eficiência comparativa da dose necessária para o tratamento de pacientes de diálise renal ao longo de um período de doze semanas com a Epoetina Ômega versus a Epoetina Alfa.

A Figura 26 ilustra uma distribuição das necessidades de dose de manutenção em uma população de pacientes de diálise renal tratados com a Epoetina Alfa.

15 DESCRIÇÃO DETALHADA

Antes de apresentar a presente invenção em detalhes, são fornecidas as definições a seguir para auxiliar o entendimento da mesma.

"Um sintoma associado" com uma doença ou estado de saúde é um sintoma que ocorre de forma contemporânea à doença ou ao estado de saúde ou como um resultado de um tratamento da doença ou do estado de saúde. A relação da doença ou do estado de saúde com o sintoma associado com o mesmo pode ser causal ou não. Mais particularmente, o sintoma pode ser independente da doença ou do estado de saúde ou pode ser dependente da doença ou do estado de saúde porque este é causado diretamente pela doença ou pelo estado de saúde, é causado indiretamente causado por um efeito da doença ou do estado de saúde ou é causado por um tratamento primário da doença ou do estado de saúde.

"Afetado de forma adversa" ou "efeito colateral adverso" é uma resposta biológica, um estado de saúde, uma medida biológica indesejados ou risco aumentado dos mesmos, que pode ocorrer após a administração de um agente farmacêutico, particularmente rHu EPO a um indivíduo.

Um "estado de saúde contra-indicado" é um primeiro estado de

saúde ou sintoma para o qual o uso de uma terapia para tratar um segundo estado de saúde associado com o primeiro, colocaria em um risco maior ou tornaria maior a intensidade de um efeito adverso do que se o primeiro estado de saúde não estivesse associado com o mesmo.

5 "Tratamento ou prevenção de um estado de saúde anêmico" significa a administração de uma terapia que é eficiente na prevenção, redução, melhora ou supressão de uma condição anêmica. Em um aspecto, o tratamento se aplica a um estado de saúde anêmico preexistente definido por uma medida de anemia tal como as RBC, hemoglobina, hematócrito ou
10 outra medida. Em um outro aspecto, a prevenção de um estado de saúde anêmico significa o tratamento para reduzir ou prevenir um estado de saúde anêmico que se espera estatisticamente que ocorra em um indivíduo como um resultado de um procedimento médico ou um estado de saúde médico associado freqüentemente com a anemia.

15 Um "estado de saúde cardíaco" é um estado de saúde patológico do coração que inclui, mas não está limitado à doença cardíaca congestiva, à falência cardíaca crônica, à isquemia do miocárdio e ao enfarte do miocárdio.

Uma "vantagem terapêutica" é um resultado positivo do tratamento de um sintoma e pode incluir, por exemplo, uma alteração benéfica
20 em um índice clínico tal como na contagem de células sanguíneas vermelhas (RBC), na contagem de plaquetas, no hematócrito (HCT), no nível de hemoglobina (hemoglobina) assim como nos índices subjetivos tal como em dor reduzida, fadiga reduzida, vigor aumentado ou melhora na sensação de
25 bem estar.

Um "período de tratamento" é no mínimo, o tempo entre a primeira administração de uma terapia e a detecção de um benefício terapêutico da terapia. Um período de tratamento pode ser estendido durante um período definido ou indefinido além do tempo mínimo.

30 "Sem produzir ou exacerbar um efeito adverso" é não causar um efeito colateral adverso, não piorar um efeito adverso existente ou não aumentar o risco de ocorrência do efeito adverso em mais de 15% em relação

ao risco encontrado não tratando o indivíduo. O risco pode ser determinado através da comparação da incidência da ocorrência em uma população de pacientes similares tratados com a Epoetina Ômega com pacientes tratados com um placebo. Em relação à hipertensão, o risco é menor que aproximadamente 15% de forma que um paciente com uma pressão sangüínea no "nível normal" desenvolverá uma medida de pressão sangüínea de aproximadamente 140/80-85 mm de Hg ou maior. Em relação à pressão sangüínea, um aumento na pressão diastólica ou sistólica menor que 10 mm de Hg ao longo de uma medida pré-tratamento não é significativo.

Um "nível normal" é um valor dentro de uma faixa de valores de medidas biológicas ou clínicas que é considerado por um médico como sendo estatisticamente normal em uma população de indivíduos saudáveis. Uma lista de níveis normais pode ser encontrada em várias referências, por exemplo, *Harrison's Principles of Internal Medicine*. Um versado na técnica irá considerar que o que é um "nível normal" variará com fatores tais como a idade, o peso, o gênero e pode estar sujeito a alteração com os novos entendimentos na técnica.

Uma "UI" ou "unidade internacional", é uma medida padronizada da quantidade de um efeito biológico especificado de uma droga ou de um material que ocorre naturalmente. Em particular, uma UI para a eritropoietina se refere à medida de unidade proveniente de um ensaio *in vivo* com camundongos policitêmicos ex-hipóxicos que é padronizada utilizando a World Health Organization's International Reference Preparation of Erythropoietin. A quantidade de material necessária para fornecer uma UI para um certo material variará com a origem, a condição, a qualidade, a pureza e/ou o tipo de material. A relação entre as UIs e as outras unidades tais como as definidas por ensaios radioimunes, pode ser também entendida através da referência a Storring e outros, *Brit. J. Haematol.* 100:79, 1998, incorporado aqui como referência.

30 *Propriedades Estruturais das Epoetinas*

Como é mencionado anteriormente, as eritropoietinas preparadas partindo de DNAs diferentes (genômico ou cDNA) e/ou em linhagens de

células diferentes possuem padrões de glicosilação diferentes e outros atributos que resultam em glicoproteínas com atividades biológicas diferentes. No caso da Epoetina Ômega, as frações com picos amplos selecionadas dos resultados de um ensaio *in vivo* na etapa final de purificação isoeletrica

5 utilizando um ensaio com camundongos policitêmicos mostram tipicamente uma faixa de aproximadamente 40.000 até aproximadamente 65.000 UI/mg. As frações selecionadas com picos mais estreitos possuem uma atividade *in vivo* na faixa de 90.000 UI até 120.000 UI por mg. Para a Epoetina Alfa, a atividade *in vivo* das preparações farmacêuticas está tipicamente na faixa de

10 aproximadamente 110.000 UI por mg. As preparações farmacêuticas são testadas em um processo de garantia da qualidade/controle da qualidade utilizando o ensaio com camundongos policitêmicos antes de serem liberadas para o uso humano. Por exemplo, sob as condições de ensaio com camundongos exipóxicos policitêmicos (veja, *Nature*, (1961) (191:1069-1087), os valores vari-

15 ando de aproximadamente 40000 a cerca de 65000 u/mg são observados para a Epoetina Ômega. Os resultados do ensaio radioimunológico indicam uma atividade biológica *in vitro* na faixa de aproximadamente 200.000 até aproximadamente 240.000 UI/mg para a Epoetina Ômega. Foi relatado que a EPO urinária purificada possui uma atividade *in vivo* de aproximadamente 45.000 UI até acima de

20 aproximadamente 75.000 ou mais por mg. Em adição, há provavelmente diferenças correspondentes nas estruturas secundárias ou terciárias das Eritropoietinas recombinantes (isto é, estrutura/dobramento da proteína) assim como nas estruturas estabelecidas na composição dos carboidratos e na força de ligação dos mesmos, assim como na estabilidade das várias glicoproteínas muito embora

25 a seqüência primária da proteína possa ser idêntica. Cada forma conhecida de eritropoietina recombinante é uma glicoproteína que possui um grande número de cadeias complexas de carboidratos que incluem açúcares que estão N-ligados aos resíduos de amino e/ou O-ligados aos resíduos hidróxi. Entretanto, o teor, a quantidade, o número, a posição, a força de ligação, a estrutura e a composição das ligações dos

30 carboidratos diferem entre as diferentes eritropoietinas recombinantes e entre a eritropoietina urinária humana. A estrutura e a composição dos resíduos de carboidrato da Epoetina Ômega foram descritas por exemplo, por Nimtz e outros *Eur. J. Biochem.*

213:39, (1993); Tsuda e outros *Eur. J. Biochem.* 188:405, (1990); e Sytkowski e outros, *Biochem. Biophys. Res. Comm.* 176:698, (1988) dos quais cada um é totalmente incorporado aqui como referência.

Sytkowski e outros, relatam os resultados da eletroforese em gel de poliacrilamida com dodecilsulfato de sódio (SDS-PAGE) da Epoetina Ômega, que estimam que a glicoproteína possui um peso molecular médio (cerca de 35 kDa) que é comparável ao encontrado para a glicoproteína da eritropoietina urinária humana (34-39 kDa; ver, por exemplo, Miyake, T. e outros, em *J. Biol. Chem.* (1977) 252:5558-5564). Estudos adicionais sob condições de focalização isoeletrica mostram que a Epoetina Ômega é compreendida de várias isoformas (isto é, por IEF, aproximadamente 6-8 isoformas em frações de cortes amplos e aproximadamente 6 isoformas em frações de pico) o que indica tipos e quantidades diferentes de glicosilação e em particular, quantidades diferentes de sialilação. No caso tanto da Alfa quanto da Beta, as isoformas parecem ser de 2 até 4 no número total que é medido através da IEF comparativa.

Nimtz e outros, observaram que a Epoetina Ômega possui um teor de oligossacarídeos O-ligados menor que 1 mol por mol de glicoproteína. Na verdade, o teor de oligossacarídeos O-ligados da Epoetina Ômega pode ser substancialmente menor que 1 mol por mol de glicoproteína e embora o grau de O-glicosilação possa variar de batelada para batelada, este é geralmente de aproximadamente 0,6 até aproximadamente 0,7 mol por mol de glicoproteína. Ainda investigações adicionais das características físico-químicas da Epoetina Ômega mostram que um grupamento oligomanossídico fosforilado está presente no sítio de N-glicosilação Asn-24. (Ver, Nimtz e outros, em *FEBS Letters* (1995) 365:203-208 também incorporado como referência). Acredita-se que a Epoetina Ômega possua três sítios de N-glicosilação nos resíduos de aminoácidos Asn-24, Asn-38 e Asn-83 e acredita-se ainda que possua um sítio de O-glicosilação no resíduo de aminoácido Ser-126. E, ao contrário da eritropoietina urinária humana ou da Epoetina Alfa ou Beta, a Epoetina Ômega, que é expressa partindo do fragmento Apa I de DNA da eritropoietina genômica humana transformado células hospedei-

ras BHK, mantém substancialmente toda a sua atividade biológica *in vivo* mesmo após ser submetida a condições que levam à N-desglicosilação substancial, se não completa. (Ver, Sytkowski, A. J. e outros, em *Biochem. Biophys. Res. Commun.* (1991) 176(2):698-704 também incorporado aqui
5 como referência). A Epoetina Ômega é exclusiva em relação a isto porque é
similarmente relatado que as outras Epoetinas perdem a atividade *in vivo*
após a N-desglicosilação. Conseqüentemente, os métodos divulgados aqui
podem ser realizados com qualquer eritropoietina recombinante que exibe
estas e outras características estruturais e/ou funcionais da Epoetina Ôme-
10 ga.

As Figuras 1-3 representam análises de eletroforese em gel que
ilustram visualmente as diferenças estruturais entre as epoetinas Alfa, Beta e
Ômega. A Figura representa um gel de focalização isoelétrica corado com
Coomassie que mostra as isoformas diferentes contidas nas preparações de
15 amostra das epoetinas Alfa, Beta e Ômega. Estas diferenças estruturais re-
sultam, em parte, dos componentes de carboidrato diferentes. As epoetinas
Alfa e Beta possuem composições similares com quatro isoformas detecta-
das facilmente no pls 3,7, 3,8, 3,9 e 4,1. Destas, as isoformas componentes
principais para ambas as epoetinas Alfa e Beta são as com pls de 3,8 e 3,9.
20 A Epoetina Ômega possui isoformas em 3,8, 3,9 e 4,1, entretanto, a Epoeti-
na Ômega contém ainda isoformas menos ácidas nos pls 4,3, 4,5 e 4,6. Em
adição, os componentes principais das isoformas da Epoetina Ômega são os
com pls de 3,9, 4,1, 4,3 e 4,5.

A Figura 2 mostra um gel de focalização isoelétrica corado com
25 prata mais sensível que revela adicionalmente que a Epoetina Beta possui
isoformas em menores quantidades nos pls de 4,2 e 4,6. A Figura 3 mostra
um gel de poliacrilamida com SDS corado com prata que ilustra a estimativa
de um exemplo de pesos moleculares diferentes em preparações de amos-
tras das epoetinas Alfa, Beta e Ômega. Nesta análise, o peso molecular mé-
30 dio para o conjunto de isoformas da Epoetina Ômega foi estimado em 39 kD
independente do fato da preparação estar diluída, por exemplo, formulada
para uso terapêutico (faixas 4 e 5) ou de ser proveniente de um concentrado

em massa (faixa 8, 11 e 12). Em contraste, para as epoetinas Alfa e Beta, foi estimado que o conjunto de isoformas possuía pesos moleculares de 41 para as preparações diluídas (faixas 6 e 7) ou 42 kD, para as preparações concentradas (faixas 9 e 10). Estas estimativas são baseadas em uma análise, entretanto outras análises mostrarão outras estimativas para os pesos moleculares ou para as isoformas. O método da estimativa irá afetar a análise, entretanto, qualquer análise meticulosa irá mostrar uma diferença entre o peso molecular da Epoetina Ômega e o da Epoetina Alfa ou Beta. Embora não se esteja ligado à teoria, acredita-se que uma explicação para a diferença nos pesos moleculares para as formas diluída e concentrada das epoetinas Alfa e Beta, seja que estas eritropoietinas são mais suscetíveis à proteólise ou à hidrólise de carboidratos do que a Epoetina Ômega.

Respostas Antigênicas

Em adição à suscetibilidade à proteólise ou à hidrólise, a antigenicidade de uma droga recombinante tal como a eritropoietina pode afetar sua eficiência, capacidade de resposta à dose e/ou disponibilidade biológica ao longo do tempo. Foi relatada a presença de anticorpos IgG anti-EPO neutralizadores em alguns indivíduos anêmicos submetidos à hemodiálise que falharam em responder ao tratamento com a Epoetina Alfa ou com a Epoetina Beta. Ver por exemplo, *New England J. Med.*, 1996, 335:523; e *Pharmacol. Res.* 41:313, 2000 incorporados aqui como referência. Em contraste, a Epoetina Ômega parece ser menos antigênica porque pelo menos três testes clínicos (chamados aqui de testes ECU, Brasileiro e Argentino descritos posteriormente aqui em maiores detalhes) mostraram que embora todos os pacientes tivessem sido analisados em busca de anticorpos neutralizadores, nenhum foi encontrado. Embora novamente não se esteja ligado à teoria, acredita-se que o padrão de glicosilação da Epoetina Ômega possivelmente resulte em uma molécula mais semelhante à da Eritropoietina humana que ocorre naturalmente ou em uma molécula que é diferente estruturalmente mas é simplesmente menos antigênica que a EPO endógena encontrada no soro humano. Em adição, é provável que as diferenças na estrutura terciária da proteína possa contribuir para as diferenças na antigeni-

cidade. Em qualquer caso, a evidência antigênica indica que é menos provável que a Epoetina Ômega seja reconhecida por um sistema humano de imunofiscalização do que as outras rHu EPOs. Em um estudo publicado recentemente, foi relatado que os usuários da Epoetina Alfa têm os anticorpos anti-rHu EPO aparecendo em aproximadamente 66% dos pacientes em terapia. Em contraste, menos de aproximadamente 1% dos pacientes tratados com a Epoetina Ômega ao longo de todos os estudos exibiu a presença de anticorpos anti-rHu EPO. Embora novamente não se esteja ligado à teoria, a antigenicidade mais alta da Epoetina Alfa pode ser pelo menos parte da causa das doses crescentes (requerimentos de doses progressivas) e/ou de uma medida inferior da Área Sob a Curva (AUC – Area Under the Curve) da rHu EPO disponível em pacientes sofrendo um tratamento prolongado com a Epoetina Alfa. Um relato da Itália publicado recentemente indica que mais de 60% dos pacientes tratados com as Epoetinas Alfa ou Beta exibem a presença de anticorpos para as EPOs recombinantes. (Castelli G. e outros, *Detection Of Anti-Erythropoietin Antibodies In Haemodialysis Patients Treated With Recombinant Human Erythropoietin*, Pharmacol Res., 2000 Mar. 41(3):313-8 incorporado aqui como referência).

Ainda, é observado que a expressão da EPO partindo do fragmento Apa I em células cultivadas (BHK e COS) produz milhões de unidades por litro de meio de cultura, indicando uma taxa muito rápida de tradução antes da glicosilação pós-tradução. Em contraste, as taxas de produção para os sistemas que expressam as Epoetinas Alfa e Beta estão tipicamente na faixa de 1400 UI por litro de fluido de cultura. No caso da Epoetina Ômega, acredita-se que o uso do fragmento genômico Apa I produza mRNA que é traduzido de forma mais eficiente dentro da célula que provavelmente afeta a estrutura tridimensional da proteína pré-glicosilada resultando em uma proteína que é diferente das outras rHu EPOs ou da EPO urinária ao invés de possuir a mesma seqüência de aminoácidos. Está estabelecido agora que os receptores para as várias citocinas são altamente sensíveis às estruturas de ordem superior das proteínas do fator de sinalização/citocinas que são capazes de ativar o receptor. Assim, as diferenças nos efeitos clínicos ou

médicos da Epoetina Ômega não podem ser relacionadas somente às diferenças na estrutura dos carboidratos, mas podem ser relacionadas aos outros fatores tal como a estrutura secundária ou terciária da proteína.

Efeitos Adversos Em Geral

5 As diferenças na estrutura das epoetinas diferentes contribuem para as propriedades terapêuticas diferentes e para os riscos e intensidades diferentes dos efeitos colaterais adversos. Como é mencionado anteriormente, são fornecidos aqui métodos para uso da Epoetina Ômega no tratamento ou na prevenção de um estado de saúde anêmico sem aumentar de
10 forma significativa o risco de um efeito colateral adverso, especialmente a pressão sangüínea aumentada ou a hipertensão. Estes métodos são úteis no tratamento ou na prevenção da anemia em pacientes que possuem um estado de saúde preexistente de pressão sangüínea alta e/ou no tratamento de pacientes que possuem estados de saúde associados tal como
15 câncer, um estado de saúde cardíaco, uma doença autoimune, uma disfunção hepática, cirrose, esclerose do fígado, hepatite ou disfunção renal, sem produzir ou exacerbar de forma significativa um efeito colateral adverso. Outros efeitos colaterais adversos podem incluir a trombose, o aumento de plaquetas no sangue, náusea ou dor no local da injeção resultante do trata-
20 mento.

A Figura 4 mostra que a porcentagem de ocorrência dos efeitos colaterais adversos mais comumente relatados em pacientes tratados com a Epoetina Ômega é significativamente menor do que a nos pacientes tratados com a Epoetina Alfa. É de importância particular para a presente invenção a
25 ocorrência de hipertensão. A hipertensão é exacerbada através de aumentos na pressão sangüínea que é um risco associado com todos os tratamentos com eritropoietina. A fadiga está freqüentemente associada com a anemia ou com um estado de saúde tal como uma disfunção do fígado ou câncer ou com um tratamento primário de tais doenças. A náusea é um sintoma co-
30 mum de certos tratamentos terapêuticos primários tais como a quimioterapia e a terapia com radiação.

Hipertensão e Pressão Sangüínea

A hipertensão que pode ser manifestada na forma de um agravamento de um estado de saúde preeexistente e/ou de uma hipertensão recém estabelecida, é o efeito adverso mais freqüente observado em pacientes anêmicos em hemodiálise tratados com a Epoetina Alfa e ocorre em 25-35% e 40-60% dos pacientes respectivamente. Geralmente pode ser esperado um aumento controlado de 20 pontos na pressão sangüínea na maioria dos casos tratados com a Epoetina Alfa. Em geral, o tratamento com qualquer eritropoietina tende a produzir alguma ação pró-hipertensão. De acordo com a técnica atual, as Epoetinas Alfa e Beta estimulam a secreção da endotelina 1, um dos vasosconstritores endógenos mais importantes partindo das células endoteliais vasculares, esta inibe a produção e a liberação de NO do endotélio vascular, que é um importante mediador da vasodilatação. As Epoetinas Alfa/Beta afetam o sistema renin-angiotensin-aldosteron que é um sistema humoral que regula a pressão sangüínea através do volume intravascular (aldosteron) e da tonicidade vascular (angiotensina II). Isto aumenta a tonicidade simpática e a capacidade de resposta dos vasos sangüíneos para a mesma. Isto aumenta os níveis de hemoglobina levando a uma reversão da vasodilatação nos tecidos periféricos que ocorre na forma de um mecanismo de adaptação local para diminuir a hemoglobina. Todos estes efeitos são mais pronunciados, mais freqüentes ou ambos nos indivíduos que possuem função renal reduzida ou que já são mais hipertensos que o "normal". Em contraste, a hipertensão ocorreu em somente 12,7% dos pacientes tratados com a Epoetina Ômega de acordo com a presente divulgação (independente da rota de administração) como é mostrado em testes clínicos descritos em maiores detalhes posteriormente aqui. Ainda, parece que o aparecimento da hipertensão ou o aumento na pressão sangüínea com a Epoetina Ômega é essencialmente similar ao com um placebo (essencialmente nenhuma ocorrência), o que sugere que não deve ser esperado qualquer aumento causal pela Epoetina Ômega.

Conseqüentemente, os métodos fornecidos aqui incluem tratamentos com a Epoetina Ômega em que o risco de desenvolver hipertensão

é menor que aproximadamente 15%. Dependendo da gravidade do estado de saúde tratado assim como da dose e da duração do tratamento o risco é menor que aproximadamente 10% ou menor que aproximadamente 5%. Em uma outra modalidade, o aumento na pressão sangüínea diastólica através do tratamento com a Epoetina Ômega é menor que aproximadamente 5 até aproximadamente 10 mm de Hg e tipicamente, menor que aproximadamente 7 mm de Hg ao longo de um período de tratamento. Em uma outra modalidade, o aumento médio esperado na pressão sangüínea diastólica para uma população de indivíduos tratados com a Epoetina Ômega é menor que aproximadamente 5 mm de Hg. Em um outro aspecto, o aumento na pressão sangüínea diastólica ou sistólica é menor que 1,0 mm de Hg e mais tipicamente, menor que 0,8 mm de Hg por aumento de unidade na contagem de hemoglobina (g/dL). Em um aspecto similar, o aumento na pressão sangüínea diastólica é menor que 0,5 mm de Hg por aumento na unidade na contagem de hemoglobina. Estas vantagens são fornecidas através da administração de uma quantidade terapêutica de Epoetina Ômega em uma dose de aproximadamente 5 até aproximadamente 150 UI/kg ou mais tipicamente de aproximadamente 25 até aproximadamente 75 UI/kg de uma a três vezes por semana como é descrito em maiores detalhes posteriormente aqui.

Em um teste comparando os efeitos da Epoetina Ômega com os da Epoetina Alfa sobre o aumento na pressão sangüínea (PRESSÃO SANGÜÍNEA (PS)) acima dos valores da linha de base, os resultados mostraram que o aumento na PRESSÃO SANGÜÍNEA (PS) era mais pronunciado nos pacientes com Epoetina Alfa. A quantidade média do aumento na PRESSÃO SANGÜÍNEA (PS) sistólica versus a linha de base era continuamente maior do que nos pacientes com Epoetina Ômega. Em adição, apesar das oscilações, a quantidade média de aumento na PRESSÃO SANGÜÍNEA (PS) sistólica vs. a linha de base subiu linearmente durante o teste em pacientes com Epoetina Alfa mas não em pacientes com Epoetina Ômega. A Figura 5 mostra que a área sob o aumento médio vs. a linha de base/curva de tempo nos pacientes com Epoetina Alfa era 2 vezes maior do que nos pacientes com Epoetina Ômega. Foi registrada uma diferença similar para o aumento

médio na PRESSÃO SANGÜÍNEA (PS) diastólica mas era menos pronunciada.

As Figuras 6A e B mostram que esta característica se torna mais importante quando considerada com o efeito simultâneo e significativamente mais pronunciado da Epoetina Ômega sobre os níveis de hemoglobina. Mais especificamente, a proporção de aumento indesejável na pressão sangüínea para o aumento desejável na hemoglobina é substancialmente mais favorável com a Epoetina Ômega do que com a Epoetina Alfa. Durante as 4 primeiras semanas do teste (doses fixas) a proporção do aumento médio da PRESSÃO SANGÜÍNEA (PS) sistólica/aumento médio da hemoglobina nos pacientes com Epoetina Alfa era entre 2,5 e 6,5 e a proporção do aumento médio da PRESSÃO SANGÜÍNEA (PS) diastólica/aumento médio da hemoglobina era entre 1 e 2,75. Isto indica que, na média, para cada unidade de aumento de hemoglobina vs. a linha de base, a Epoetina Alfa induziu 1 até 6,5 aumentos de unidade (mm de Hg) na PRESSÃO SANGÜÍNEA (PS). Nos pacientes tratados com Epoetina Ômega, na média, a PRESSÃO SANGÜÍNEA (PS) sistólica exibiu um aumento de 0,2 até 0,8 mm de Hg e a PRESSÃO SANGÜÍNEA (PS) diastólica exibiu menos que um aumento de 0,5 mm de Hg para cada unidade de aumento de hemoglobina. Durante estas primeiras semanas do teste, as proporções nos pacientes com Epoetina Alfa eram 4 até 12 vezes maiores do que as proporções nos pacientes com Epoetina Ômega. Portanto, em relação ao efeito sobre a hemoglobina, a Epoetina Ômega possuía um efeito notavelmente menor sobre a pressão sangüínea do que a Epoetina Alfa.

Esta diferença entre os efeitos das epoetinas Alfa e da Epoetina Ômega sobre a pressão sangüínea sistólica e diastólica em relação aos efeitos sobre a hemoglobina, era mais proeminente durante as 8 primeiras semanas do teste, o período durante o qual o aumento na hemoglobina era mais pronunciado. A diferença global entre as duas drogas é também ilustrada pelo fato de que as áreas sob a proporção/curvas de tempo nos pacientes com Epoetina Alfa eram 4,5 e 2,3 vezes maiores do que nos pacientes com Epoetina Ômega (para pressão sangüínea sistólica e diastólica, respec-

tivamente). Além disso, com o monitoramento cuidadoso e os ajustes das doses da Epoetina Ômega durante um período prolongado, tanto a pressão sangüínea diastólica quanto a sistólica podem realmente mostrar um decréscimo ligeiro mas linear ao longo do tempo como é ilustrado na Figura 6C. A Figura 6D mostra ainda que enquanto a hemoglobina média aumenta ao longo de um período de tratamento, a pressão sangüínea arterial média diminui durante o mesmo período, junto com um decréscimo na dose média de Epoetina Ômega necessária para a obtenção da vantagem terapêutica.

Devido ao fato de que a ocorrência relatada de hipertensão em pacientes tratados com Epoetina Alfa ou Beta é pelo menos 2 vezes maior do que a observada nos pacientes com Epoetina Ômega, é certo que o risco de ocorrência de hipertensão em pacientes com Epoetina Ômega é menor para os indivíduos tratados com a Epoetina Ômega. Os dados do teste mencionado acima estabeleceram que o efeito da Epoetina Alfa sobre a pressão sangüínea era mais pronunciado do que o efeito da Epoetina Ômega, em termos da quantidade absoluta de aumento da PRESSÃO SANGÜÍNEA (PS) vs. a linha de base ao longo de um período completo de tratamento. Ainda, para cada g/dL de aumento na hemoglobina a Epoetina Alfa causou um aumento até 12 vezes maior na PRESSÃO SANGÜÍNEA (PS) (em mm de Hg) do que a Epoetina Ômega. Conseqüentemente, embora o risco aumentado exato da elevação da PRESSÃO SANGÜÍNEA (PS) para qualquer paciente individual seja incerto, é evidente que este risco de hipertensão e/ou a magnitude do aumento na PRESSÃO SANGÜÍNEA (PS) é menor com a Epoetina Ômega do que com a Epoetina Alfa.

A ausência ou a redução do risco de hipertensão ou o aumento na pressão sangüínea é importante em todos os pacientes, mas especialmente nos pacientes que não se espera que alcancem qualquer resposta da Epoetina Alfa ou Beta. Por exemplo, o profissional de saúde apresenta aos pacientes em quimio/radioterapia considerados para o tratamento com a Epoetina Alfa ou Beta a probabilidade de pouco ou nenhum benefício terapêutico diante das altas doses (com os altos custos de um acompanhante) e de uma espera de pelo menos 4 semanas (e algumas vezes mais de 6 se-

manas) antes que qualquer resposta, se estiver para ocorrer de algum modo, possa ser esperada. Isto apresenta um risco aumentado de efeitos colaterais com pouca expectativa de qualquer aumento nas RBC, no hematócrito ou na hemoglobina. Em adição, quando tais benefícios terapêuticos podem ocorrer, a expectativa média é um aumento de aproximadamente 10% acima nos níveis básicos, por exemplo, um aumento na contagem de hemoglobina de aproximadamente 8,0 até aproximadamente 8,8 g/dL de hemoglobina, que está substancialmente abaixo de um valor alvo desejado de 12 g/dL ou acima.

Um risco aumentado de hipertensão ou um aumento na pressão sangüínea é um efeito colateral adverso significativo do tratamento com eritropoietina para pacientes que sofrem de estados de saúde cardíacos tal como uma doença cardíaca crônica. Isto é também verdadeiro quando o paciente sofre de problemas vasculares tal como esclerose arterial quando a ocorrência de alta pressão sangüínea pode contribuir para um risco aumentado de efeitos colaterais sérios tal como derrame cerebral, CVA, enfarte do miocárdio ou morte. Isto é ainda mais complicado em pacientes em risco aumentado de trombose por causa de outros fatores de risco associados com processos de coagulação/anticoagulação tais como a contagem de plaquetas, a agregação de plaquetas, o tempo da pró-trombina, o tempo da trombina, os níveis de fibrina/fibrinogênio, os níveis de degradação do fibrinogênio, os níveis da antitrombina 3 etc. Estes fatores operam em harmonia para formar um sistema complexo que regula a coagulação e os fenômenos de bloqueio/restricção dos vasos. A eritropoietina possui um efeito terapêutico central de estimular a eritropoiese que contribui com a viscosidade aumentada do sangue e assim pode levar a uma maior chance de capacidade de coagulação porque os eritrócitos tendem a ocupar a parte central do fluxo sangüíneo e, portanto, tendem a "empurrar" as plaquetas para fora conduzindo potencialmente desta forma a uma probabilidade maior de contatar células epiteliais em um 'fluxo turbulento' conduzindo a um ativador da agregação de plaquetas e da coagulação intravascular.

Os tratamentos da arte anterior com a Epoetina Alfa, discutidos

por exemplo sob *EPOGEN*, em *Physicians Desk Reference*, 53^a Ed. (1999), mostraram que foi observada uma mortalidade aumentada em pacientes tratados com doses da Epoetina Alfa suficientes para atingir um hematócrito mais alto de 42% do que com doses suficientes para a obtenção de um hematócrito mais baixo de 30%. Em adição, a incidência de enfartes do miocárdio, de derrame, de trombozes no acesso vascular e de outros eventos trombóticos era também mais alta. Em um estudo relacionado, a incidência de morte em pacientes sofrendo cirurgia de ponte de artéria coronária e tratados com a Epoetina Alfa, era de 7 por 126 pacientes versus nenhuma morte entre 56 pacientes que receberam um placebo. Quatro das 7 mortes ocorreram após o tratamento com a Epoetina Alfa e cada uma destas quatro mortes foi associada a eventos trombóticos.

Em adição havia um estudo feito em pacientes com o sistema vascular prejudicado (os com doença cardíaca evidente clinicamente, isto é, com falha cardíaca crônica ou doença cardíaca isquêmica) com a Epoetina Alfa, para levá-los a uma contagem de hematócrito de 42% ou mais. Este teste foi interrompido pelos investigadores após apenas aproximadamente 6 semanas por causa dos resultados que exibiram que 35% dos pacientes direcionados para um hematócrito de 42% morreram, enquanto que 29% dos pacientes direcionados para um hematócrito de 30% morreram. Assim, de 1265 pacientes, do grupo alvo hematócrito de 42% ocorreram 221 mortes de 634 pacientes; e do grupo alvo hematócrito de 30%, 185 de 631 pacientes morreram. Em adição, a trombose no acesso vascular (desvio de acesso para diálise de scribner) foi relatada em 39% e 29% para o grupo direcionado para alto hematócrito e para o grupo direcionado para baixo hematócrito respectivamente. Ainda, outros eventos trombóticos ocorreram em 22% e 18% dos casos respectivamente. Finalmente, os que não tiveram um ataque cardíaco fatal, 3,1% e 3,2% respectivamente tiveram um enfarte do miocárdio não fatal (ataque cardíaco). Estes resultados com a Epoetina Alfa estão sintetizados abaixo:

Efeitos Adversos no Tratamento de Pacientes que Possuem Estados de Saúde Cardíacos com a Epoetina Alfa.*

Evento Adverso	Grupo de Hematócrito a	Grupo de Hematócrito a
	42%	30%
Morte	35%	29%
Miocárdio não fatal:	3,1%	2,3%
Trombose no Acesso	39%	29%
Outro Tipo de Trombose:	22%	18%

*Ver o site da web da Amgen no www.amgen.com sob a informação completa para prescrição para médicos e as notícias no Source Breaking edição de 25 de junho de 1996.

Embora não tenha sido ainda conduzido qualquer teste clínico similar de pacientes com doença cardíaca sendo direcionados para contagens de hematócrito específicas com a Epoetina Ômega, até agora passaram milhares de pacientes através de vários estudos clínicos, dos quais vários estavam com o sistema vascular prejudicado ou sofriam de doenças cardíacas, que atingiram altas leituras de hematócrito e não há relatos de ataques cardíacos ou eventos trombóticos em qualquer caso. Em um aspecto relacionado, com a Epoetina Ômega não é relatado de forma coerente um aumento significativo na contagem de plaquetas. Na verdade, há vários casos, incluindo os pacientes descritos posteriormente aqui nos Exemplos 2 e 4, que tinham falência cardíaca crônica e toleravam a Epoetina Ômega sem eventos adversos de trombose ou ataque cardíaco ou morte.

A relação dos eventos trombóticos com as eritropoietinas pode ser entendida, em parte, partindo de estudos de pacientes sofrendo hemodiálise (HD) que receberam tratamentos com eritropoietina. Devido ao uso de desvios estes pacientes receberam comumente heparina ou outra medicação, incluindo ainda a aspirina, a fim de manter um tempo da pró-trombina prolongado para prevenir uma trombose do desvio A-V e a coagulação no aparato de diálise. A trombose do desvio A-V e a coagulação do aparato de diálise (ou coagulação em outro equipamento para HD) não são raras em pacientes em HD e são principalmente causadas pela fraca monitoração e pelos ajustes não acurados na dose de heparina, embora um aumento em

uma tendência à trombose possa contribuir para um aumento correspondente no risco de trombose no desvio da corrente sanguínea.

Estas características gerais de trombose no desvio parecem também aplicáveis para a Epoetina Ômega. A trombose no desvio ocorria em 10,3% dos pacientes tratados i.v. e 7,8% dos tratados s.c. em um teste de centros múltiplos (379 pacientes tratados i.v. e 450 tratados s.c.), que é comparável aos relatos com outras epoetinas. A trombose ou os coágulos no dialisada não foram relatados em dois outros testes. Um caso de coagulação no dialisador foi relatado no teste comparativo vs. Epoetina Alfa. Se todos os pacientes tratados s.c. destes testes forem agrupados, então os coágulos no desvio da corrente sanguínea e/ou no aparato de diálise ocorreram em 36/530 ou 6,8% dos pacientes (ao longo de 11-16-26 semanas).

As incidências de trombose são o segundo efeito adverso mais freqüente em pacientes anêmicos em HD tratados com Epoetina Alfa ou Beta e foram relatadas ocorrendo em 7% até 18% dos pacientes tratados com Epoetina Alfa ou Beta. Foi relatado que uma certa porcentagem de pacientes possui testes de laboratório alterados de forma significativa indicando uma tendência aumentada à coagulação (número e/ou adesão de plaquetas, tempo da pró-trombina etc.). Os estudos *in vitro*, em modelos animais, voluntários saudáveis, pacientes em HD e outros sofrendo de anemia renal e pacientes "não renais" tratados com epoetinas recombinantes (Alfa e Beta) identificaram que os tratamentos com estas eritropoietinas podem possuir uma ampla variedade de efeitos sobre os parâmetros de coagulação, tais como a formação ou a agregação de plaquetas, o tempo de sangramento, os níveis de antitrombina, os níveis de fibrinogênio etc., embora cada um ocorra de forma incoerente e raramente.

Entretanto, a Figura 7 mostra que o tratamento de pacientes com Epoetina Ômega não exhibe qualquer aumento significativo no nível de contagens de plaquetas do sangue. As contagens de plaquetas no sangue permanecem na faixa normal durante todo um protocolo de tratamento típico. Embora não se esteja ligado à teoria, acredita-se que a falta de incidência de aumento na contagem de plaquetas possa contribuir para um risco

global menor de eventos trombóticos em pacientes tratados com a Epoetina Ômega do que com as epoetinas Alfa ou Beta. Isto permite que a Epoetina Ômega seja utilizada em tratamentos de estados de saúde anêmicos associados com estados de saúde cardíacos sem aumentar significativamente o risco de um evento trombótico adverso. Isto é uma indicação importante para o uso da Epoetina Ômega sem induzir episódios trombóticos indesejados em pacientes com risco de uma trombose que não está relacionada com um acesso do desvio da corrente sangüínea. Em tais casos, seria considerado importante por um profissional da medicina, ter uma EPO disponível para uso que NÃO aumentasse as plaquetas e assim não colocasse em risco aumentado significativo de trombose ou de restrição de vasos o paciente direcionado com EPO (sem ser o risco natural e previsível de mais células sangüíneas vermelhas e assim uma viscosidade sangüínea aumentada).

Tratamento em Pacientes com Câncer

O tratamento de pacientes que possuem doenças malignas com a Epoetina Ômega contribui com o prognóstico geral da doença por uma variedade de razões. Em primeiro lugar, pode haver fadiga, náusea, dor no corpo e a anemia associada com as doenças malignas. A associação pode ser na forma de um estado de saúde independente ou secundário, um estado de saúde causado pelo câncer ou um estado de saúde que resulta de uma terapia primária para o câncer, tal como a quimioterapia ou a terapia com radiação. O tratamento e a melhora de uma anemia associada com um câncer, em geral, reforços dos mecanismos naturais de defesa do corpo, reforços da capacidade do corpo de funcionar em um nível "normal" para lutar com a doença e oxigenar o tecido, aumentos na capacidade de tolerar um tratamento primário (químio/radiação e medicamentos associados) que permite uma aplicação estendida e completa do tratamento primário indicado e/ou doses mais altas e diminui o risco ou a ocorrência dos efeitos colaterais adversos do tratamento. Em segundo lugar, o tratamento com a Epoetina Ômega é capaz de aliviar a fadiga, reduzir/eliminar a náusea e/ou aliviar a dor. Em terceiro lugar, os benefícios mencionados acima por sua vez fornecem a um paciente uma vida mais "normal" e uma melhora no humor e na

sensação de bem estar (isto é, tratando a depressão, o desespero/falta de esperança ou pouco humor associado com o câncer/tratamento) que é uma perspectiva positiva que auxilia adicionalmente no prognóstico do tratamento.

5 Em adição, um regime de tratamento bem tolerado com menos sofrimento proveniente do tratamento atuará como um fator positivo para os pacientes que decidem aceitar regimes de tratamento adicionais com quimio ou radioterapia ou que decidem aceitar ciclos adicionais de tratamento se o câncer retornar e um outro curso de tratamento for prescrito. Um paciente
10 que tiver ido bem ou que tiver "sofrido" menos no tratamento para o câncer, está mais inclinado a aceitar um curso de se tratar novamente ou um tratamento alternativo, ao invés de recusar o tratamento no caso de recorrência do câncer para não sofrer novamente com o próprio tratamento. É observado que o seguinte se aplica ao tratamento de câncer sem a Epoetina Ômega:
15 76% de fadiga, 54% de náusea, 23% de depressão, 20% de dor. Assim, uma vez que a Epoetina Ômega funciona na anemia do câncer e funciona para reduzir a dor e a náusea independentemente do aumento na hemoglobina, a Epoetina Ômega adiciona uma terapia valiosa e muito necessária à oncologia.

20 Uma anemia associada com uma doença maligna é muito similar à anemia de uma doença crônica. É algumas vezes chamada de anemia hipoproliferativa não complicada de doença maligna, que é tipicamente uma anemia crônica, não crônica, normocrônica, normocítica com níveis normais de MCV, de MCH e de MCHC, com níveis de hemoglobina de 8-10 g/dL e
25 reticulocitopenia e ferro reduzido no soro e TSI, com ferritina normal ou elevada. Os precursores normais e estoques normais ou aumentados de ferro são encontrados na medula óssea. Pode ser multifatorial, mas é primariamente uma anemia hipoproliferativa. Há uma falta de eritropoietina sem os rins serem afetados fisicamente e os níveis de eritropoietina são baixos
30 comparados com a hemoglobina, isto é, não há uma relação linear inversa da hemoglobina com a eritropoietina. Os pacientes com câncer necessitam de uma hipoxia mais pronunciada para induzir uma produção de eritropoieti-

na endógena. Portanto há a necessidade pronunciada de uma substituição e de uma suplementação da Eritropoietina endógena.

Embora não se esteja ligado à teoria, acredita-se que parte da explicação para a anemia crônica associada com uma doença maligna inclui a produção ou a falta de produção de várias citocinas e o uso de agentes citotóxicos, por exemplo a cisplatina ou outros agentes quimioterapêuticos no tratamento primário do câncer. Em adição, o metabolismo do ferro pode estar alterado, isto é, os estoques de ferro podem não ser utilizados da forma mais eficiente. A reatividade da medula óssea em relação à eritropoietina pode ser freqüentemente "cegada" sem a medula óssea ser afetada pelo câncer, mas certamente como um resultado da ação de várias citocinas/citotoxina/radiação. O período de vida das RBCs é de alguma maneira mais curto mesmo sem a hemólise ou as outras vias que causam o gasto das RBCs causado pela ação de citocinas na ativação dos macrófagos. Em qualquer momento, a anemia maligna crônica pode ser complicada por vários fatores. Estes incluem (a) infecção e/ou outra doença inflamatória (b) anemia hemolítica autoimune que é induzida por alguns tumores e alguns agentes citostáticos/citotóxicos como o metotrexato comumente utilizado na quimioterapia, (c) hemólise microangiopática que pode ser induzida por alguns tumores (d) sangramento e (e) hipercrecimento do baço que ocorre muito freqüentemente com tumores sólidos e (f) supressão da medula óssea por agentes citostáticos/radiação ou tecido tumoral.

Como é ilustrado na Figura 4, a Epoetina Ômega produz geralmente incidências significativamente menores de efeitos colaterais adversos do que a Epoetina Alfa mesmo em faixas de doses de aproximadamente 150 UI/kg por semana. A eficiência das doses mais baixas e os efeitos adversos reduzidos também possibilitam doses mais freqüentes quando necessário, por exemplo até 7 vezes por semana ou mais. O tratamento de um estado de saúde anêmico associado com um câncer com as epoetinas Alfa ou Beta iria requerer uma dose de aproximadamente 450 até 3500 ou mais UI por Kg por semana. Em contraste, o tratamento utilizando a Epoetina Ômega é eficiente em doses que são significativamente menores em termos de unidades

internacionais. O tratamento com a Epoetina Ômega pode ser iniciado antes, após ou durante um tratamento primário com uma terapia para câncer por exemplo, quimioterapia ou terapia de radiação. Os dados mostrados nas Figuras 22 e 23 foram tirados de pacientes que estavam começando a terapia com a Epoetina Ômega após já terem chegado a uma contagem anêmica de hemoglobina de 6,5, que foi aumentada até os níveis normais de hemoglobina (12 ou mais) em oito semanas. Um médico pode tratar um paciente que está gravemente anêmico e esperar uma resposta da Epoetina Ômega dentro de uma semana, ao invés de aguardar 4 até 6 semanas antes que qualquer resposta possa ser esperada com a Epoetina Alfa. Na melhor situação, o tratamento com a Epoetina Ômega é iniciado antes do início ou simultaneamente (no período de três semanas) à terapia de câncer e pode ser continuado de forma bem sucedida durante ou após a terapia de câncer. As faixas típicas de dose para o tratamento com a Epoetina Ômega são descritas posteriormente aqui.

Doses

Cada um dos tratamentos utilizando a Epoetina Ômega de acordo com a presente invenção usa doses mais baixas do que as necessárias pelo uso da Epoetina Alfa ou da Epoetina Beta. As doses mais baixas são eficientes tanto durante um período inicial de titulação (rampa ascendente), onde uma dose de partida para aumentar a hemoglobina é otimizada para um indivíduo, quanto durante um período de manutenção quando é ajustada uma dose para uma terapia prolongada e contínua. Em modalidades amplas, os tratamentos utilizam a Epoetina Ômega administrada em uma dose de aproximadamente 5 até aproximadamente 150 UI/Kg, de uma até três vezes por semana ou de aproximadamente 25 até aproximadamente 150 UI/Kg por semana. Em uma prática, a Epoetina Ômega é administrada em uma dose de aproximadamente 10 até aproximadamente 100 UI/Kg por semana ou de aproximadamente 10 até aproximadamente 75 UI/Kg, de uma até duas vezes por semana. Em uma outra prática, a Epoetina Ômega é administrada em uma dose de aproximadamente 25 até aproximadamente 60 UI/Kg ou de aproximadamente 25 até aproximadamente 35 UI/Kg, duas vezes por semana.

na. Ainda em uma outra prática, a Epoetina Ômega é administrada em uma dose de aproximadamente 50 até aproximadamente 150 UI/Kg ou de aproximadamente 75 até aproximadamente 100 UI/Kg, uma vez por semana.

Estas doses de Epoetina Ômega são menores do que nos tratamentos típicos utilizando as epoetinas Alfa ou Beta, tanto na quantidade quanto na frequência da dose. Mais especificamente, as epoetinas Alfa e Beta são administradas tipicamente 3-7 vezes por semana em doses que se iniciam em 150->450 UI/Kg por dose ou de 450->3.000 UI/Kg por semana (tituladas na quantidade de 6 doses ou fornecidas quase diariamente). Em contraste, são fornecidas aqui as doses menores de Epoetina Ômega e uma frequência inferior de 1-3 vezes por semana, com a longa busca após o sucesso da dosagem de uma vez por semana provando ser eficiente com a Epoetina Ômega. Um período de tratamento terapêutico típico inclui um período de titulação, onde a Epoetina Ômega é administrada em uma dose inicial de aproximadamente 50 até aproximadamente 150 UI/kg por semana e é ajustada durante o período de titulação para atingir o benefício terapêutico. Neste caso não é fora do comum que um paciente atinja níveis de hemoglobina de 15 ou mais até 19 sem reações adversas. Um exemplo de benefício terapêutico alvo durante o período de titulação é a obtenção de uma contagem de hemoglobina de aproximadamente 10 até aproximadamente 12 ou mais g/dL na hemoglobina. Um tratamento típico é também seguido por um período de manutenção titulado para manter o valor alvo de hemoglobina. Em um exemplo de prática, a Epoetina Ômega é administrada em uma dose de aproximadamente 20-60 UI/kg por semana durante o período de manutenção.

Um exemplo de comparação de requerimentos de doses na utilização da Epoetina Alfa/Beta versus a Epoetina Ômega no tratamento da anemia em pacientes em diálise renal é como a seguir:

	Ômega	Alfa/Beta
30 Dosagem Inicial por Kg/semana:	75 até 120	150 até >900
Dosagem de Manutenção por Kg/semana:	25 até 75	100 até >900

Em contraste, a Figura 26 ilustra um exemplo de distribuição de

requerimentos de doses de manutenção em uma população de pacientes em diálise renal tratados com Epoetina Alfa.

No tratamento da anemia associada com a oncologia (isto é, associada com a quimioterapia ou a terapia de radiação) onde os pacientes são tratados com rHu EPO em uma tentativa de prevenir a necessidade de uma transfusão de sangue, uma comparação de doses requeridas é como a seguir:

	Ômega	Alfa/Beta
Dosagem Inicial por Kg/semana:	75 até 150	500 até 3.500
10 Dosagem de Manutenção por Kg/SEMANA:	20 até 150	500 até >3500

Nesta comparação, deve ser observado que o tratamento com a Epoetina Alfa foi eficiente no aumento da hemoglobina até um nível suficiente para evitar transfusões em menos de 40% dos pacientes, enquanto que todos os pacientes que receberam a Epoetina Ômega obtiveram níveis de hemoglobina aumentados até níveis suficientes para evitar a transfusão.

A Figura 22 ilustra visualmente uma comparação entre os requerimentos de dosagem alta e baixa das Epoetinas Ômega e Alfa no tratamento da anemia em pacientes em quimioterapia que foram tratados ao longo de um período de oito semanas com a Epoetina Ômega em comparação com estudos similares de tratamento de pacientes em quimioterapia com a Epoetina Alfa. As quantidades de dosagem mostradas são ajustadas para um peso médio de paciente de 70 kg. As epoetinas foram administradas em uma freqüência de duas doses por semana. Os pacientes tratados com a Epoetina Ômega requeriam uma dose semanal total entre aproximadamente 4000 e 12.000 UI em comparação com uma dose semanal total de 40.000 até 100.000 ou mais UI requerida para os pacientes tratados com a Epoetina Alfa. Pode ser observado neste exemplo que a Epoetina Ômega atinge ou mantém a hemoglobina alvo, onde a Alfa/Beta possui 60% de indivíduos que não respondem virtualmente em qualquer dosagem. Quando ajustada para o paciente com 70 kg em média, a dose por administração era de aproximadamente 28 até 86 UI/kg para a Epoetina Ômega em comparação com aproximadamente 285 até 571 UI/kg para a Epoetina Alfa. Assim, a Epoetina

Ômega é aproximadamente 6,6 até aproximadamente 10 vezes mais potente no regime de dosagem do que a Epoetina Alfa em uma unidade por base unitária no tratamento da anemia associada com a quimioterapia. Em adição, a Figura 23 ilustra que a Epoetina Ômega era significativamente mais eficiente no aumento dos níveis de hemoglobina do que a Epoetina Alfa, pelo fato de que a Epoetina Ômega atuava sobre a anemia. Após o final de 8 semanas, os pacientes tratados com a Epoetina Ômega atingiram uma contagem de hemoglobina aumentada partindo de um valor médio de partida de aproximadamente 6,5 g/dL até o valor alvo de 12 g/dL. Em contraste, os pacientes tratados com a Epoetina Alfa alcançaram em média somente um aumento modesto de aproximadamente 9,0 até aproximadamente 9,5 g/dL ao longo do mesmo período. Devido ao fato de que os produtos farmacêuticos biológicos tais como as eritropoietinas são vendidos em uma base unitária, a potência mais alta da Epoetina Ômega se traduz em economias substanciais nos custos para a terapia com eritropoietina. Por exemplo, no momento de sua aplicação, 100.000 UI por semana de Alfa se traduz em 1.000 USD a \$10 por 1.000 UI. Comparado com 4.000 UI até 12.000 de Epoetina Ômega, se for competitiva em relação ao preço, em 40 até 120 USD por semana. Ao longo de 8 semanas de terapia, a Epoetina Ômega em 8.000 UI por semana custaria aproximadamente \$80 por semana x 8 semanas ou \$640 USD; comparadas com 100.000 ou mais UIs (por exemplo, 25 frascos pequenos de 4.000 por semana) ou 1.000 por semana ou \$8.000 USD ao longo de 8 semanas de uso.

A dosagem pode ser ajustada de acordo com o estado de saúde que está sendo tratado e a com a resposta do indivíduo. No tratamento da fadiga ou da dor, é administrada uma dose inicial inferior de 5-50 UI/kg por semana ou mais tipicamente de 20-60 UI/kg uma ou duas vezes por semana durante um período inicial de titulação de 1 a 4 semanas. Durante o período de titulação, o indivíduo é avaliado em relação à dor ou à fadiga reduzida. Se o indivíduo reclamar de sintomas persistentes, a dose é ajustada para mais em incrementos que tipicamente aumentam a dose inicial em 50%. Alternativamente, a dose inicial é administrada duas vezes por semana. De forma

inversa, se o indivíduo relatar dor ou fadiga reduzida, a dose pode ser ajustada para menos em aproximadamente 10 UI/kg para se obter uma dose mínima que é eficiente para um período de manutenção sem aumentar de maneira desnecessária um risco de efeitos colaterais adversos.

5 Para o tratamento de anemia comum causada por diálise, a dose média de titulação para a Epoetina Alfa está tipicamente na faixa de aproximadamente 150-450 UI/kg por semana dividida em três doses por semana, com uma média de aproximadamente 200 UI/kg ou mais por dose. Similarmente, a dose típica de manutenção para a Epoetina Alfa é de 225
10 UI/Kg por semana dividida em duas ou três doses, com 25% dos pacientes requerendo mais que 600 UI/Kg por semana. Em contraste a dose média de titulação para a Epoetina Ômega da invenção é de aproximadamente 32 UI/kg duas até três vezes por semana e a dose média de manutenção é de 23 UI/kg duas até três semanas ou de 40 até 100 UI/kg por semana dividida
15 em uma, duas ou três vezes por semana; e a dose média de manutenção da Epoetina Ômega para diálise é de 20 até 70 UI/kg por semana dividida em uma, duas ou três vezes por semana. Isto é ilustrado, por exemplo, na Figura 8, que mostra requerimentos de doses altas, baixas e médias para a Epoetina Alfa em comparação com a Epoetina Ômega para o tratamento da
20 anemia durante o período de manutenção para pacientes de diálise. Uma dose de manutenção típica para a Epoetina Ômega aplicada após um valor alvo de hemoglobina ter sido atingido é de aproximadamente $\frac{1}{2}$ até $\frac{1}{3}$ da quantidade utilizada durante a fase de titulação. A dose pode ser *reduzida* até uma *frequência* de menor da dose do que com a Epoetina Alfa ou Beta,
25 em parte por causa da disponibilidade biológica mais longa e da potência aumentada da Epoetina Ômega. Um aumento em uma dose durante a fase de manutenção é raramente necessário para a Epoetina Ômega. As doses devem ser ajustadas em pequenas quantidades, tipicamente em aproximadamente 5 até aproximadamente 25 UI/kg por semana. Uma dose semanal
30 típica da Epoetina Ômega para 60-70% dos pacientes em hemodiálise era de aproximadamente 40 até aproximadamente 60 UI/Kg/semana. Aproximadamente 45% dos pacientes poderiam manter um nível alvo de hemoglobina

sem qualquer droga de modo algum durante uma ou duas ou até mesmo três semanas. Portanto, com a Epoetina Ômega podem ser também utilizadas injeções de aproximadamente 50-150 ou 40-100 UI/kg uma vez por semana para um grande número de pacientes. Uma vez que a aversão a injeções/agulhas é uma condição comum para os pacientes em diálise ou com doenças crônicas, esta freqüência menor de administração real é uma grande vantagem, especialmente se a dose tiver que ser fornecida pela via s.c. (mais dolorosa por causa das agulhas e dos nervos na pele) para atingir uma dose semanal total ainda mais baixa. Isto difere substancialmente de qualquer tratamento conhecido com a Epoetina Alfa ou Beta onde a freqüência de dose de uma vez por semana não é eficiente de forma que mesmo em doses tão altas quanto 200 UI/kg não são suficientes para manter os níveis de hemoglobina na faixa alvo. O uso de doses bem menores de Epoetina Ômega e de uma freqüência mais baixa de injeção/administração resulta em várias vantagens concomitantes, incluindo o custo total mais baixo da terapia, o risco reduzido dos efeitos colaterais relacionados com a dose de EPO e menor até nenhuma probabilidade de requerimentos de dosagens "progressivas" em comparação da que é exibida pelos pacientes com a Epoetina Alfa ou Beta.

Uma outra característica importante dos tratamentos com a Epoetina Ômega fornecidos aqui é a falta de tempo de defasagem para atingir uma resposta em comparação ao uso das outras epoetinas, significando uma resposta virtualmente imediata ou nenhuma latência. Por exemplo, as Figuras 15C, 16 e 17 ilustram que os níveis de hemoglobina aumentam após a primeira semana de administração da Epoetina Ômega. Isto contrasta com a Epoetina Alfa que tipicamente não exibe um aumento da hemoglobina até pelo menos após a segunda semana de tratamento na anemia da diálise e 4 semanas ou mais no caso do tratamento de tentativa com a Alfa/Beta na anemia da oncologia. Conseqüentemente, a titulação e as doses de manutenção para a Epoetina Ômega podem ser estabelecidas mais rapidamente e com uma segurança maior, do que para as epoetinas Alfa ou Beta.

As doses mais baixas e menos freqüentes necessárias para a

Epoetina Ômega contribuem adicionalmente para uma incidência ou um risco ou uma magnitude menor de efeitos colaterais adversos tal como uma pressão sangüínea aumentada, hipertensão, estímulo/aumento das plaquetas, dor no corpo, dor no local da injeção ou trombose, em comparação com
5 as outras epoetinas. Em adição, as doses mais baixas e a disponibilidade biológica maior acopladas com essencialmente nenhum até um risco baixo de qualquer evento adverso, permitem que a Epoetina Ômega seja administrada para tratar estados de saúde sintomáticos suaves tal como a fadiga ou a dor no corpo. Estes estados de saúde podem ser tratados estando ou não
10 associados com uma anemia ou estando ou não associados com uma falência cardíaca congestiva, câncer, doença autoimune ou disfunção hepática ou outra doença crônica.

Testes Clínicos de Tratamento de Anemia Associada com Uma Doença

Tradicionalmente, a anemia de uma doença renal em estágio
15 terminal é a indicação principal para o uso da(s) eritropoietina(s) humana(s) recombinante(s). Isto se dá principalmente devido ao fato de que a EPO endógena é produzida nos rins. No estado de saúde de doença renal seja pré-ESRD ou ESRD, os rins retardam ou interrompem sua produção de EPO, tornando a terapia de reposição de hormônios (eritropoietina) um método de
20 tratamento necessário para fornecer tratamento à anemia. A eficiência e a segurança da Epoetina Ômega nesta indicação foi investigada em vários testes envolvendo pacientes adultos em hemodiálise (HD). Embora os resultados descritos aqui se refiram à anemia associada à doença renal, as doses baixas, as respostas rápidas e a baixa freqüência de efeitos colaterais
25 indicam que a Epoetina Ômega é útil para tratar a anemia associada com outros estados de saúde, especialmente estados de saúde que podem ser contra-indicados para as epoetinas Alfa e Beta por causa das altas doses, das respostas mais lentas e dos efeitos colaterais mais graves.

Um teste de retrocruzamento às cegas com uma única dose
30 comparando a Epoetina Ômega s.c. com a Epoetina Alfa testadas em 18 pacientes anêmicos dialisados regularmente (13M/5F, idade 33-75, $51,8 \pm 10,8$ anos) mostrou que a Epoetina Ômega possui uma disponibilidade bio-

lógica relativa maior que a Epoetina Alfa. Os pacientes foram distribuídos aleatoriamente para receber 50 UI/kg de Epoetina Alfa (n=9) ou de Epoetina Ômega (n=9) s.c. Após um período de eliminação de 7 dias, os pacientes tratados com a Epoetina Alfa foram "trocados" para o grupo da Epoetina Ômega e *vice versa* com as mesmas dosagens. Os valores da linha de base para a Eritropoietina foram determinados imediatamente antes da administração de cada droga. A eritropoietina no plasma foi medida através de um kit de EPO-ELISA disponível comercialmente (Boehringer Mannheim, nº de cat. 1693417, anticorpo monoclonal anti-EPO, "CHO Epoetin" calibrada contra o padrão WHO IRP).

Tanto a $C_{m\acute{a}x}$ média quanto a área média sob a curva de concentração (AUC_{0-120}) eram consideravelmente maiores após a injeção com a Epoetina Ômega do que após a injeção com a Epoetina Alfa. Como é mostrado na Tabela I e é representado graficamente na Figura 9, os níveis médios no plasma de eritropoietina eram maiores e eram mantidos durante um período de tempo mais longo do que para a Epoetina Alfa. Mais especificamente, o $t_{1/2\beta}$ possuía uma duração mais longa após a injeção com a Epoetina Ômega. Em dados individuais de pacientes para 16 dos 18 pacientes, a $C_{m\acute{a}x}$ e a AUC após a injeção com a Epoetina Ômega eram ambas mais altas do que após a injeção com a Epoetina Alfa. Ainda, o $t_{1/2\beta}$ foi estendido em 12 de 18 pacientes após o tratamento com a Epoetina Ômega.

Tabela I

Dados farmacocinéticos da Epoetina Ômega e da Epoetina Alfa após uma única injeção s.c. (50 UI/kg). A AUC e a meia-vida de eliminação foram calculadas sobre as concentrações no plasma corrigidas em relação aos valores da linha de base. Os valores são $\bar{X} \pm \text{SID}$.

	$t_{m\acute{a}x}$ (h)	$C_{m\acute{a}x}$ (IU/L)	AUC_{0-120} IUxh/L)	t_{β} (h)
Epoetina Ômega	25,1±9,8	57,4±25,2	1933,9±943,6	23,4±9,6
Epoetina Alfa	23±7,6	35,1±15,1	981±614,6	17,8±5,3
Epoetina Ômega/Epoetina Alfa	-	1,72±0,72	2,43±1,81	1,41±0,68

Os dados mencionados acima ilustram a disponibilidade biológica relativa maior da Epoetina Ômega após a injeção s.c. (com base nas comparações da AUC). Os dados de $C_{máx}$ e a curva de concentração no plasma-tempo, junto com a observação de que as fases de eliminação das duas drogas não eram tão drasticamente diferentes, sugerem que a diferença é causada pelas diferenças de absorção entre os dois tipos de eritropoietina. Com base nestes e em outros dados disponíveis, foi estimado que o tempo médio de absorção ($t_{1/2\alpha}$) para a Epoetina Ômega (estimado ajustando para a cinética de primeira ordem) era de aproximadamente 5 horas e que o $t_{1/2\alpha}$ para a Epoetina Alfa era aproximadamente 60% mais longo. Estes dados mostram que uma única dose de uma quantidade equivalente (UI/kg) de Epoetina Ômega e de Epoetina Alfa resulta em um nível de eritropoietina no plasma aproximadamente 1,72 vez maior utilizando a Epoetina Ômega. Ainda, a Epoetina Ômega é eliminada do plasma mais lentamente como é ilustrado por uma proporção média de 1,41 vez na meia-vida terminal de eliminação. Isto contribui para uma disponibilidade biológica notadamente maior da Epoetina Ômega como é ilustrado pela proporção de 2,43 no valor de AUC para a Epoetina Ômega em comparação à Epoetina Alfa.

A Figura 10 mostra que quando as doses das duas eritropoietinas são ajustadas para manter uma resposta terapêutica durante um período de manutenção de 12 semanas após uma dose inicial de 2×50 UI/kg/semana s.c. que era fixa durante as 4 primeiras semanas, a concentração média no plasma permanece maior para a Epoetina Ômega (Figura 10A) do que para a Epoetina Alfa (Figura 10B) resultando em uma necessidade de doses menores de Epoetina Ômega ao longo do período de manutenção. Mais especificamente, a Figura 10, mostra que as doses (médias) para a Epoetina Ômega diminuíram continuamente durante o teste, enquanto que as concentrações de eritropoietina no plasma aumentaram. Em contraste, após o primeiro período de dosagem fixa, as doses de Epoetina Alfa precisavam ser aumentadas e as concentrações de eritropoietina no plasma aumentaram pouco. A consequência é que as doses da Epoetina Ômega eram continuamente menores que as doses da Epoetina Alfa e as

concentrações de eritropoietina no plasma em pacientes com a Epoetina Ômega eram continuamente maiores.

Esta diferença da Epoetina Ômega vs. a Epoetina Alfa no efeito da dose sobre a concentração no plasma foi observada de forma mais clara durante as 4 primeiras semanas de tratamento. Embora fossem aplicadas doses idênticas (isto é, 2x 50 UI/kg), não havia aumento nas concentrações de eritropoietina no plasma nos pacientes com a Epoetina Alfa enquanto havia um aumento significativo de quase 2 vezes nas concentrações de Eritropoietina no plasma de pacientes com a Epoetina Ômega. O fato de que a concentração no plasma continuava a aumentar apesar da redução nas doses da Epoetina Ômega, indica um melhor acúmulo da Epoetina Ômega comparado com o da Epoetina Alfa durante o curso de um tratamento terapêutico. É geralmente preferido que as doses sejam administradas através de injeção s.c. ao invés de injeção i.v. porque a administração s.c. tende a alongar o tempo durante o qual a eritropoietina permanece acima dos níveis da linha de base, entretanto, acredita-se que este acúmulo e que as diferenças na disponibilidade entre a Epoetina Ômega e a Epoetina Alfa serão também observados para a administração i.v.

Os dados mencionados acima (e outros dados não apresentados aqui) mostram que a Epoetina Ômega é mais bem absorvida do que a Epoetina Alfa porque uma $C_{máx}$ significativamente maior é obtida (Tabela I) e a meia-vida de absorção parece ser significativamente mais curta. Uma comparação destes dados com um estudo com a Epoetina Beta, por exemplo, que é publicado em *Drugs*, 1995; 49:232, incorporado aqui como referência, mostra que a meia-vida da Epoetina Ômega é também 2-3 vezes menor do que a relatada para a Epoetina Beta.

O tempo de eliminação para a Epoetina Ômega também difere significativamente do das outras epoetinas, por exemplo, o tempo de eliminação para a Epoetina Ômega é prolongado em comparação com a Epoetina Alfa. Mais especificamente, foi observada uma taxa de eliminação de aproximadamente $0,26 \pm 0,12$ mU/min/mL para a Epoetina Ômega em comparação com uma taxa de eliminação de $0,68 \pm 0,31$ mU/min/mL para a Epo-

etina Alfa, que é relatada por Storing e outros. O tempo de eliminação, como a absorção, parece ser também independente da dose.

Nos testes iniciais, a Epoetina Ômega foi aplicada pela via intravenosa. Como é discutido anteriormente, a administração da eritropoietina, 5
entretanto, é feita preferencialmente agora através da rota s.c. Entretanto, como é sintetizado na Tabela II, os testes i.v. não controlados abertos avaliaram mais de 100 pacientes e mostraram de forma clara que a Epoetina Ômega estimulou de forma eficiente a eritropoiese em indivíduos que tinham anemia associada com uma doença renal em estágio terminal. A administração 10
de doses muito baixas da Epoetina Ômega tinha efeitos notáveis tanto sobre a hemoglobina quanto sobre o HCT, que estavam em níveis baixos em relação à linha de base muito embora os parâmetros do metabolismo do ferro pudessem não ter sido a idéia. Os dados individuais provenientes de dois testes (o teste Brasileiro e o Argentino) revelam, que nenhum paciente 15
envolvido recebeu mais que 230 UI/kg/semana. Em adição aos efeitos sobre os parâmetros hematológicos, o teste Argentino e um terceiro conjunto de testes Indianos mostraram que 4 semanas de tratamento com a Epoetina Ômega aumentaram eficientemente o desempenho no trabalho e a tolerância ao esforço dos pacientes, que são evidenciados pela capacidade de trabalhar e o consumo de oxigênio significativamente aumentados. 20

A Figura 11 mostra que as incidências de dor no local da injeção s.c. utilizando uma escala análoga visual (VAS) eram significativamente menores para os pacientes tratados com a Epoetina Ômega do que para os pacientes tratados com a Epoetina Alfa. O escore semanal médio da VAS 25
das semanas 1 até 14 do teste era significativamente maior no grupo da Epoetina Alfa do que no da Epoetina Ômega. A diferença entre as drogas é também ilustrada pelo fato de que a área sob as médias dos escores semanais médios das VAS/curva de tempo era 1,7 vez maior no grupo da Epoetina Alfa do que no da Epoetina Ômega. Estes dados sugerem que a Epoetina 30
Ômega era mais bem tolerada do que a Epoetina Alfa em relação à dor local após uma injeção s.c.

Um quarto teste Europeu não controlado aberto incluiu mais de

1000 pacientes em HD. No total, 829 pacientes foram avaliados durante 26 semanas. Destes pacientes, 379 receberam a Epoetina Ômega através de injeção i.v. e 450 receberam através de injeção s.c.

Em um estudo piloto utilizando uma dose inicial de 3x40
5 UI/kg/semana, i.v. ou s.c., tanto a hemoglobina quanto o HCT aumentaram rapidamente, levando a uma redução na dose já após duas semanas de tratamento na maioria dos pacientes. Conseqüentemente, para a parte principal do teste, foram utilizadas doses iniciais de 3x30 UI/kg/semana i.v. ou s.c. Os pacientes incluídos tinham hemoglobina $\leq 9,0$ g/dL, HCT $\leq 27\%$ e
10 todos os critérios de inclusão/exclusão padronizados para os testes de eficiência/segurança de rHu EPOs.

Tabela II. Eficiência da epoetina ômega i.v. na correção da anemia renal em pacientes em HD. Sumário dos resultados de 6 testes não controlados abertos.

Teste (Referência)	Duração	Nº de pacientes e de dosagens (U/kg)	Ferro	Linha de base Hb (g/dL) e/ou HCT (%)	Hb Variações na dose durante o teste	Hb e/ou HCT no ponto final	Outras informações
Índia 1)	12 semanas	20, 3x25 i.v. 8 semanas, então 3x36	Ferro 400 mg mg/dia p.o. + ácido fólico 5 mg/dia	Hb 6,0±1,0 HCT 18,3±3	-	Hb 9,9±1,4 HCT 29,9±4,7	9/20 alcançaram Hb de 10,0 g/dL Aumento contínuo na Hb e no HCT
Índia 2)	12 semanas	13, mesmo que acima	dextrano de ferro i.v. da 2ª semana em diante	Hb 6,1 (média) HCT 18 (média)	-	Hb 8,0 (média) HCT 26 (média)	Aumento contínuo na Hb e no HCT
Índia 3)	12 semanas	15, mesmo que acima	Não citado	Hb 5,6±1,1 HCT 16,5±3,3	-	Hb 7,9±1,4 HCT 23,5±4,6	Aumento contínuo na Hb e no HCT
Índia 4)	12 semanas	22, mesmo que acima	150-300 mg/dia p.o. + 200-300 mg/semana i.v.	Hb 5,9±1,1 HCT 18,2±3,4	-	Hb 8,4±1,9 HCT 26±6	3/22 alcançaram Hb de 10 g/dL

continuação

Teste (Referência)	Duração	Nº de pacientes e de dosagens (UI/kg)	Nº de pacientes e de dosagens (UI/kg)	Ferro	Linha de base Hb (g/dL) e/ou HCT (%)	Variações na dose durante o teste	Hb e/ou HCT no ponto final	Outras informações
Brasil	16 semanas	15, 3x50 iv. (dose alta, HD) 15, 3x25 iv. (dose baixa, LD) Dose única ↑ em 25 UI após a semana 4 se a Hb tiver aumentado $\leq 1,0$ g/dL, e durante o teste de acordo com a resposta Quando Hb 10,0 g/dL, ↓ a dose em 1/3 - i.v. ou s.c. (50%)	De acordo com a ferritina, i.v. ou p.o. ou sem ferritina >500 mg/mL	HD: Hb 6,4 (média) HCT 20 (média) LD: Hd 7,0 (média) HCT 22,5	Grupo HD (UI/kg/semana) semanas 1-6: 145-155 semanas 7-12: 100-110 semanas 12-16: 70-100 Grupo LD (UI/kg/semana) semana 1-4: 70-75 semana 5-13: 100-110 semana 14-16: 90-95	HD: Hb 10,4 (média) HCT 32,2 (média) LD: Hb 10,2 (média) HCT 32,1 (média/dia)	Aumento contínuo na Hb e no HCT em ambos os grupos de dosagem, porém mais rápido e mais proeminente com doses mais altas. Todos os pacientes do grupo HD alcançaram Hb de 10,0 g/dL Tempo para a meta 7,4 ± 2,7 semanas	

continuação

Teste (Referência)	Duração	Nº de pacientes e de dosagens (UI/kg)	Ferro	Linha de base Hb (g/dL) e/ou HCT (%)	Variações na dose durante o teste	Hb e/ou HCT no ponto final	Outras informações
Argentina	16 semanas	9,3x25 i.v.	160 mg/dia p.o.	Hb 5,7 ± 1,0	<u>Média global</u>	Hb 8,9 ± 1,1	Aumento contínuo na Hb e no HCT independente da dose inicial.
		9,3x50 i.v.	De acordo com a ferritina	HCT 17,0 ± 3,2	semana 1-3: X=100-115	HCT 26,7 ± 3,2	
		Dose única ↑ em 25 UI em intervalos de 2 semanas, de acordo com a resposta de Hb			Desvio padrão=30-36		
					semana 4-9: X=80-95		
					Desvio padrão=20-45		
					semana 10-13: X= 100-120		
					Desvio padrão 50-60		
					semana 14-16: X= 120-145		
					Desvio padrão 55-60		

O objetivo principal do teste era aumentar e manter a hemoglobina em 10,0-12,0 g/dL ou pelo menos induzir um aumento na hemoglobina $\geq 2,0$ g/dL e no HCT $> 6\%$ ao longo das primeiras 12 semanas do teste. A dosagem foi dividida em dois períodos: um período de titulação (necessário para atingir a meta) e um período de manutenção (necessário para manter a hemoglobina e o HCT dentro dos valores alvo com a menor variabilidade possível). Os ajustes nas doses foram feitos a cada duas semanas de acordo com a resposta da hemoglobina e com a capacidade de tolerância (dose única acima ou abaixo de 5-20 UI/kg). O ferro foi fornecido oralmente ou através da rota intravenosa, dependendo do estado do ferro, de forma a manter a ferritina > 150 $\mu\text{g/L}$ e a saturação da transferrina $> 20\%$. É observado que neste estudo, os pacientes foram selecionados em relação à presença de anticorpos para EPO e somente dois pacientes nos 1.000 exibiram a presença de anticorpos. Assim, a incidência de formação de anticorpos com a Epoetina Ômega parece ser menor que 0,2%.

As Figuras 12 e 13 ilustram alterações na hemoglobina como um resultado deste teste. As alterações no HCT seguiram o mesmo padrão, isto é, a mesma dinâmica e aumento (relativo) durante o teste. Foi observado um aumento rápido na hemoglobina em ambos os grupos de tratamento, mas a resposta era geralmente melhor no grupo s.c. Em contraste às respostas conhecidas do tratamento com as epoetinas Alfa e Beta não havia latência na resposta à Epoetina Ômega. O aumento na hemoglobina era significativo após a primeira semana no grupo s.c. e após a segunda semana de tratamento no grupo i.v. Os valores médios de hemoglobina aumentaram continuamente ao longo de todo o teste em ambos os grupos. O aumento (em termos da inclinação da reta e dos valores máximos médios alcançados) era maior no grupo s.c. Em detalhes, durante as primeiras 4 semanas do teste a hemoglobina média no grupo i.v. aumentou, em média, em 0,4 g/dL ao longo de 2 semanas ($R = 0,98$), enquanto que a inclinação na reta no grupo s.c. indicou um aumento de 0,8 g/dL ao longo de 2 semanas ($R = 0,98$). Os aumentos subseqüentes na hemoglobina média diminuíram por causa das reduções nas doses. Durante as primeiras 11 semanas a hemoglobina média

no grupo i.v. aumentou, em média, em 0,3 g/dL ao longo de um período de 2 semanas ($R = 0,97$), enquanto que a inclinação da reta do aumento médio da hemoglobina no grupo s.c. indicou um aumento de 0,4 g/dL/2 semanas. Como é ilustrado na Figura 13, esta menor diferença de i.v. vs. s.c. era causada por maiores reduções nas doses no grupo s.c.

As doses de "titulação" eram geralmente baixas nos dois grupos. Entretanto, estas eram consistentemente menores no grupo s.c. do que no i.v. A dose de "titulação" semanal máxima no grupo i.v. era de 106 ± 15 UI/kg (semana 26) e a dose de "titulação" semanal média global era de 96 ± 4 UI/kg. No grupo s.c., a dose de "titulação" semanal média máxima era de 95 ± 2 UI/kg. A dose de "titulação" semanal média global no grupo s.c. era de 78 ± 3 UI/kg.

Em termos de ajustes de doses, as tendências nas alterações das doses durante o teste refletiram a resposta terapêutica. No grupo i.v., a dose de "titulação" semanal média diminuiu continuamente durante as primeiras 7-10 semanas do teste indicando um aumento rápido e significativo na hemoglobina (requerendo reduções na dose). Entretanto, a partir da 10ª semana em diante, a dose de "titulação" no grupo i.v. aumentou gradualmente. Esta tendência indica que alguns pacientes respondem mal e precisam de mais tempo e de mais Epoetina Ômega para atingir a meta. A proporção de pacientes ainda em regime de "titulação" na 26ª semana era de aproximadamente 10%. Em contraste, a dose de "titulação" semanal média no grupo s.c. diminuiu continuamente durante todo o teste (com algumas oscilações entre as 7ª e a 14ª semanas), indicando uma resposta melhor neste grupo. A proporção de pacientes em regime de "titulação" na 26ª semana no grupo s.c. era <5%.

As alterações nas doses semanais (Figura 13) indicam que alguns pacientes atingiram a hemoglobina alvo e conseqüentemente iniciaram a dosagem de manutenção na 2ª semana no grupo i.v. e na 3ª semana no grupo s.c. (provavelmente devido a uma hemoglobina um pouco mais baixa na linha de base no grupo s.c.). Em geral, em qualquer tempo fornecido durante o teste uma proporção maior de pacientes tratados s.c. do que de tra-

tados i.v. estava na dosagem de "manutenção".

As doses de "manutenção" eram menores do que as doses de titulação nos dois grupos. As doses de "manutenção" semanais médias no grupo i.v. variavam de <40 UI/kg até aproximadamente 70 UI/kg e a dose de "manutenção" média global era de 70 ± 4 UI/kg/semana. No grupo s.c., as doses de "manutenção" semanais médias estavam entre 30 UI/kg e 50 UI/kg. A dose de "manutenção" média global era de 49 ± 3 UI/kg/semana (Figura 13). Portanto, em geral pode ser afirmado que a dose de manutenção da Epoetina Ômega é tipicamente de aproximadamente 30 até aproximadamente 70 UI por Kg por semana, com uma média na faixa de aproximadamente 45 até aproximadamente 70 UI por Kg por semana. Em contraste, a dose de manutenção típica da Epoetina Alfa é de aproximadamente 150 até aproximadamente 600 UI por Kg por semana, com uma dose média relatada nos EUA de aproximadamente 200 até aproximadamente 225 UI por Kg por semana. Assim, pode ser declarado que uma dose "média" de Epoetina Ômega é de aproximadamente 55 UI por Kg por semana, comparada com a dose "média" para manutenção de 225 UI por Kg por semana para a Epoetina Alfa. Conseqüentemente, a Epoetina Ômega é aproximadamente 400% mais potente que a Epoetina Alfa na realização da mesma manutenção da hemoglobina/hematócrito em um paciente em diálise renal. Esta potência dramaticamente maior é altamente inesperada dado que na medicina geralmente, considera-se que uma diferença de 10 até 25% na potência de uma classe de medicamento é suficientemente diferente e torna um novo composto "diferente" ou "superior".

Três outros testes abertos adicionais confirmaram a eficiência da Epoetina Ômega s.c. em pacientes anêmicos em HD. O primeiro era um teste da Eslovênia que incluiu 27 adultos com hemoglobina $\leq 8,5$ g/dL e HCT $\leq 27\%$ ao longo de 11 semanas. O segundo era um teste da Macedônia que incluiu 22 adultos com hemoglobina $< 8,5$ g/dL e HCT $< 27\%$. Ambos os testes foram avaliados ao longo de 16 semanas. Os outros critérios de inclusão/exclusão eram padrões para testes de rHu-EPO. O ferro foi fornecido i.v., dependendo da ferritina e da saturação da transferrina no soro. Em am-

bos os testes, a dose inicial era de 3x30 UI/kg/semana s.c. As doses foram ajustadas gradualmente (aumento ou diminuição da dose única em 5-20 UI/kg), em intervalos de 2 semanas de acordo com a resposta da hemoglobina. A meta era atingir e manter a hemoglobina em 10,0-12,0 g/dL e o HCT de 30-35%. Os resultados principais estão sintetizados na Figura 14 e na Figura 15. Embora sejam mostradas apenas as alterações na hemoglobina, as alterações no HCT seguiram o mesmo padrão.

A Figura 14 mostra os resultados do teste da Eslovênia ilustrando que o valor médio da hemoglobina aumentou continuamente ao longo de 11 semanas. A inclinação da reta ($R = 0,98$) indicou um aumento médio da hemoglobina de 0,52 g/dL ao longo de cada período de 2 semanas. Durante este período, a dose média não alterou significativamente. Os primeiros 3 pacientes (11,1%) atingiram a meta no final da 3ª semana. No final da 6ª semana, 54% dos pacientes alcançaram a meta. Após a 10ª semana, havia apenas 3 pacientes ainda abaixo da meta. Dois destes alcançaram um aumento na hemoglobina $\geq 2,0$ g/dL vs. a linha de base e somente um "respondia mal" (este paciente também não respondeu ao tratamento anterior com a Epoetina Alfa). Quatro outros pacientes que "respondiam mal" à Epoetina Alfa responderam muito bem à Epoetina Ômega (não diferiram do resto do grupo).

A Figura 15 mostra os resultados do teste da Macedônia ilustrando que a hemoglobina média também aumenta rapidamente e linearmente ao longo das primeiras 10 semanas do teste ($R = 0,98$). A inclinação da reta indica um aumento de 1,05 g/dL/2 semanas ao longo de tal período de tempo. As doses eram muito similares durante as primeiras 8 semanas e então diminuía. Os primeiros 3 pacientes (13,6%) atingiram a hemoglobina alvo no final da 3ª semana. Metade dos pacientes estava "dentro" da faixa de hemoglobina alvo no final da 7ª semana e havia somente 5 (22,7%) pacientes abaixo da meta após a 8ª semana de tratamento. Somente 1 paciente estava abaixo da meta após a 10ª semana. Todos os 5 pacientes que precisaram de mais de 8 semanas para a meta tinham TSI continuamente $<20\%$. O último paciente a alcançar a meta (no final da 15ª semana) conseguiu so-

mente após seu TSI ter aumentado além de 20%.

O terceiro era um teste aberto Polonês que incluiu 29 pacientes ao longo de 24 semanas tratados com a Epoetina Ômega. A figura 15B ilustra os resultados deste teste mostrando um aumento rápido na hemoglobina média sem período de latência (painel superior). Este aumento era especialmente rápido e linear durante as primeiras 7 semanas (painel central) com um decréscimo simultâneo na dose semanal média necessária de Epoetina Ômega ao longo do período de tratamento (painel inferior). A dose de titulação inicial era de 3x25 UI/kg/semana e as doses são expressas na forma de quantidades semanais totais. Neste teste as doses médias máximas utilizadas eram de aproximadamente 6900 UI/semana correspondendo a uma dose de aproximadamente 100 UI/kg/semana ou de 3x33 UI/kg/semana.

Foi ainda realizado um outro teste, que era um teste de retrocruzamento aleatório às cegas com dois períodos de tratamento paralelos de 16 semanas (e uma "eliminação" de 8 semanas no meio) comparando a Epoetina Ômega e a Epoetina Alfa. O teste incluía pacientes adultos em HD (idade de 18-80 anos) com hemoglobina < 8,5 g/dL e HCT < 27%. Os outros critérios de exclusão/inclusão eram os padrões para testes clínicos de rHu-EPO. Os pacientes foram distribuídos para receber a Epoetina Ômega ou a Epoetina Alfa (30 pacientes em cada grupo) durante 16 semanas (fase 1). Após a "eliminação", os pacientes com Epoetina Ômega foram trocados com os pacientes com Epoetina Alfa e *vice versa*, durante um outro período de tratamento de 16 semanas (fase 2). Ambas as fases do teste foram completadas, mas somente a primeira fase é discutida aqui. A dose inicial foi ajustada em 2x50 UI/kg/semana s.c. de qualquer uma das duas drogas. As doses eram fixas durante as primeiras 4 semanas de tratamento. Depois destas, as doses foram ajustadas (aumento ou diminuição da dose única em 25 UI/kg) de acordo com a resposta da hemoglobina e a capacidade de tolerância. O ferro foi fornecido i.v., a fim de manter TSI > 30% e a ferritina no soro > 500 ng/L. A meta era atingir e manter níveis de hemoglobina dentro da faixa de 10,0-12,0 g/dL.

As Figuras 16 e 17 ilustram as vantagens comparativas da Epo-

etina Ômega em relação à Epoetina Alfa na resposta da hemoglobina versus a dose ao longo do tempo. Ambas as drogas induziram um aumento na hemoglobina, mas a diferença entre elas era evidente como é mostrado. A Figura 16 mostra que os níveis de hemoglobina eram continuamente mais altos (exceto na linha de base) em pacientes com Epoetina Ômega. As alterações na hemoglobina eram mais rápidas e proeminentes. A hemoglobina média aumenta durante a própria primeira semana enquanto que não houve qualquer efeito da Epoetina Alfa durante este período. Durante as primeiras 4 semanas (dose fixa de 2x50 UI/kg/semana) a hemoglobina média em pacientes com Epoetina Ômega aumentou em 0,47 g/dL/semana (em média) e em 0,2 g/dL/semana em pacientes com Epoetina Alfa. Depois disso, a hemoglobina média nos pacientes com Epoetina Ômega continuou a aumentar rapidamente (aumento semanal médio durante as primeiras 11 semanas de 0,32 g/dL) embora a dose média diminuísse linearmente. A hemoglobina aumentou também em pacientes com Epoetina Alfa, porém mais lentamente (aumento semanal médio da hemoglobina média durante as primeiras 11 semanas de 0,25 g/dL). A dose de Epoetina Alfa, entretanto, era significativamente maior neste momento – entre a 5ª e a 12ª semanas a dose semanal média da Epoetina Alfa era 1,2 até 1,8 vez maior que a da Epoetina Ômega.

Os níveis de hemoglobina média significativamente maiores foram alcançados no grupo da Epoetina Ômega e o nível alvo foi atingido mais cedo (no final da 7ª semana vs. a 12ª semana no grupo da Epoetina Alfa). A hemoglobina média foi mantida de forma bem sucedida além do limite alvo inferior nos pacientes com Epoetina Ômega ao longo de todo o teste. A partir da 13ª em diante a dose semanal média aumentou novamente para os valores iniciais refletindo os incrementos em poucos pacientes que não responderam ao tratamento de forma tão notável quanto o restante do grupo. Entretanto, a dose semanal média máxima no grupo da Epoetina Ômega não excedeu as doses semanais médias mínimas do grupo da Epoetina Alfa. A dose cumulativa global da Epoetina Ômega utilizada era aproximadamente 1/3 menor que a da Epoetina Alfa, isto é, a quantidade total de UI necessária

para o tratamento de 2 pacientes com a Epoetina Alfa equivalia à quantidade de Uls necessárias para o tratamento de 3 pacientes com a Epoetina Ômega.

5 As diferenças na relação dose-efeito entre as duas drogas são ainda mais pronunciadas quando ilustradas pelo aumento da hemoglobina vs. a linha de base e, especialmente, na forma de uma proporção do aumento na hemoglobina/dose semanal que é mostrada na Figura 17. No final da 4^a semana (intervalo com dose fixa) esta proporção era 4 vezes maior nos pacientes com Epoetina Ômega do que nos com Epoetina Alfa e era
10 continuamente mais alta de forma significativa (aproximadamente 1,5 até 3,5 vezes). A proporção área sob a curva/tempo era 2,3 vezes maior no grupo da Epoetina Ômega do que no da Epoetina Alfa.

Esta fase do teste demonstrou maiores vantagens da dose e do efeito da Epoetina Ômega em comparação com a Epoetina Alfa. As mesmas
15 vantagens da Epoetina Ômega foram observadas na fase de troca do teste, isto é, onde os pacientes que foram tratados anteriormente com a Epoetina Alfa, foram trocados para o grupo da Epoetina Ômega e *vice versa*.

Anemia da Prematuridade

A eficiência e a segurança da Epoetina Ômega na anemia da
20 prematuridade foram investigadas em um teste controlado de marcação aberta aleatório. O objetivo principal era determinar se a administração da Epoetina Ômega reduziria a necessidade de transfusões com bolsas de células vermelhas. Bebês com idade no nascimento < 31 semanas e peso corporal no nascimento < 1500 g estavam qualificados para inclusão no teste.
25 Os bebês com malformações congênitas importantes, hemorragia intracraniana, hemólise, policitemia hemorrágica (Hct venoso $\geq 0,6$) e hipertensão foram excluídos. Cinquenta recém-nascidos prematuros foram distribuídos aleatoriamente para receber a Epoetina Ômega ou não. Houve 2 desistências em cada grupo devido a infecções recorrentes.

30 Se o peso corporal no nascimento fosse >1000 g, o tratamento era iniciado na idade pós-natal > 1 semana, de outra maneira o tratamento era iniciado na idade de gestação de 30 semanas e durava 4 semanas, isto

é, até 34 semanas da idade de gestação. O tratamento incluía 3x100 UI/kg/semana de Epoetina Ômega s.c. com 3,0 mg/kg/dia inicialmente de ferro férrico na alimentação, modificado subseqüentemente de acordo com o ferro e a ferritina no soro (para evitar a toxicidade do ferro), vitamina E a 0,5 mg/dia oralmente, ingestão de energia de 460-505 kJ/kg/dia. Eram fornecidas, se necessárias, transfusões com bolsas de células vermelhas (Hct < 35% ou 30% ou 20%, dependendo do nível de apoio respiratório e dos sinais clínicos da anemia). O grupo de controle recebeu o mesmo tratamento, exceto à Epoetina Ômega. Os pacientes eram observados cuidadosamente durante 4 semanas após o tratamento e então acompanhados até 1 ano da idade correta. Em um acompanhamento de período mais longo os pacientes foram avaliados em relação ao desenvolvimento psicomotor, neurológico e somático.

A Figura 24 ilustra os resultados do estudo. Todos os pacientes tratados responderam bem e não houve necessidade de administrar um incremento de dose. Não havia diferença entre os grupos em relação à captação de ferro, de energia ou de vitamina E. Na fase de pré-tratamento os bebês sofreram igualmente transfusões. Entretanto, somente 1 bebê (4,3%) no grupo da Epoetina Ômega precisou de transfusão de PRC (1 unidade) durante a fase de tratamento vs. 8 bebês (34,8%) no grupo de controle (Figura 24A). Nenhum dos pacientes tratado com a Epoetina Ômega precisou de uma transfusão no acompanhamento de um mês vs. 5 bebês (21,7%) no grupo de controle. De forma geral, durante estas 8 semanas somente 1 bebê recebeu uma unidade de PRC no grupo da Epoetina Ômega vs. 13 bebês no grupo de controle (56,5%) (Figura III-12). Os níveis de reticulócitos eram continuamente significativamente mais altos no grupo tratado com a Epoetina Ômega (Figura 24B). A curva da área sob os reticulócitos/tempo era 1,45 vez maior nos pacientes tratados com a Epoetina Ômega vs. os de controle e 8,3 vezes maior se a contagem dos reticulócitos na linha de base (início do tratamento) for subtraída. Ainda, o decréscimo na Hemoglobina e no Hct era notavelmente mais pronunciado no grupo de controle do que nos pacientes com Epoetina Ômega. Os valores médios para Hemoglobina e para o Hct no

grupo da Epoetina Ômega eram significativamente mais altos e eram mantidos continuamente além dos níveis inferiores desejáveis na fase de tratamento quando comparados com os do grupo de controle (Figuras 24C e D). Os níveis de eritropoietina no soro eram significativamente mais altos nos

5 pacientes tratados com a Epoetina Ômega do que nos pacientes de controle no final do período de tratamento. A ferritina no soro diminuiu nos dois grupos mas o decréscimo era mais pronunciado nos bebês tratados com a Epoetina Ômega, provavelmente um resultado de uma eritropoiese significativamente mais estimulada.

10 Excluindo o efeito da Epoetina Ômega sobre a eritropoiese, não havia outra diferença clínica ou no teste de laboratório entre os bebês nos dois grupos de tratamento. Não foram observadas diferenças em relação ao desenvolvimento somático, neurológico e psicomotor até 1 ano da idade corrigida. A anemia da prematuridade é uma anemia multifatorial resistente ao

15 ferro e/ou à vitamina transitória, mas primariamente hipoproliferativa, causada por uma deficiência absoluta ou relativa de eritropoietina e por uma hipocapacidade de responder à (pouca) eritropoietina endógena.

Em comparação aos testes que envolvem milhares de bebês pré-maturos tanto a Epoetina Alfa quanto a Epoetina Beta podem também

20 corrigir eficientemente a anemia da prematuridade entretanto, estas requerem doses substancialmente maiores do que as da Epoetina Ômega. Em termos de dose eficiente, a Tabela III ilustra a faixa de doses que foram aplicadas nos testes nesta indicação utilizando a Epoetina Alfa ou Beta. A dose utilizada na Epoetina Ômega é menor que as doses para qualquer uma da

25 Epoetina Alfa ou Epoetina Beta, listadas na Tabela III que foram relatadas como sendo mais eficientes que o placebo. A Figura 24 ilustra as doses altas e baixas da Epoetina Alfa requeridas para que sejam eficientes em comparação às da Epoetina Ômega. Doses de 300 UI/kg/semana de Epoetina Ômega ao longo de quatro semanas (observação de 8 semanas) aboliu

30 quase completamente a necessidade de transfusões (somente 1 bebê recebeu 1 unidade). A Epoetina Ômega sem dúvida estimulou a eritropoiese que é mostrado através das medidas de reticulócitos, hemoglobina e Hct. Estes

dados sugerem vigorosamente que a Epoetina Ômega é mais eficiente que as outras Epoetinas no tratamento da anemia da prematuridade.

Tabela III.

Doses de Epoetina Alfa e Beta (s.c.) eficientes para a anemia da prematuridade.

5

Referência	Dose relatada como sendo melhor que o placebo ou o controle
Pediatrics 1995; 95:1	5 x 100 IU/kg/semana Alfa
J Pediatrics 1992; 120:586	5 x 100 IU/kg/semana Alfa
Pediatrics 1994; 93:918	3 x 200 IU/kg/semana Alfa
Pediatrics Res 1993; 34:675	3 x 150 IU/kg/semana Alfa
J Pediatrics 1991; 119:781	200 IU/kg/todo dia /20 dias Alfa
Ped Hematol & Oncol 1998; 15:415.	3 x 300 IU/kg/semana Alfa
J Pediatrics 1997; 131:661	200 IU/kg/ durante 14 dias Alfa
NEJM 1994; 330:1173	3 x 250 IU/kg/semana Beta
Pediatrics 1993; 92:512	3 x 200 ≈ 3 x 300 IU/kg/semana Beta
J Pediatrics 1998; 132: 866	3 x 250 IU/kg/semana ≈ 3 x 500 IU/kg/semana, Beta
J Perinatal & Neonat Nursing 1997; 11:57	3 x 200 ou 5 x 200 IU/kg/semana (recomendada)

Resumo dos Dados dos Testes Clínicos

Os dados dos testes clínicos comparativos discutidos acima mostram que há várias vantagens da Epoetina Ômega s.c. sobre a Epoetina Alfa. Em geral, a Epoetina Ômega é mais eficiente (mais potente) na correção da anemia. Mais especificamente, com a Epoetina Ômega o aumento na hemoglobina é notavelmente mais rápido e começa durante a primeira semana de tratamento, isto é, não existe um período de defasagem entre o início do tratamento e o surgimento da resposta. Há um período de tempo mais curto necessário para atingir os valores alvo de hemoglobina. Em adição, se as drogas forem dosadas de acordo com sua resposta terapêutica e capacidade de tolerância, serão atingidos níveis máximos mais altos de hemoglobina com a Epoetina Ômega do que com a Epoetina Alfa. Além disso,

10

15

os efeitos significativamente melhores sobre a hemoglobina, a dinâmica e a quantidade absoluta de aumento na hemoglobina, são atingidos com doses de Unidades significativamente mais baixas de Epoetina Ômega do que com as epoetinas Alfa ou Beta. Em todos, em termos de correção da anemia, os

5 pacientes requeriam aproximadamente um terço menos (UI/kg) para atingir resultados melhores. Ainda, a Epoetina Ômega possui menor efeito sobre a pressão sangüínea e a hipertensão do que as epoetinas Alfa ou Beta.

Assim, a Epoetina Ômega é significativamente diferente das outras epoetinas em relação as suas características farmacológicas. Em adição, os benefícios de um produto farmacêutico tal como a Epoetina não são

10 caracterizados apenas pelo tipo de ação positiva conferida (isto é, aumento nas RBCs, no hematócrito, na hemoglobina ou na captação do ferro) mas também por sua potência inerente que resulta em uma carga biológica infligida sobre o corpo do paciente e/ou a ausência ou diminuição correspondente de efeitos colaterais adversos que podem colocar a vida do paciente

15 em perigo ou de outra maneira tornar impossível o uso do produto farmacêutico. Isso é especialmente aparente no caso de hipertensão, que tem efeito adverso sobre o risco de ocorrências graves tais como infarto do miocárdio ou acidente vascular cerebral

20 Os Exemplos a seguir são oferecidos para ilustrar adicionalmente os aspectos dos métodos, os efeitos e as vantagens do tratamento dos sintomas nos pacientes utilizando a Epoetina Ômega:

EXEMPLO 1

25 PROCEDIMENTO DE DOSAGEM PARA A EPOETINA ÔMEGA NO TRATAMENTO DA ANEMIA ASSOCIADA COM UMA DOENÇA

O protocolo a seguir representa um procedimento de titulação e de manutenção típico para a administração de uma quantidade terapêutica da Epoetina Ômega que é eficiente no tratamento do sintoma de anemia associada com uma doença sem produzir ou exacerbar substancialmente

30 um efeito colateral adverso.

A Epoetina Ômega é tipicamente formulada em doses de 2000 ou de 4000 UI/mL com um veículo ou diluente farmacêuticamente aceitável

para injeção subcutânea (s.c.) ou intravenosa (i.v.). Um exemplo de veículo ou diluente em um volume de 1 mL poderia incluir: 8,18 mg de cloreto de sódio (NaCl), 1,56 mg de fosfato de sódio monobásico ($\text{NaH}_2\text{PO}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$), hidróxido de sódio (NaOH) em pH 7,2 e 1,0 mg albumina de soro humano.

5 É começada uma dose inicial de titulação de 50-100 UI/kg/semana (por exemplo 2x30 UI/kg/semana) e é ajustada gradualmente, em intervalos de 2 semanas, de acordo com a resposta da hemoglobina e a capacidade de tolerância. Por exemplo, nenhum aumento ou um ligeiro aumento na hemoglobina ao longo de qualquer período de 2 semanas requere-

10 ria um incremento da dose (dose única, aumentada em um máximo de aproximadamente 20 até aproximadamente 25 UI/kg). Um ligeiro aumento ($<0,5$ g/dL/qualquer período de 2 semanas) também requeria um incremento na dose (mas em uma quantidade menor). Um aumento moderado (0,5-1,5 g/dL por 2 semanas) não requeria ajustes na dose, enquanto que um aumento

15 excepcional na hemoglobina ($>1,5$ g/dL/2 semanas) requeria um decréscimo na dose (dose única reduzida em um máximo de aproximadamente 20-25 UI/kg).

Um procedimento de dosagem de manutenção começa com uma dose aproximadamente $\frac{1}{4}$ até $\frac{1}{3}$ menor que a última dose de titulação.

20 A dose pode ser diminuída adicionalmente (em uma dose única para menos em um máximo de 20 UI/kg) após períodos prolongados de níveis estacionários de hemoglobina ou se forem observadas tendências evidentes em direção ao limite alvo superior ($>0,5$ g/dL de aumento ao longo de qualquer período de 2 semanas). Esta dose deve ser aumentada se a hemoglobina diminuir

25 abaixo do limite alvo inferior (até o limite precedente) ou se for observada uma tendência descendente evidente mas ainda dentro da faixa desejada (decréscimo na hemoglobina $> 0,5$ g/dL ao longo de qualquer período de 2 semanas) deve ser utilizada uma dose única de até um máximo de 20 UI/kg/semana.

30 O tratamento com a Epoetina Ômega deve ser descontinuado transitoriamente se a hemoglobina aumentar muito rapidamente ($\geq 4,0$ g/dL em qualquer período de 2 semanas) ou se subir além do limite alvo superior.

Depois disso, a Epoetina Ômega deve ser continuada com doses até 50% mais baixas.

Quando se troca para Epoetina Ômega após o tratamento com outras eritropoietinas, deve ser considerado o efeito mais potente da Epoetina Ômega. Se o tratamento com a Epoetina Ômega tiver que ser começado imediatamente após um tratamento com a Epoetina Alfa ou Beta, as doses devem ser ajustadas conseqüentemente de forma decrescente. Por exemplo, se a Epoetina Ômega tiver que ser introduzida durante a manutenção durante uma dose de titulação de 3 x 150 UI/kg/semana de Epoetina Alfa, a Epoetina Ômega deve ser iniciada em um máximo de 60-100 UI/kg/semana s.c., dividida em 2 injeções semanais. A formulação contendo a Epoetina Ômega pode estar incluída em um kit contendo instruções a seu respeito. As instruções podem incluir, por exemplo, uma tabela de referência que compara uma dose da Epoetina Alfa com a Epoetina Ômega para um certo conjunto de condições.

EXEMPLO 2

TRATAMENTO DA ANEMIA ASSOCIADA COM HIPERTENSÃO, ESTADO DE SAÚDE CARDÍACO E CÂNCER

Um homem idoso com 71 anos de idade de aproximadamente 58 kg (128 libras) exibia falência cardíaca congestiva, doença arterial coronária e arteriosclerose generalizada. Em adição, o indivíduo sofre de adenocarcinoma do pulmão e do cólon e apresentava uma anemia de deficiência de ferro e sofria de fadiga crônica dentre outros sintomas. O paciente possui um histórico de diabetes mellitus e enfarte do miocárdio. O tratamento primário de ambos os cânceres de pulmão e de cólon inclui uma ressecção. O paciente é hipertenso e foi tratado com LASIX e LISINOPRIL para administrar sua pressão sangüínea. Na admissão, o indivíduo tinha uma contagem de hemoglobina de 12,9, uma contagem de HCT de 39,6% e uma contagem de plaquetas de 213K.

Durante o curso da terapia de câncer o indivíduo recebe a Epoetina Ômega em uma dose de aproximadamente 3x2000 UI/semana, que corresponde a aproximadamente 100 UI/kg/semana em 33 UI/kg por adminis-

tração. Não houve aumento significativo na pressão sangüínea, nenhum efeito trombótico e nenhuma piora da função cardíaca. A resposta deste indivíduo indica que mesmo para um paciente que possui condições associadas com câncer que são contra-indicadas para o tratamento com a Epoetina Alfa, isto é, hipertensão, falência cardíaca crônica e doença da artéria coronária, o uso da Epoetina Ômega não exacerbou a hipertensão preeexistente nem produziu quaisquer episódios trombóticos.

EXEMPLO 3

10 TRATAMENTO DE INDIVÍDUOS QUE POSSUEM ESTADOS DE SAÚDE ANÊMICOS ASSOCIADOS COM CÂNCER

1. Fadiga com Câncer de Mama e Ósseo

Um indivíduo se queixando de fadiga crônica é uma mulher idosa de 85 anos de idade de 56,7 kg (125 libras) com um histórico longo de câncer de mama metastático para os ossos e para o espaço pleural direito 15 administrou o câncer através do tratamento com as drogas quimioterapêuticas AREDIA e ARIMEDEX. O tratamento adicional com OXYCONTIN resulta em fadiga e sonambulismo. Em adição, o indivíduo recebe terapia sistêmica de radiação em baixos níveis na forma de uma injeção de MATASTRON (estrôncio-89). Antes destes tratamentos, ela recebeu um tratamento primário do carcinoma de mama através de radiação de feixes externos junto com 20 agentes quimioterapêuticos CYTOXAN, ADRIAMYCIN e MEGACE. A paciente sofre de encurtamento do cérebro, dor, fraqueza e fadiga que são exacerbados pelos tratamentos anteriores. Ela também possuía sintomas de dispnéia e anemia que podem ser causados pela quimioterapia e/ou da base subjacente da doença. 25

Os resultados hematológicos mostram entre outras coisas, uma RBC de 3,68, uma hemoglobina de 10,6, um HCT de 31,9% e plaquetas em 279 K/ μ L. A paciente começou uma terapia com a Epoetina Ômega em aproximadamente 1992. A paciente recebeu 4000 UI de Epoetina Ômega 30 (80 UI/kg) de duas até três vezes por semana em adição as outras terapias direcionadas para a administração do espalhamento do câncer e para a remoção de fluidos do espaço pleural. Após vários meses, o indivíduo obteve

RBC normal de 5,3 M/ μ L (normalmente é de 4,04-5,48 para mulheres), hemoglobina de 14,1 g/dL (normalmente é de 12,2-16,2 para mulheres), HCT de 46,37% (normalmente é de 37,7-47,9 para mulheres) e uma contagem de plaquetas sangüíneas de 228 K/ μ L (normalmente é de 141-424). Dentro do período de 2 semanas após o começo da terapia a paciente estava visivelmente mais alerta, não reclamava mais de fadiga crônica e teve a dispnéia aliviada. Em adição ela dizia rotineiramente que sua dor tinha aliviado após o começo da terapia com a Epoetina Ômega. Ela foi mantida com a Epoetina Ômega em uma dosagem de um até três pequenos frascos de Epoetina Ômega até o momento da morte causada pelo câncer aproximadamente 7 anos após o início do tratamento com a Epoetina Ômega.

2. Anemia com câncer de mama

Uma mulher de 40 anos de idade com 74,4 kg (164 libras) não tinha um histórico anterior de doença séria e apresentava um carcinoma inflamatório da mama direita. O tratamento primário incluiu os produtos quimioterapêuticos metotrexato, VINCRISTINE, ADRIAMYCIN e 5-FU IV administrados através de um cateter portátil e é um programa de quimioterapia muito agressivo, incluindo a administração máxima e concorrente da quimioterapia. Dez dias após o começo da terapia a paciente possuía uma hemoglobina baixa de 11,4, um HCT baixo de 33,7 e uma contagem de plaquetas de 239K. Após este início de anemia, a paciente começou um tratamento a 150 UI/Kg por semana. Um tratamento adicional continuou utilizando o regime de quimioterapia de Marty Abeloff que inclui mais 5-FU seguido por LECOVIRIN e CYTOTAXAN subseqüentemente ao metotrexato. Ela foi também tratada com o fator estimulador de colônia GM-CSF para aumentar a contagem de células brancas mas que resultou em outros efeitos colaterais adversos associados com os tratamentos com o GM-CSF e a quimioterapia.

Após um mês dos tratamentos acima, a paciente possuía uma RBC de 3,2, uma hemoglobina de 11,6, um hematócrito de 35,0 e uma contagem de plaquetas de 152K. Durante um período de tratamento de aproximadamente 3 meses, a paciente não sofreu de hipertensão, mas manteve ao invés disso uma pressão sangüínea estável de aproximadamente 110-

115/70-75 mm de Hg. Durante o 3º mês do período de tratamento a paciente mostrou um aumento do HCT de 36,5% aumentando para 40% ou mais e mostrou um aumento na hemoglobina de 11,4, 12,1 e finalmente atingindo um nível de hemoglobina de 17 até 19 rotineiramente em meses sucessivos.

- 5 Após um tratamento continuado, as doses de Epoetina Ômega foram reduzidas em menos de 4.000 UI a cada terceira semana, a paciente voltou para uma RBC normal de 4,62 M/ μ L, hemoglobina de 13,4 g/dL, HCT de 41,4%.

Embora a paciente mencionada acima fosse uma candidata perfeita para o desenvolvimento de anemia de doença maligna causada em parte pela quimioterapia agressiva/concorrente, o tratamento concorrente com a Epoetina Ômega preveniu que a paciente desenvolvesse a anemia esperada e na verdade manteve a paciente em níveis de hemoglobina acima do normal de 17 até 19. A paciente também exibiu rotineiramente um nível normal de HCT, RBC e hemoglobina ao longo de todo o período de tratamento. Em adição, a paciente demonstrou uma falta da fadiga esperada e exibiu geralmente uma melhor sensação de bem estar do que a esperada para um indivíduo que recebe tais tratamentos.

Na verdade, a paciente relatou que não havia perda de apetite, mas ao invés disso um apetite normal; não relatou náusea significativa e recusou o remédio de rotina para náusea. A paciente também relatou a eliminação ou a redução da dor corporal associada com a injeção da Epoetina Ômega. Esta paciente ligou para a requerente após a dosagem inicial para relatar que temia um analgésico que lhe tinha sido fornecido ao invés da EPO (quando na verdade era a Epoetina Ômega que tinha sido fornecida para a paciente). A paciente também relatou que a dor tinha deixado seu corpo no período de meia hora após a injeção. A paciente também sofria da doença auto-imune de Lupus e de artrite e da síndrome de fadiga crônica acompanhada de fibromialgia, que a paciente relata ter sido aliviada ou eliminada sintomaticamente pelas injeções de Epoetina Ômega. Na verdade, a paciente relatou que após começar a terapia com a Epoetina Ômega, ela se sentiu melhor, teve mais energia, um humor e uma sensação de bem estar melhores, comparado com como ela se sentiu em qualquer momento a vári-

os anos antes, apesar do início do câncer agressivo e do programa de quimioterapia agressivo que entrou e foi mantida. Embora sob quimioterapia e radiação agressivas, ela rotineiramente tinha a energia e o desejo de fazer longas caminhadas, descer rios de bote, trabalhar em seu jardim, manter sua casa repleta para sua família, incluindo preparar refeições. A dose de Epoetina Ômega administrada à paciente era de 4.000 até 8000 UI por semana e bem abaixo de qualquer dose de Epoetina Alfa indicada para possível tratamento de anemia associada com a quimioterapia. A paciente esta sobterapia ao mesmo tempo com o mesmo médico que um paciente na clínica que recebia dosagens de Epoetina Alfa em 6 doses de 4.000 UI POR DIA, 6 dias por semana ou 36 doses de 4.000 UI por semana; com tal paciente associado relatando uma hemoglobina de 10 até 11. A paciente era a única paciente em seu programa, de 16 pacientes, que não teve que suspender a quimioterapia. Neste momento, a paciente não tem câncer ativo presente através de testes médicos.

3. Anemia associada com câncer de mesotelioma

Um indivíduo do sexo masculino com 63 anos de idade de 77 kg (170 libras) recebeu o diagnóstico de mesotelioma *pleurae lateris dextri*. O indivíduo possuía um histórico de hipertensão arterial, psoríase e diabetes mellitus do tipo II. No momento da admissão, o indivíduo tinha uma RBC normal de 4,93, um HCT normal de 41%, uma hemoglobina normal de 14,2 e uma contagem de plaquetas normal de 348K e uma pressão sangüínea de 150/85. O tratamento primário para o câncer incluiu a quimioterapia com cisplatina. Como um resultado do tratamento de quimioterapia, a RBC foi reduzida para 4,46, a hemoglobina foi reduzida para 11,0, o HCT foi reduzido para 36% e as plaquetas foram reduzidas para 296. A Epoetina Ômega foi administrada em uma dose de aproximadamente 50 UI/kg duas vezes por semana ao longo de um período de duas semanas. O indivíduo recebeu ainda uma dose de ferro oral de aproximadamente 300/mg/dia ao longo da durante do tratamento com a Epoetina Ômega.

Durante o curso da quimioterapia concomitante, a contagem de hemoglobina do indivíduo foi mantida em uma faixa normal de aproximada-

mente 12-14 g/dL apesar da anemia prevista associada com a quimioterapia com cisplatina. A dose de Epoetina Ômega foi reduzida para 2x25 UI/kg duas vezes por semana. Sua pressão sangüínea foi mantida em torno de 150/90 e até mesmo reduzida para 140/80 durante um breve período. Mais tarde, a dose da quimioterapia foi dobrada, levando a um ligeiro decréscimo na contagem de hemoglobina para 11,8 g/dL depois do qual a Epoetina Ômega foi novamente aumentada para uma dose de 2x50 UI/kg duas vezes por semana. A Figura 21A mostra o nível de contagem de hemoglobina ao longo do curso da quimioterapia e a Figura 21B mostra a programação de distribuição da Epoetina Ômega em relação ao tratamento de quimioterapia com cisplatina. Estes resultados indicam que baixas doses de Epoetina Ômega em baixas freqüências são eficientes na prevenção de uma anemia tipicamente esperada de um tratamento de quimioterapia agressivo tal como com a cisplatina que se sabe que, como parte de seus efeitos colaterais, suprime a linhagem eritróide.

4. Anemia de câncer com quimioterapia/dose única semanal de Epoetina Ômega

Três pacientes na Índia, portando cânceres de tumor sólido tiveram uma queda na contagem de hemoglobina para aproximadamente 6,5 até 8 g/dL pelo menos em parte por causa da quimioterapia com cisplatina. Após a aplicação de uma dose de uma vez por semana de 12.000 UI de Epoetina Ômega, a contagem de hemoglobina de cada paciente aumentou, ao longo de um período de cinco até seis semanas até um valor de aproximadamente 12 ou mais g/dL, nível alvo de hemoglobina. Assim, é mostrado que uma dosagem única semanal de Epoetina Ômega é eficiente no tratamento de uma anemia de oncologia, particularmente de uma anemia associada com quimioterapia e mais particularmente com uma quimioterapia com base na cisplatina. Em adição, a programação de baixa dosagem era eficiente ao longo de um período de programação prolongado e ao invés de meramente "reduzir" a necessidade de transfusões, o tratamento com a Epoetina Ômega era suficiente para aumentar as contagens de hemoglobina até um nível normal e manter tal nível durante todo o curso da quimioterapia.

EXEMPLO 4

TRATAMENTO DE UM INDIVÍDUO QUE POSSUI DISFUNÇÃO DO FÍGADO/HEPATITE-C

O paciente era uma mulher com 61 anos de idade de aproximadamente 91 kg (200 libras) com um histórico de 15 anos de infecção causada por hepatite-C crônica com piora progressiva. Ela foi mantida na cama, em uma tenda de oxigênio, teve uma falência renal em estágio terminal e reclamava de náusea, tontura, retenção de fluido, dor abdominal, diarreia e fadiga crônica. Foi incapaz de se alimentar ou tolerar alimentos durante várias semanas. Ela tinha também hipertensão. Suas medicações incluíam SALSALATE, NADOLOL, PREMARIN, ALDACTONE, ENTEX e PRILOSEC. A paciente iniciou um curso de tratamento com Epoetina Ômega administrada a 2000 UI (aproximadamente 22 UI/kg) uma vez a cada quatro dias. O ferro, a aproximadamente 300 mg/dia foi também fornecido na forma de um suplemento oral e a pressão sanguínea foi controlada com LASIX e/ou PRMARIN. A paciente estava próxima do estágio terminal, mantida na cama, sob oxigênio e recebeu menos de 7 até 21 dias de vida por seus médicos atendentes, com dano/falência hepática estimada em 90% ou mais. Esta paciente sofria também de falência Cardíaca Crônica.

Após começar a terapia com a Epoetina Ômega, no período de 2 dias ela podia falar novamente, o que não era capaz de fazer havia vários dias. No período de 3 até 4 dias do início da terapia ela não precisava mais de oxigênio. No período de 4 até 7 dias ela tinha saído da cama e tinha retornado para uma vida mais normal. A paciente relatava continuamente que em um período de meia hora a partir da injeção de Epoetina Ômega, a dor intensa que era crônica, teria deixado seu corpo. Na verdade, a ausência da dor duraria aproximadamente 2 até 4 dias e desapareceria novamente com a injeção de Epoetina Ômega.

Durante um período de aproximadamente 7 meses de tratamento com a Epoetina Ômega, a paciente não exibia o tipo de anemia esperado para seu estado de saúde, isto é, a anemia de doença inflamatória crônica. Em contraste, a paciente exibia uma RBC normal de 4,11, uma conta-

gem de hemoglobina normal de 13,4, um HCT normal de 38,2% e uma baixa contagem de plaquetas de 112. Durante o tratamento com a Epoetina Ômega, a hipertensão preeexistente exibida pela paciente foi mantida em um nível relativamente constante. No período das primeiras duas semanas até um
5 mês de tratamento, a paciente relatou um aumento substancial na energia, um retorno à atividade substancialmente normal e tinha a dor do corpo significativamente diminuída, declarando que estava sem dor. No período de 7 até 14 dias do tratamento INICIAL com a Epoetina Ômega e possivelmente sem aumento significativo na hemoglobina, a paciente recusou o tratamento
10 adicional com oxigênio e não estava mais presa à cama. No período de 21 até 30 dias a paciente voltou para um estilo de vida normal, sendo finalmente capaz de ser anfitriã de um casamento para 200 pessoas, de retornar ao seu hobby de trabalhar no jardim normalmente e resumindo praticamente, uma vida completamente normal e ativa para um paciente de sua idade.
15 Ainda, os testes de laboratório confirmaram que tal paciente tinha melhorado a função hepática independente de um aumento em suas contagens de hemoglobina ou de RBC. Em adição, ela era capaz de viajar dentro dos EUA de trailer para visitar pontos turísticos e parentes e de ir para a pista de corridas de automóveis, com o grupo de auxílio mecânico (pit crew) que trabalhava para seu marido na equipe de corrida.
20

Após aproximadamente 22 meses de tratamento contínuo com a Epoetina Ômega, a paciente foi internada em um hospital com sintomas relacionados com a esclerose do fígado causada pela deterioração adicional da função do fígado. Uma doença, tal como a hepatite, que é de natureza
25 viral, continua a atuar de forma adversa sobre o paciente. No momento da internação, ela exibia níveis normais de RBC, hemoglobina e HCT com essencialmente nenhuma alteração nas contagens de plaquetas desde o momento em que estes valores foram avaliados por último. A paciente descontinuou o uso da Epoetina Ômega durante o tempo que ficou no hospital
30 quando outras terapias foram administradas para a falência do estado de saúde hepático. Ao longo de um curto período, a contagem de RBC caiu para 2,99, a hemoglobina caiu para 10,3, o HCT caiu para 29,9 e a conta-

gem de plaquetas caiu de 109 para 93. A paciente reclamava novamente de fadiga aumentada e fraqueza e o curso da doença foi então terminal nesta estada.

EXEMPLO 5

5 TRATAMENTO DE UM INDIVÍDUO AFETADO DE FORMA ADVERSA POR DOR VASCULAR ASSOCIADA COM AS EPOETINAS ALFA E BETA, MAS NÃO COM A EPOETINA ÔMEGA

Uma mulher de 55 anos de idade possuindo insuficiência renal terminal resultante de pielonefrite crônica sofria de anemia crônica com valores de hemoglobina de aproximadamente 7 g/dL. A paciente tinha recebido anteriormente um transplante de rim que não foi bem sucedido. A paciente foi tratada depois disso com uma dose padronizada de 4000 UI de Epoetina Beta três vezes por semana. Embora a hemoglobina da paciente tenha aumentado até a proximidade de um valor normal de 10 g/% ao longo de um período de tratamento de três meses, a paciente começou a sofrer de uma variedade de complicações vasculíticas (inchaço, avermelhamento, coceira, dor espontânea e dor de pressão na parte inferior das pernas, na parte superior das pernas e nos cotovelos). O tratamento com a Epoetina Beta foi descontinuado e 14 dias depois estes sintomas melhoraram. Quando o tratamento com a Epoetina Beta foi recommençado, a paciente reclamou exatamente dos mesmos sintomas precisando novamente descontinuar o uso da Epoetina Beta. A interrupção no uso da Epoetina Beta foi novamente seguido pelo alívio destes sintomas, entretanto, a hemoglobina da paciente desceu para níveis abaixo do normal.

25 Aproximadamente um mês após descontinuar o uso da Epoetina Beta, a paciente recebeu a Epoetina Alfa na mesma dose de 3x4000 UI/semana. A paciente exibiu um aumento na hemoglobina para 10 g/dL mas novamente sofreu os mesmos sintomas vasculíticos dolorosos dentro do período de 16 dias precisando descontinuar o uso da Epoetina Alfa.

30 Aproximadamente dois meses e meio após descontinuar o uso da Epoetina Alfa, a paciente recebeu a mesma dose de 3 x 4000 UI/semana de Epoetina Ômega. No período de quatro semanas, a hemoglobina da pa-

ciente tinha aumentado para um valor normal de 14,7% e ela não sofreu qualquer um dos efeitos colaterais adversos de dor vasculítica. Após um segundo transplante de rim que novamente não foi bem sucedido, a paciente foi mantida com uma dose de 3 x 2000 UI de Epoetina Ômega durante vários anos para manter sua contagem de hemoglobina estável na faixa de 10-10,6% sem quaisquer efeitos colaterais adversos. Assim, a paciente não sofreu efeitos colaterais adversos utilizando a mesma dose de Epoetina Ômega que foi utilizada com a Epoetina Alfa ou Beta. Em adição, a dose de Epoetina Ômega era capaz de ser reduzida até a metade da quantidade necessária para a obtenção dos resultados de hemoglobina benéficos equivalentes aos conseguidos utilizando as outras preparações de Epoetina.

EXEMPLO 6

TRATAMENTO DE UM INDIVÍDUO COM A EPOETINA ÔMEGA QUE NÃO É CAPAZ DE RESPONDER À EPOETINA ALFA

Um indivíduo do sexo masculino, com 46 anos de idade sofria de gomerulonefrite familiar e displasia patelar (síndrome patelar de Nail incompleta). A histologia renal dos 13 anos de idade mostrava hiper celularidade gomerular, espessamento da cápsula basal, fibrose intericial, atrofia tubular parcial e hialinização glomerular de 10-20%. Foi diagnosticada a falência renal e a primeira diálise foi realizada em 1993. O paciente sofria de hiperlipoproteinemia IIB, hipertensão arterial, hipertrofia do ventrículo esquerdo, relaxamento diastólico reduzido, fibrose no pericárdio, anemia e *Lopomata cutis*. O paciente tinha também uma incidência de falência cardíaca branda.

O paciente acima participou de um teste de retrocruzamento com "eliminação" que comparava o tratamento com a Epoetina Ômega com o da Epoetina Alfa da anemia crônica associada à falência renal e à hemodiálise. Os pacientes foram separados aleatoriamente para receber a Epoetina Ômega ou a Epoetina Alfa em uma primeira fase durante 16-20 semanas, seguidas por um período de eliminação quando não era administrada qualquer droga durante um período até que os níveis de hemoglobina retornassem às condições antes do teste (anêmicas), quando em uma segunda fase, o paciente recebia a Epoetina Ômega ou a Epoetina Alfa, qualquer uma das

duas que não tivesse sido administrada na primeira fase. Esta foi seguida por um segundo período de eliminação. Em uma terceira fase, o indivíduo voltava para uma dose diferente ou similar da droga utilizada na primeira fase. Assim, cada paciente servia como seu próprio controle interno. A dose inicial para qualquer uma das duas epoetinas era de 2x50 UI/kg/semana. As doses eram fixas durante as primeiras 4 semanas de um período de titulação e então eram aumentadas em 25 UI/kg, diminuídas na mesma quantidade ou mantidas inalteradas dependendo do ajuste necessário para manter uma contagem de hemoglobina na faixa alvo de 10-12 g/dL.

10 O paciente mencionado acima começou o tratamento com a Epoetina Ômega na primeira fase. Como é mostrado na Figura 18A, a resposta à Epoetina Ômega foi excepcional, a hemoglobina aumentou partindo de uma linha de base de 7,4 e atingiu o nível alvo no período de 4 semanas (18A, painel central). A dose foi reduzida para 2x25 UI/kg/semana durante as 15 6 semanas seguintes e então ajustada novamente para zero de Epoetina Ômega durante um período final de 4 semanas (18A, painel superior, valores expressos na forma de UI total/semana para este indivíduo de 80 kg). Contudo, apesar da redução da Epoetina Ômega até zero durante o último mês da primeira fase, o paciente manteve níveis de hemoglobina dentro da faixa 20 alvo durante a fase de teste. Como é mostrado no painel inferior da Figura 18A, a pressão sanguínea sistólica do paciente que estava no limite para a hipertensão, isto é, em 140-160 mm de Hg, ficou inalterada ou diminuiu realmente durante o período de tratamento com a Epoetina Ômega.

25 Após um primeiro período de eliminação de vários meses, a hemoglobina do paciente voltou para 7,4 g/dL e a segunda fase começou utilizando a mesma dose, mas de Epoetina Alfa como é mostrado na Figura 18B, (painel superior). Este paciente não era capaz de responder à Epoetina Alfa, como é ilustrado por uma falha em obter um nível de hemoglobina alvo (18B, painel central) durante todo o período do teste, que incluía o aumento 30 repetido nas doses de Epoetina Alfa até 2x75 UI/kg durante 5 semanas, seguidas por um outro aumento até 2x100 UI/kg e então finalmente até 2x125 UI/kg/semana nas duas últimas semanas do teste. Não somente o paciente

falhou em responder, mas em um grande contraste com o tratamento com a Epoetina Ômega, a pressão sangüínea sistólica do paciente aumento substancialmente acima do normal em até 30 mm de Hg durante o período do tratamento, que colocou o paciente em uma condição de hipertensão durante vários momentos ao longo do tratamento.

Após um segundo período de eliminação, o paciente foi novamente tratado com a Epoetina Ômega em uma dose fixa de 1x100 UI/kg, uma vez por semana como é mostrado na Figura 18C (painel superior). Houve um aumento imediato e estacionário no nível de hemoglobina que ficou se manteve linear durante um período de tratamento de 12 semanas atingindo um nível próximo ao normal de aproximadamente 10 g/dL como é mostrado na Figura 18C, painel central. Novamente, em grande contraste com os efeitos da Epoetina Alfa, a pressão sangüínea sistólica do paciente diminuiu realmente ao invés de aumentar como é mostrado na Figura 18C, painel inferior. Estes dados ilustram que alguns pacientes que não reagem à Epoetina Alfa, podem ser, na verdade, excepcionalmente capazes de responder à Epoetina Ômega. Estes mostram também que a Epoetina Alfa pode contribuir substancialmente para um aumento na pressão sangüínea, mesmo quando fornece pouca ou nenhuma resposta para aumentar os níveis de hemoglobina. Ainda, os dados indicam claramente que a Epoetina Ômega possui um benefício terapêutico imediato, mesmo quando administrada em injeções semanais em um nível de dose inútil para a Epoetina Alfa.

EXEMPLO 7

USO DA EPOETINA ÔMEGA EM UM PROCEDIMENTO OPERATÓRIO PARA PREVENIR A ANEMIA E POSSIBILITAR A TRANSFUSÃO AUTÓLOGA DE SANGUE

A Epoetina Ômega foi utilizada para tratar pacientes não anêmicos que estavam sofrendo cirurgia ortopédica facultativa em um teste controlado de marcação aberta aleatório. Os pacientes foram tratados com Epoetina Ômega a 2x50 UI/kg/semana durante quatro semanas s.c. antes da cirurgia e receberam suplemento de 2x100 mg de ferro/semana i.v. Os pacientes de controle foram tratados somente com ferro durante o mesmo período.

do. A finalidade era possibilitar a doação de 3 unidades de sangue (3x500 mL) durante o procedimento pré-operatório e prevenir que o paciente ficasse anêmico antes da cirurgia (isto é, prevenir um nível de hemoglobina <10 g/dL). A doação de sangue era possível somente se a hemoglobina fosse >= a 11,0 g/dL. A cirurgia era programada para o final da 4ª semana do teste. O sangue era doado às segundas e os pontos de medida para os parâmetros hematológicos eram retirados às segundas e terças antes da operação, 2-3 dias após a cirurgia e novamente 14 dias após a cirurgia (na descarga). O sangue doado foi utilizado para a transfusão autóloga durante a cirurgia.

As Figuras 19A e B mostram os valores individuais para a hemoglobina durante o teste para os grupos tratados e de controle respectivamente. Vários dos pacientes de controle obtiveram uma hemoglobina menor que 11,0 g/dL e eram portanto incapazes de doar a quantidade planejada de sangue. Em contraste, todos os pacientes tratados com a Epoetina Ômega eram capazes de doar todo o sangue que foi planejado. Ainda, vários dos pacientes de controle e nenhum dos pacientes tratados com a Epoetina Ômega estavam anêmicos antes da cirurgia e alguns se tornaram dependentes de transfusão, isto é, obtendo uma hemoglobina <= 9,0 g/dL. Em adição, a taxa de declínio da hemoglobina era substancialmente maior nos pacientes de controle em comparação com os tratados. As Figuras 19C e D mostram que embora a hemoglobina tenha diminuído linearmente ao longo de todo o teste nos dois grupos, tanto no período até a cirurgia (Figura 19D) quanto no período global incluindo o pós-cirúrgico (Figura 19C) a taxa de declínio da hemoglobina era notavelmente mais íngreme no grupo de controle. As Figuras 20C e D mostram a contagem de RBC e de reticulócitos respectivamente, para a média de pacientes tratados em comparação com o grupo controle e ilustram um benefício significativo para o grupo de tratamento em relação ao grupo de controle. A Figura 20D mostra que para a média de todos os pacientes tratados ou no grupo controle, o nível de ferro total no soro (TSI) dos pacientes tratados era significativamente mais baixo do que no grupo de controle indicando um aumento evidente na eritropoiese

5 muito embora a condição básica comumente esperada para o uso de outras epoetinas não fosse satisfeita, isto é, níveis mais altos de TSI. Estes efeitos foram observados utilizando uma dose de Epoetina Ômega que é significativamente mais baixa do que a necessária para o tratamento com outras epoetinas.

A descrição e os exemplos anteriores são oferecidos com a finalidade de ilustração e não é pretendido que limitem o âmbito da invenção. Um perito comum na técnica entenderá rapidamente que a presente invenção pode ser praticada de maneiras que se desviam da presente descrição sem sair da invenção que é limitada somente pelas reivindicações a seguir.

EXEMPLO 8

USO DA EPOETINA ÔMEGA NO TRATAMENTO DA ANEMIA EM QUI- MIO/RADIOTERAPIA QUANDO A EPOETINA ALFA NÃO FUNCIONA

15 Uma mulher sofrendo de câncer de mama maligno em metástase para os nodos linfáticos foi tratada com uma quimioterapia com CMF, 5FU e NAVALBINE junto com doses diárias de NEUPOGEN e três doses semanais de Epoetina Alfa. O NEUPOGEN é bem sucedido na manutenção de uma contagem normal de células brancas do sangue, mas a Epoetina Alfa não conseguiu manter uma contagem de RBC suficiente que caiu para a
20 "faixa de pânico" de 2,06 e foram necessárias transfusões. A paciente mudou para Epoetina Ômega injetada s.c. duas até três vezes por semana em uma dose de aproximadamente 60 UI/kg por administração. Um mês depois, a paciente tinha força suficiente para receber radiação externa de feixes nos pulmões durante o período de 9 semanas. A paciente continuou a receber a
25 Epoetina Ômega durante e após o tratamento com a radiação e durante o subsequente tratamento com MUTAMYCIN. No momento do tratamento com radiação e depois deste, os níveis de RBC, do HCT e de hemoglobina da paciente permaneceu na faixa de baixa até normal. A paciente relatou que estava sentindo um vigor normal e uma melhora na perspectiva causada
30 pelo tratamento com a Epoetina Ômega antes da terapia de radiação e foi relatado que o comportamento melhorado era responsável por sua decisão de prosseguir com a terapia de radiação e a quimioterapia subsequente. Na

verdade, a paciente voltou a jogar tênis e podia jogar dois sets de tênis em uma sessão em um dia. Seis meses após o início da terapia de radiação e da quimioterapia de acompanhamento, os escores de RBC da paciente estavam dentro do normal e não havia evidência de marcadores de tumor ou tecido tumoral através de varredura com CAT. A paciente continuou a quimioterapia em uma base bissemanal e continuou a receber a Epoetina Ômega em uma dose de aproximadamente 60 UI/kg três até cinco vezes por semana durante pelo menos três meses após a varredura com CAT e manteve contagens normais de RBC e continuou a relatar uma perspectiva mental positiva, um bom humor, que relatou ser atribuído ao uso da Epoetina Ômega durante uma terapia prolongada para câncer.

EXEMPLO 9

USO DA EPOETINA ÔMEGA EM UMA PESSOA NORMAL

Um homem de 51 anos de idade era um executivo de uma companhia farmacêutica e sofreu durante dez anos de CFS, fibromialgia crônica e dor muscular, incluindo dor vascular, normalmente mais grave nos quadris e na parte inferior das pernas e nos braços, especialmente nos antebraços. O indivíduo teve em todos os momentos, hemoglobina e RBC normais. Espelhando-se na filosofia japonesa de um funcionário graduado de uma companhia que utiliza uma droga fabricada pela companhia pelo menos em uma ocasião, o indivíduo se auto-administrou a Epoetina Ômega, Kg em peso s.c. (40 UI/Kg). Em um período menor que 5 minutos após a administração, a dor generalizada nos músculos e nos tecidos do indivíduo, incluindo as pernas e os braços, tinha sido completamente eliminada. Tal evento foi espontâneo e imediato e assim não foi associado com qualquer aumento na hemoglobina ou na contagem de células vermelhas do sangue. Foi relatado que esta eliminação da dor durou 4 até 6 dias e gradualmente foi revertida após o 4º dia quando a condição dolorosa retornou no 8º dia. Em 12 ou mais ocasiões, esta pessoa se auto-administrou com a Epoetina Ômega em uma dose única de 4.000 UI com os resultados bem sucedidos sendo repetidos de significativa ou eliminação da dor do corpo/músculos/tecidos. Em adição, este paciente relatou melhoras similares no "humor" ou na "sensação de bem estar".

Ainda, o paciente tinha estado no limite da hipertensão durante 20 anos com uma pressão sanguínea sistólica mais baixa variando de 95 até 105. Após a administração da Epoetina Ômega, não houve aumento na pressão sanguínea, que era monitorada diariamente. Este relato era coerente com o do paciente no Exemplo 3 que relatou no uso inicial, que ela pensou que tivesse recebido uma "injeção para dor" por "engano" uma vez que a sua dor no corpo proveniente da doença crônica e do câncer cedeu em minutos após a administração da Epoetina Ômega. Naquele caso ela continuou a relatar ao longo de meses de tratamento com a Epoetina Ômega a redução ou eliminação rotineira da dor no corpo após a administração da Epoetina Ômega.

De maneira surpreendente, foi também descoberto que as eritropoietinas, em particular a Epoetina Ômega e as formas relacionadas, como é descrito anteriormente e reivindicado nas reivindicações a seguir, são adequadas para tratar e/ou prevenir formas típicas de jet lag, tais como as que ocorrem após por exemplo vôos transatlânticos ou transpacíficos. Os sintomas de jet lag ou fadiga, cansaço, falta de concentração e outros distúrbios do sistema nervoso autônomo estão relacionados ao jet lag (disritmia). Normalmente, os sintomas de jet lag duram de 3 até 7 dias antes que o organismo tenha se adaptado à zona de tempo diferente com a qual é confrontado.

A administração de tipicamente 25 até 30 UI de eritropoietina por kg de peso corporal antes ou após a ocorrência dos sintomas de "jet lag" suprime ou elimina enormemente tais sintomas. A administração no período de 48 h após a chegada no destino é melhor. Normalmente, são suficientes de uma até três administrações em um intervalo de 24 até 72 h. Evidentemente, as eritropoietinas são também ativas contra outras formas de disritmia.

Ainda um outro campo de atividade das eritropoietinas, em particular a Epoetina Ômega e suas formas relacionadas, é no tratamento de estados de saúde cardíacos crônicos, tal como a falência cardíaca crônica ou a insuficiência cardíaca. De maneira surpreendente, a Epoetina Ômega mostrou uma atividade muito mais alta e efeitos colaterais muito menores do

que a Epoetina Alfa.

As eritropoietinas têm sido amplamente utilizadas no tratamento de pacientes com falência renal. A falência renal é freqüentemente acompanhada pela falência cardíaca e é uma das causas que levam à morte de tais
5 pacientes. O mesmo é mantido para pacientes diabéticos que não fazem diálise. Parece que um certo tipo de hipertensão desempenha uma função central.

É sabido que a Epoetina Alfa, devido a sua tendência de aumentar a pressão sangüínea, é contra-indicada para pacientes com hiper-
10 tensão. Foi descoberto agora que a administração da Epoetina Ômega em uma faixa de doses de 10 até 200 UI por kg de peso corporal reduz enormemente os sintomas, tais como fadiga, dispnéia, retenção de água, de pacientes sofrendo de falência cardíaca crônica permitindo que muitos deles retornem a uma vida normal ou quase normal. Todos os pacientes tratados
15 confirmaram uma grande melhora tanto de seus estados de saúde quanto do bem estar. A capacidade de fazer exercícios em todos os casos aumento de consideravelmente até enormemente.

A atividade da Epoetina Ômega contra a falência cardíaca crônica não está limitada aos casos em que o paciente sofre de falência renal,
20 diabetes e/ou anemia. Parece que a droga é ativa para muitas formas diferentes de falência cardíaca crônica e com todas as classes. Foi mostrado que é possível um tratamento durante um período longo e que não possui efeitos colaterais, como foi mostrado com a Epoetina Alfa.

As formas de falência cardíaca crônica que podem ser tratadas
25 com a Epoetina Ômega, são por exemplo a insuficiência cardíaca aguda recorrente, a insuficiência cardíaca isquêmica, a insuficiência cardíaca latente, a insuficiência cardíaca primária e a insuficiência cardíaca relativa, assim como as formas de insuficiência cardíaca relacionadas com outras doenças e/ou terapias para doenças.

30 EXEMPLO 10

USO DA EPOETINA ÔMEGA NO TRATAMENTO DE FALÊNCIA CARDÍACA CRÔNICA

Uma paciente de 82 anos de idade estava no hospital com falência cardíaca congestiva de Classe IV relacionada com uma cardiomiopatia valvular com regurgitação mitral 4+. Ela foi tratada com um programa completo de medicação com uma expectativa de vida muito limitada. Na-
5 quele momento, ela tinha uma hemoglobina na faixa de 10 e 11.

Seis meses depois, a paciente desenvolveu uma depressão significativa de hemoglobina na faixa de 8,3 e 8,7 que agravou e desestabilizou sua condição cardiopulmonar.

Após um tratamento com 4000 UI de Epoetina Ômega, adminis-
10 tradas três vezes por semana, sua hemoglobina respondeu até um pico de 13,8. Com a finalidade de preservar a medicação desta paciente, a dose foi diminuída para 2000 UI três vezes por semana e sua hemoglobina estabilizou em aproximadamente 11.

Em paralelo ao aumento na hemoglobina para faixas normais, o
15 sopro da paciente essencialmente desapareceu, sua capacidade de fazer exercícios aumentou enormemente e ela era capaz de continuar uma vida normal com uma medicação regular de Epoetina Ômega. O estado de saúde da paciente mostrou ter melhorado e ter ficado mais estável comparado com a medicação convencional para a falência cardíaca congestiva.

20 Os Exemplos mencionados anteriormente são oferecidos apenas com a finalidade de ilustração e não definem o âmbito da invenção que é limitada apenas pelas reivindicações a seguir.

Este anexo apresenta o código de controle da listagem de sequências biológicas de que trata a Resolução INPI 228 de 11/11/2009:

Código de Controle

Campo 1



FFD3893309B05965

Campo 2



D7BDB92839D636E4

Outras Informações:

- Nome do Arquivo: p119991 22607696_1.txt
- Data de Geração do Código: 07-10-2014
- Hora de Geração do Código: 13:55:44
- Código de Controle:
 - Campo 1: FFD3893309B05965
 - Campo 2: D7BDB92839D636E4

REIVINDICAÇÕES

1. Uso de Epoetina Ômega de SEQ ID NO 1, caracterizado pelo fato de que é para a produção de um medicamento para a prevenção ou o tratamento de fadiga, dor, falência cardíaca crônica, disritmia ou demência.
- 5 2. Uso de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que a fadiga está associada a um câncer.
3. Uso de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que a fadiga está associada à disfunção hepática.
4. Uso de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que a fadiga está associada a uma infecção causada pela hepatite.
- 10 5. Uso de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que a fadiga está associada a um estado de saúde cardíaco.
6. Uso de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que a fadiga está associada a uma doença autoimune.
- 15 7. Uso de acordo com a reivindicação 6, caracterizado pelo fato de que a doença autoimune é artrite.
8. Uso de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que a fadiga está associada à síndrome da fadiga crônica.
9. Uso de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que a fadiga está associada a uma terapia para câncer.
- 20 10. Uso de acordo com a reivindicação 9, caracterizado pelo fato de que a terapia para câncer é uma quimioterapia.
11. Uso de acordo com a reivindicação 10, caracterizado pelo fato de que a quimioterapia é uma terapia com cisplatina.
- 25 12. Uso de acordo com a reivindicação 9, caracterizado pelo fato de que a Epoetina Ômega é administrada antes, durante ou após a terapia para câncer.
13. Uso de acordo com a reivindicação 9, caracterizado pelo fato de que a terapia para câncer é a radioterapia.
- 30 14. Uso de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que a dor vascular está associada a um câncer.
15. Uso de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato

de que a dor vascular está associada a uma disfunção hepática.

16. Uso de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que a dor vascular está associada a uma infecção causada pela hepatite.

5 17. Uso de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que a dor vascular está associada a um estado de saúde cardíaco.

18. Uso de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que a dor vascular está associada a uma doença autoimune.

19. Uso de acordo com a reivindicação 18, caracterizado pelo fato de que a doença autoimune é artrite.

10 20. Uso de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que a dor vascular está associada a uma terapia para câncer.

21. Uso de acordo com a reivindicação 20, caracterizado pelo fato de que a terapia para câncer é a quimioterapia.

15 22. Uso de acordo com a reivindicação 20, caracterizado pelo fato de que a quimioterapia é uma terapia com cisplatina.

23. Uso de acordo com a reivindicação 20, caracterizado pelo fato de que a Epoetina Ômega é administrada antes, durante ou após a terapia para câncer.

20 24. Uso de acordo com a reivindicação 20, caracterizado pelo fato de que a terapia para câncer é uma radioterapia.

25. Uso de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que uma quantidade terapêutica é de aproximadamente 55-150 UI/kg.

25 26. Uso de acordo com a reivindicação 25, caracterizado pelo fato de que a quantidade terapêutica de Epoetina Ômega não ativa anticorpos IgG antieritropoietina ao longo de um período de tratamento de 4-16 semanas.

30 27. Uso de Epoetina Ômega de SEQ ID NO 1, caracterizado pelo fato de que é para a produção de um medicamento para o tratamento de um sintoma em um indivíduo que possui um estado de saúde afetado de maneira adversa por um efeito colateral do tratamento com uma Epoetina Alfa ou Beta, o medicamento tendo uma quantidade terapêutica da Epoetina Ômega selecionada para fornecer um benefício terapêutico ao longo de um

período de tratamento sem produzir ou exacerbar um efeito adverso associado ao tratamento com uma quantidade terapêutica de Epoetina Alfa ou Beta.

5 28. Uso de acordo com a reivindicação 27, caracterizado pelo fato de que o sintoma é selecionado do grupo que consiste em anemia, fadiga e dor vascular.

10 29. Uso de acordo com a reivindicação 27, caracterizado pelo fato de que o efeito colateral adverso é selecionado do grupo que consiste em pressão sanguínea aumentada, hipertensão, trombose e contagem de plaquetas aumentada.

15 30. Uso de acordo com a reivindicação 27, caracterizado pelo fato de que o estado de saúde é selecionado do grupo que consiste em hipertensão, trombose, um estado de saúde cardíaco, câncer, uma doença autoimune, uma disfunção hepática, hepatite e tratamento por quimioterapia ou terapia com radiação.

20 31. Uso de acordo com a reivindicação 27, caracterizado pelo fato de que o benefício terapêutico é selecionado do grupo que consiste em contagem de células sanguíneas vermelhas aumentadas, escore de hematócritos aumentado, hemoglobina aumentada, vigor aumentado, acuidade mental aumentada ou dor diminuída.

32. Uso de acordo com a reivindicação 27, caracterizado pelo fato de que a Epoetina Ômega é administrável em uma dose de 5-150 UI/Kg, de uma até três vezes por semana.

25 33. Uso de acordo com a reivindicação 32, caracterizado pelo fato de que a Epoetina Ômega é administrável em uma dose de 75-150 UI/Kg, uma vez por semana.

34. Uso de acordo com a reivindicação 27, caracterizado pelo fato de que o sintoma está associado a uma terapia para câncer.

30 35. Uso de acordo com a reivindicação 34, caracterizado pelo fato de que a terapia para câncer é uma quimioterapia.

36. Uso de acordo com a reivindicação 35, caracterizado pelo fato de que a quimioterapia é uma terapia com cisplatina.

37. Uso de acordo com a reivindicação 35, caracterizado pelo fato de que a Epoetina Ômega é administrada antes, durante ou após a terapia para câncer.

5 38. Uso de acordo com a reivindicação 34, caracterizado pelo fato de que a terapia para câncer é uma terapia com radiação.

39. Uso de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que a falência cardíaca crônica está associada à falência renal e/ou ao estado de saúde diabético de um paciente.

10 40. Uso de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que a falência cardíaca crônica está associada ao câncer e/ou à terapia para câncer.

41. Uso de acordo com a reivindicação 40, caracterizado pelo fato de que a Epoetina Ômega é administrada em uma dose de 10-200 UI/Kg, de uma até três vezes por semana.

15 42. Uso de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que a disritmia é "jet lag" e em que a Epoetina Ômega é administrada em uma dose de 25-50 UI/Kg, de uma até três vezes por semana.

20 43. Uso de acordo com qualquer uma das reivindicações 40 a 42, caracterizado pelo fato de que o indivíduo não responde quando tratado com uma quantidade terapêutica de Epoetina Alfa ou Beta e o estado de saúde é anemia.

44. Uso de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 43, caracterizado pelo fato de que o medicamento é para injeção subcutânea.

25 45. Uso de acordo com a reivindicação 32, caracterizado pelo fato de que a Epoetina Ômega é administrada em uma dose de 10 a 100 IU/Kg, uma a duas vezes por semana.

46. Uso de acordo com a reivindicação 32, caracterizado pelo fato de que a Epoetina Ômega é administrada em uma dose de 10 a 75 IU/Kg, uma ou duas vezes por semana.

30 47. Uso de acordo com a reivindicação 32, caracterizado pelo fato de que a Epoetina Ômega é administrada em uma dose de 25 a 60 IU/Kg, duas vezes por semana.

48. Uso de acordo com reivindicação 32, caracterizado pelo fato de que a Epoetina Ômega é administrada em uma dose de 25 a 35 IU/Kg, duas vezes por semana.

5 49. Uso de acordo com a reivindicação 32, caracterizado pelo fato de que a Epoetina Ômega é administrada em uma dose de 75 a 10 IU/Kg, uma vez por semana.

10 50. Uso de acordo com a reivindicação 32, caracterizado pelo fato de que o período de tratamento inclui um período de titulação e a Epoetina Ômega é administrada em uma dose inicial de 50 a 100 IU/Kg por semana durante o período de titulação e é ajustada em 5 a 25 IU/Kg para obter uma contagem de hemoglobina de 10 a 12 g/dl.

15 51. Uso de acordo com a reivindicação 32, caracterizado pelo fato de que o período de tratamento inclui um período de manutenção e a Epoetina Ômega é administrada em uma dose de 40 a 60 IU/Kg por semana durante o período de manutenção.

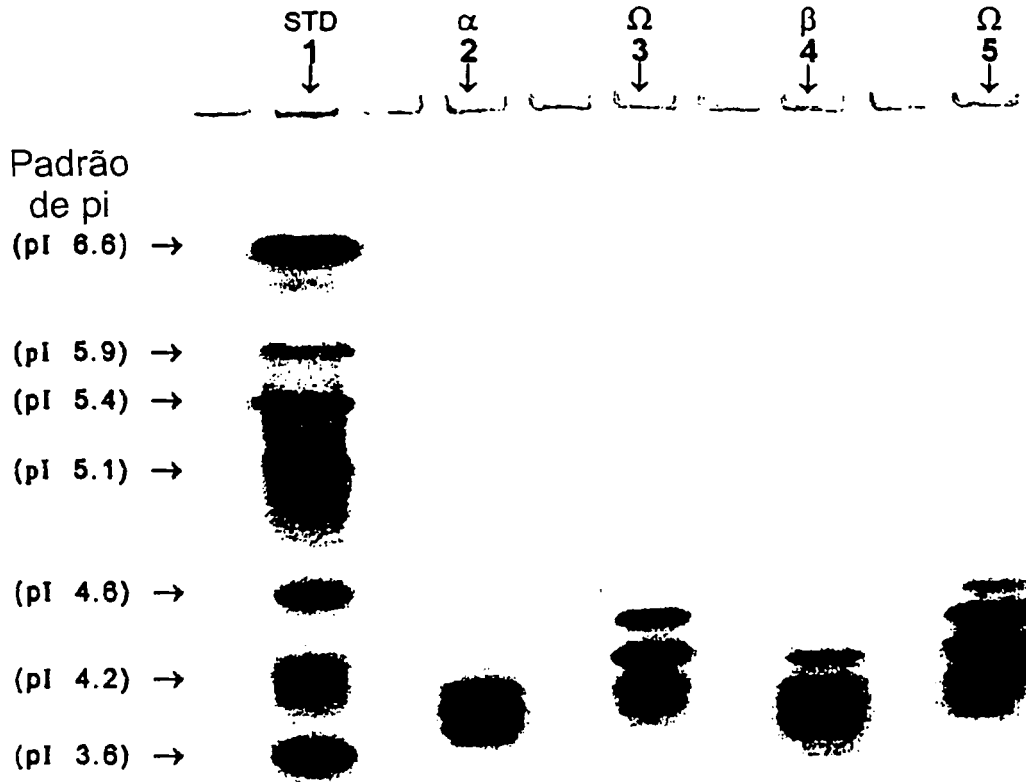


FIG. 1

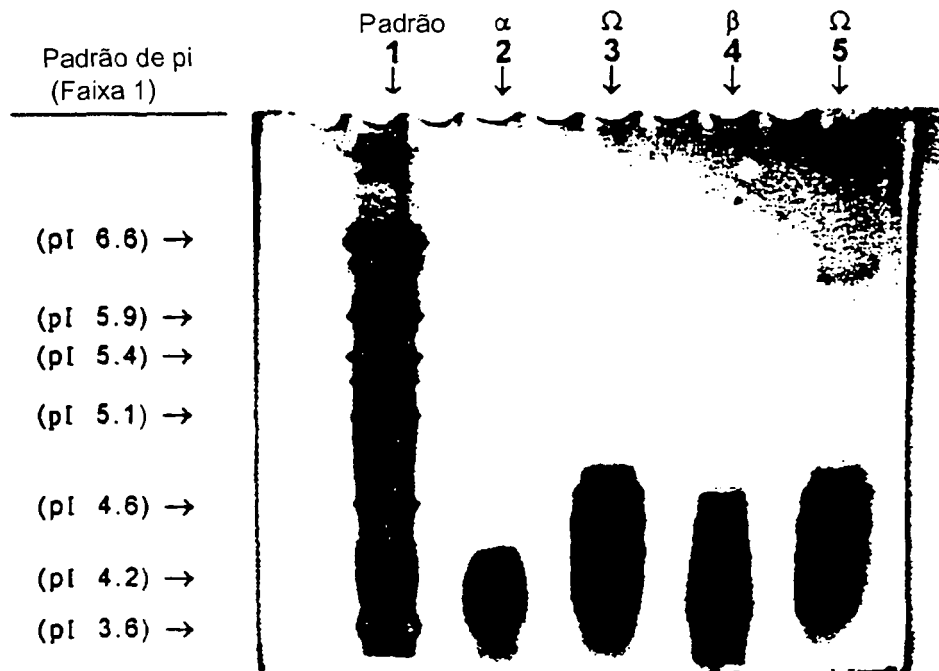


FIG. 2

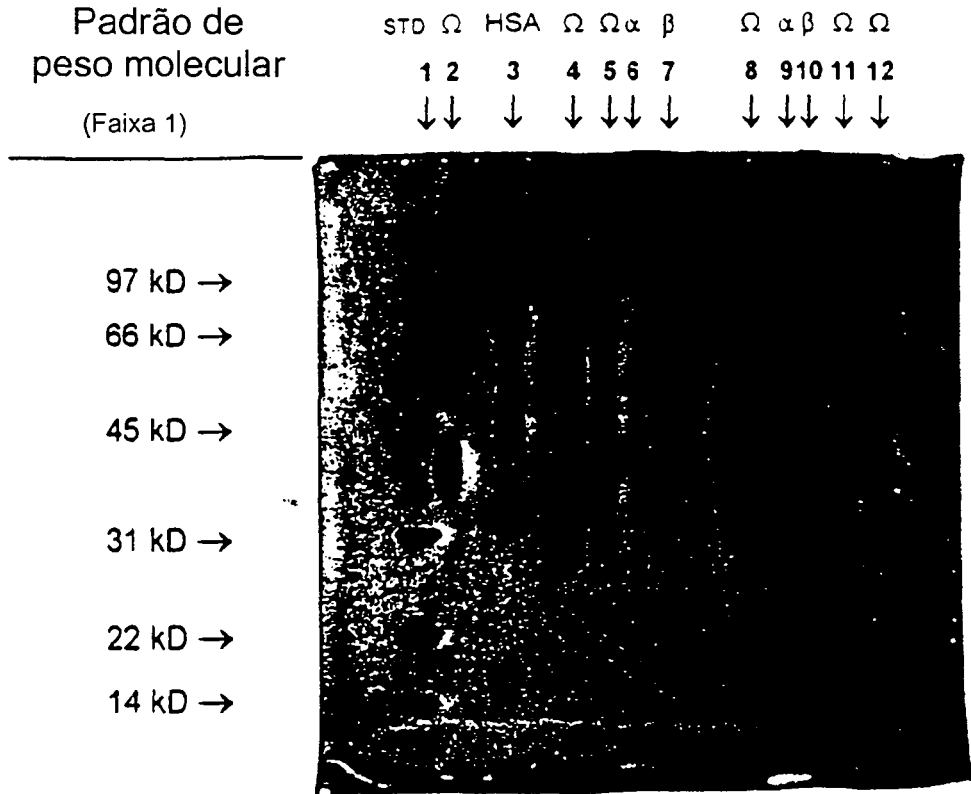
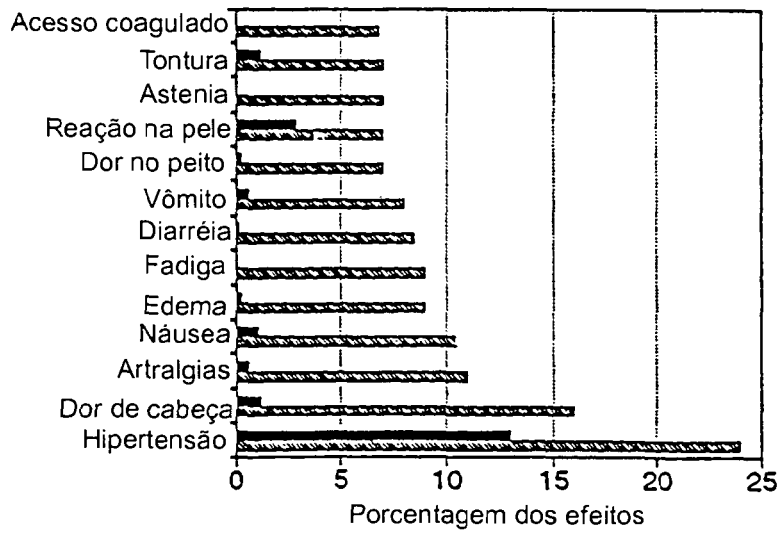


FIG. 3



Efeitos colaterais comparados de AMGEN

Epoetina alfa Epoetina omega

FIG. 4

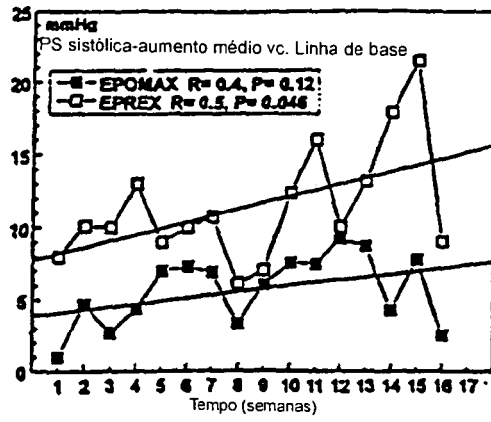


FIG. 5

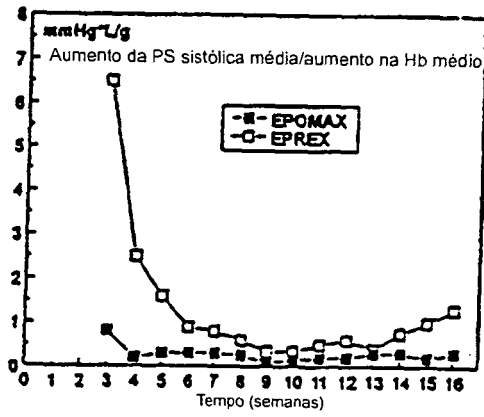


FIG. 6a

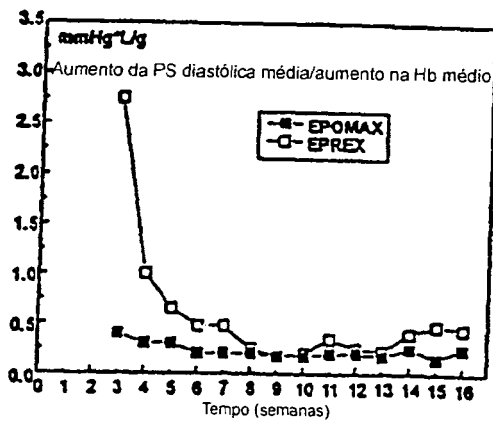


FIG. 6b

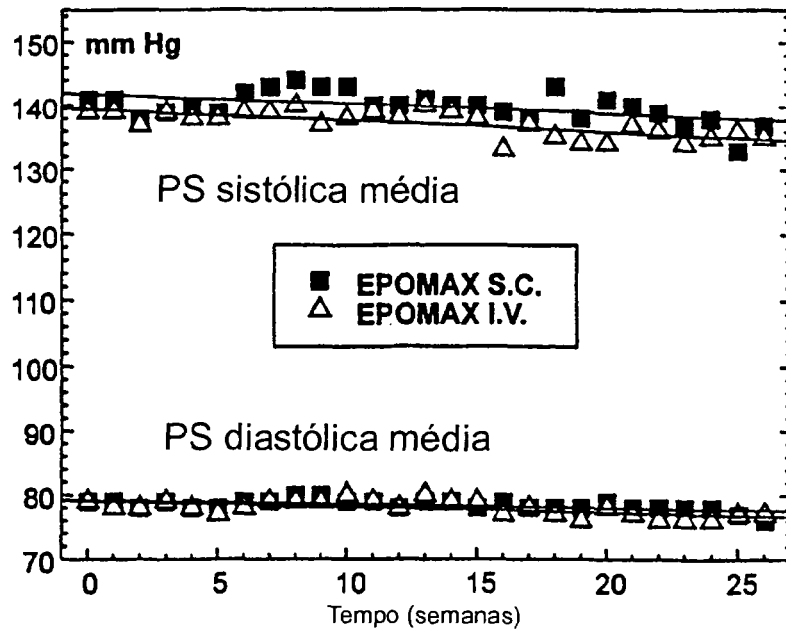


Figura 11-11. Regressão linear da PS média no teste multicentral europeu (379 i.v., 450 s.c., 26 weeks).

FIG. 6c

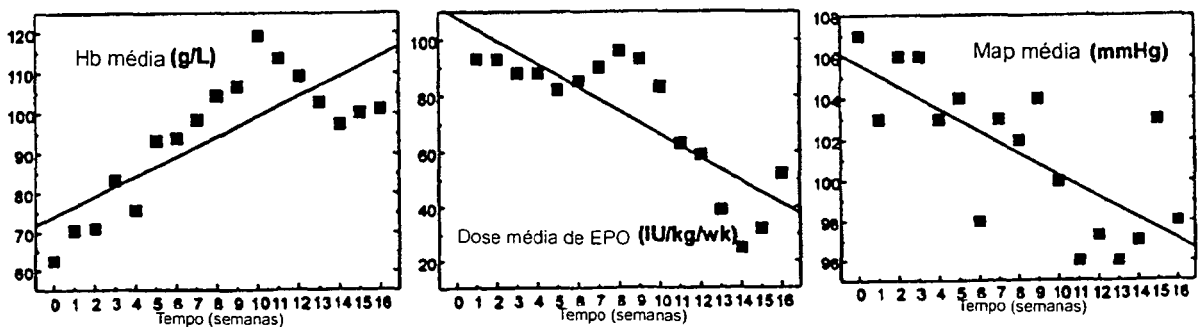


Figura 11-12. Regressão linear da hb média (à esquerda), dose (no meio) e MAP médio (à direita) (22pacientes, 16 semanas)

FIG. 6d

Plaquetas

Dezenove pacientes tratados durante 16 semanas

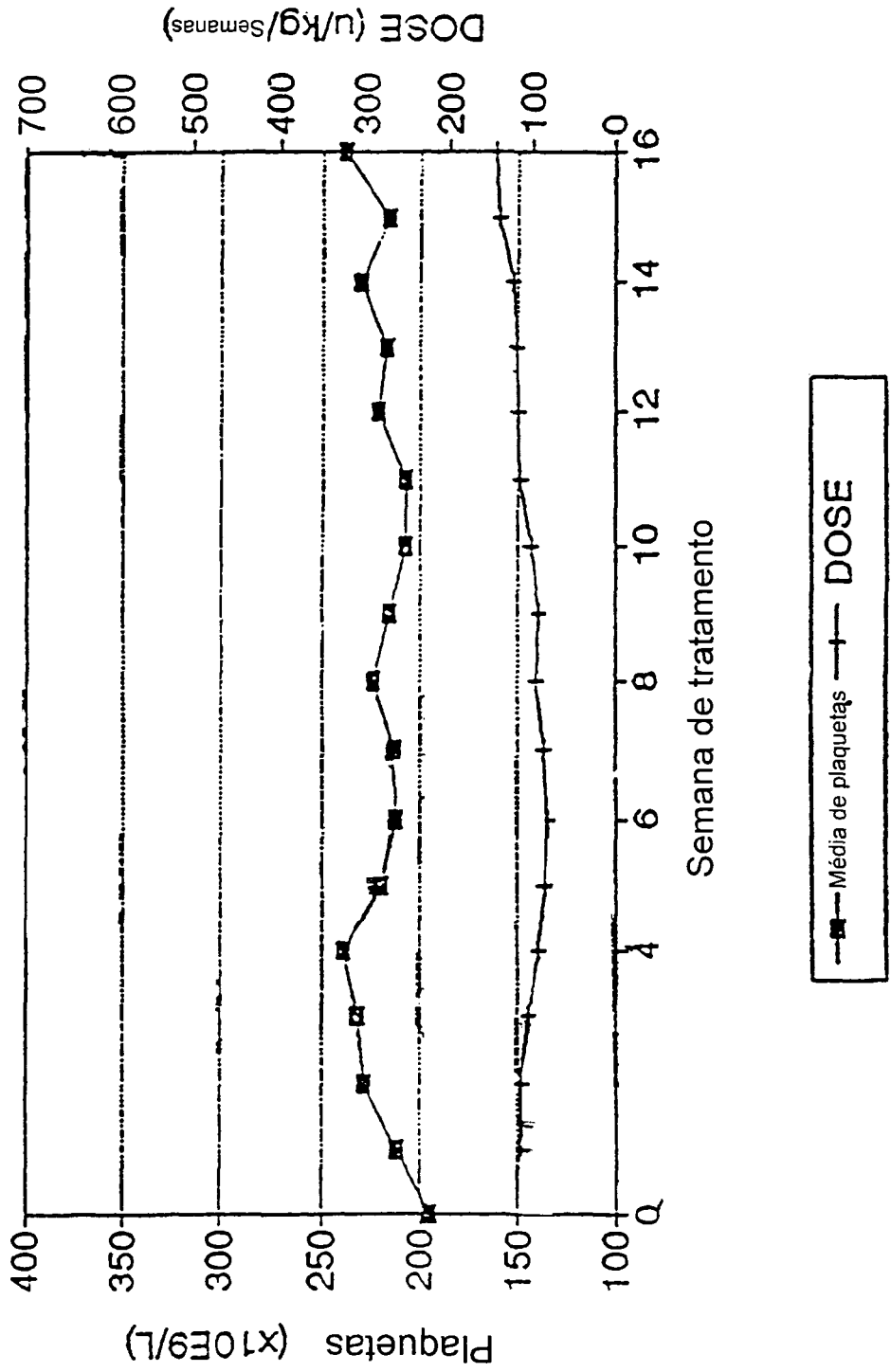


FIG. 7

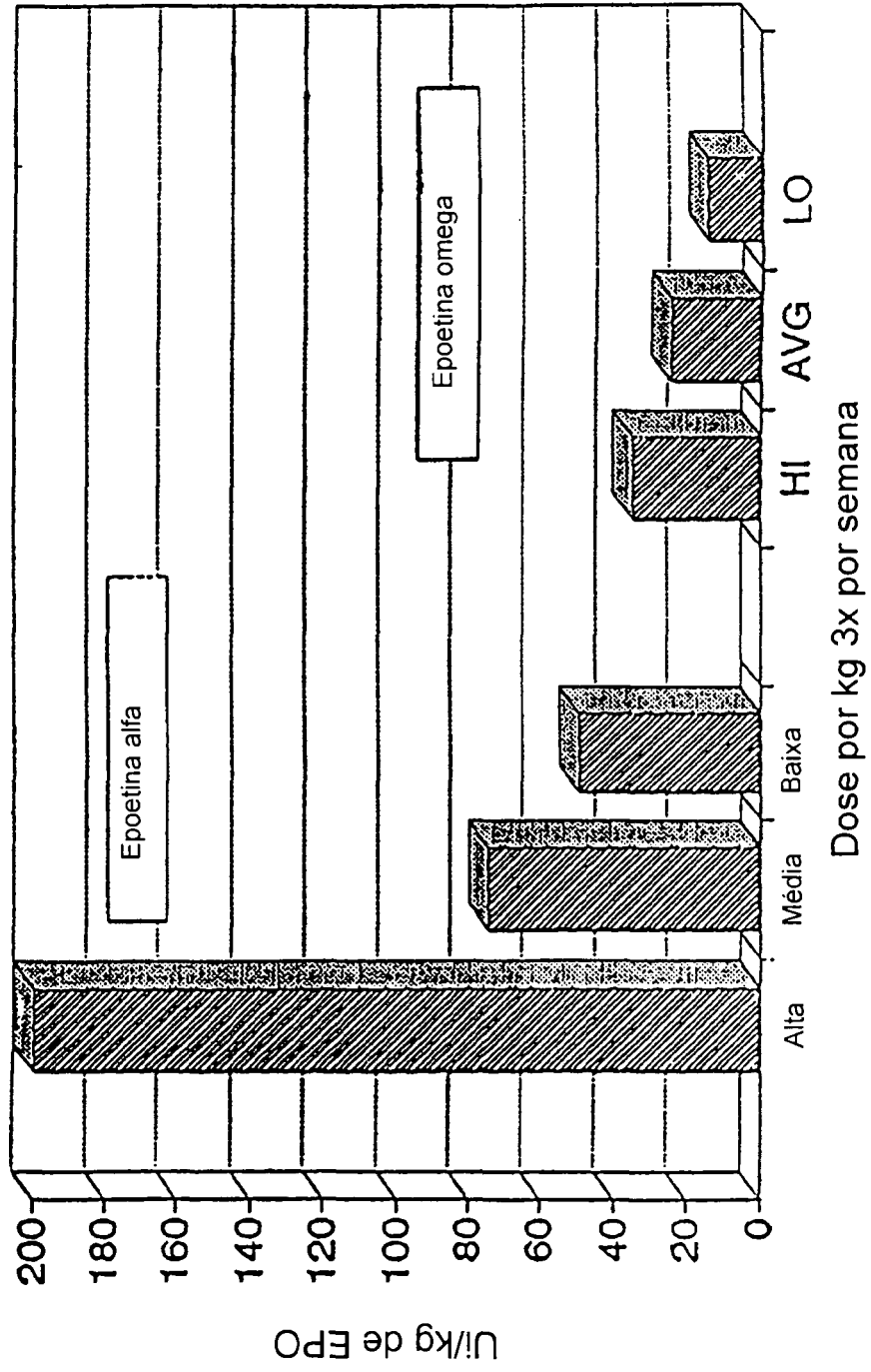


FIG. 8

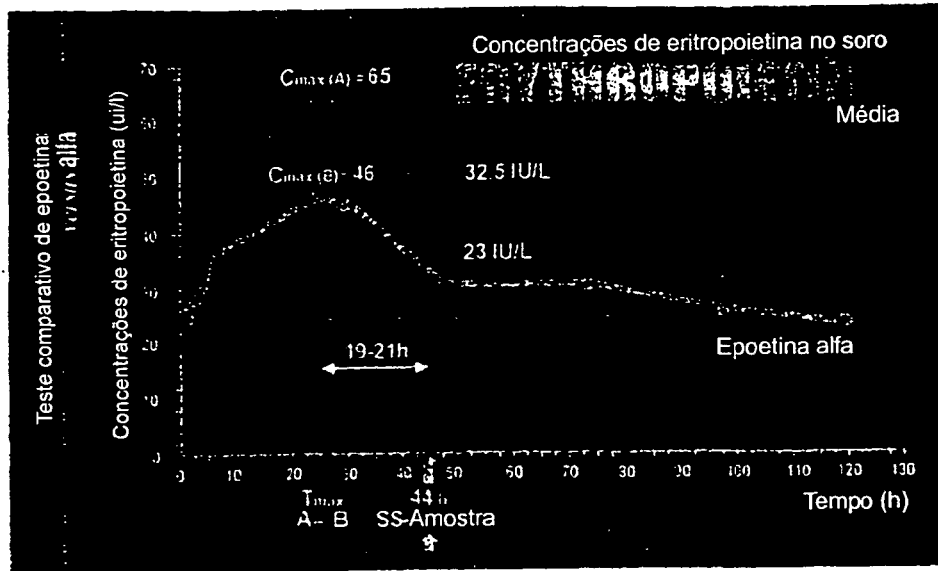


FIG. 9a

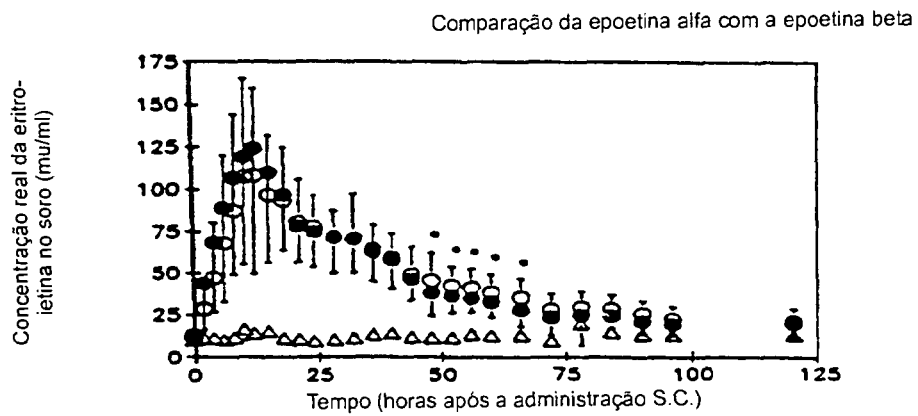


FIG. 9b

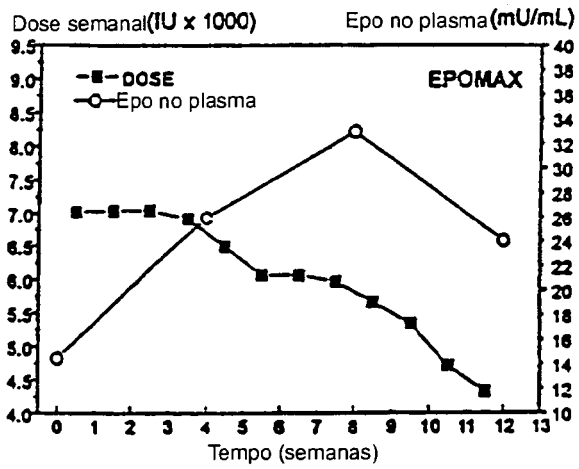


FIG. 10a

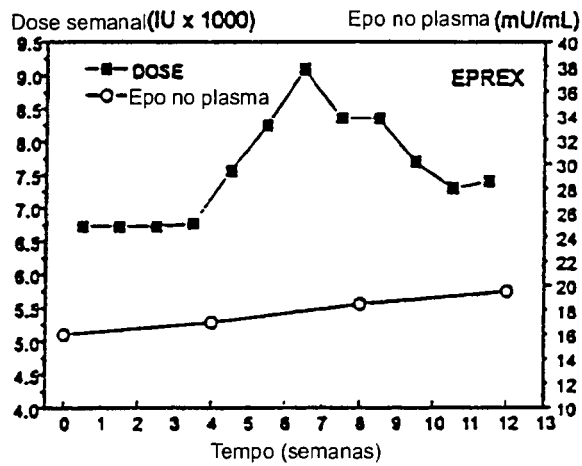


FIG. 10b

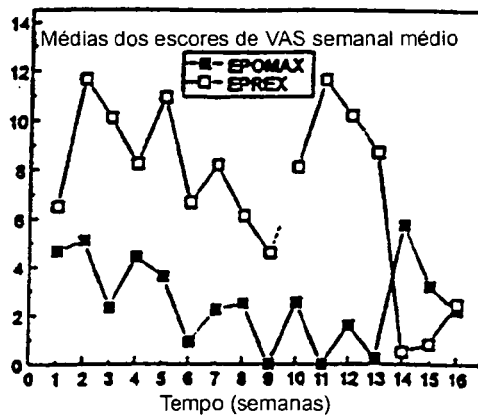


FIG. 11

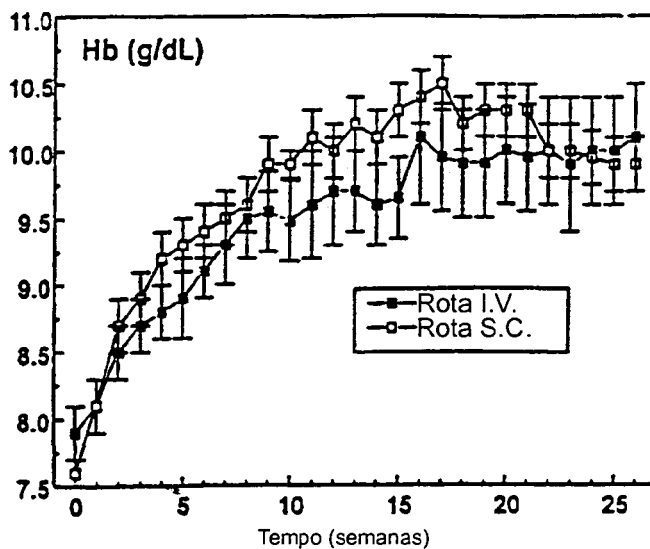


FIG. 12

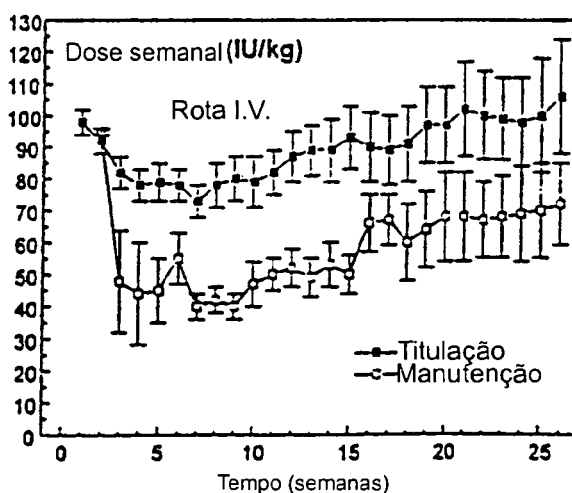


FIG. 13a

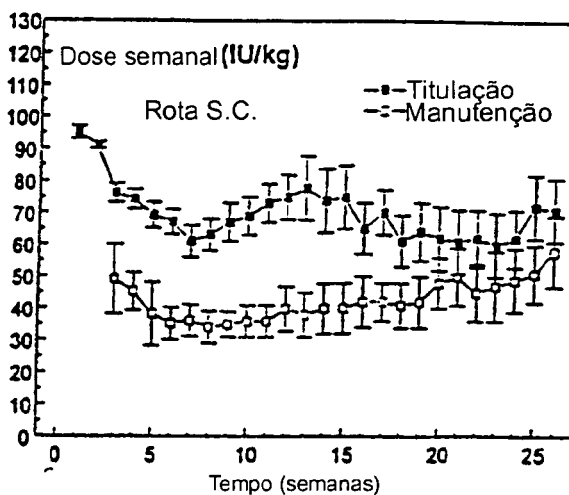


FIG. 13b

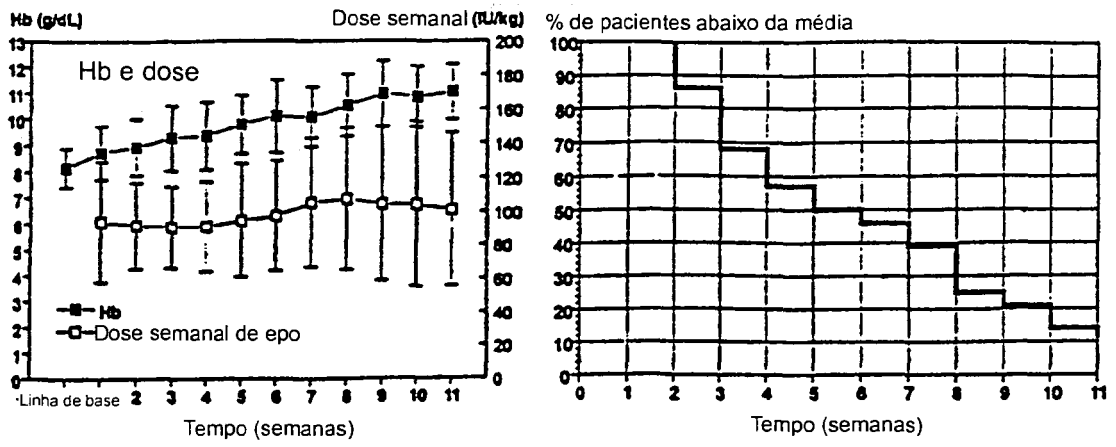


FIG. 14

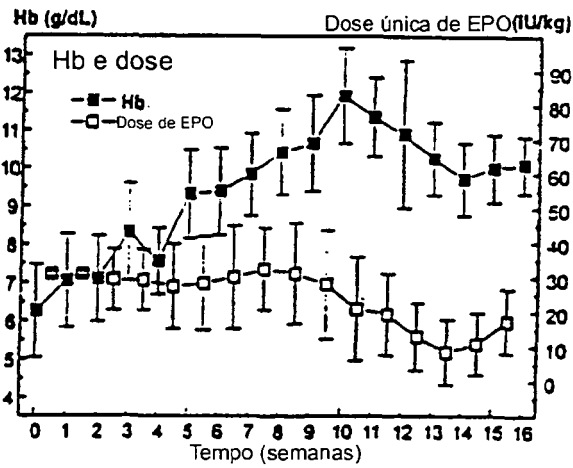


FIG. 15a

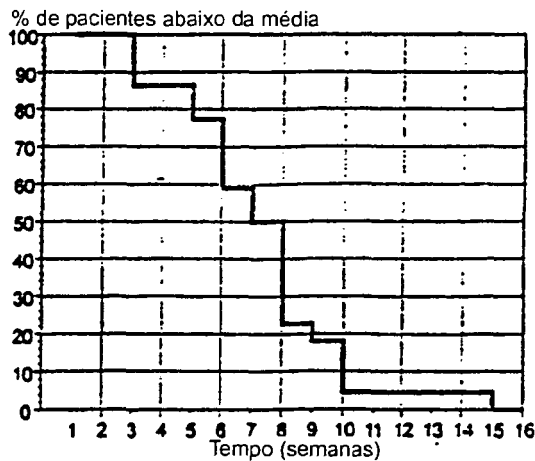


FIG. 15b

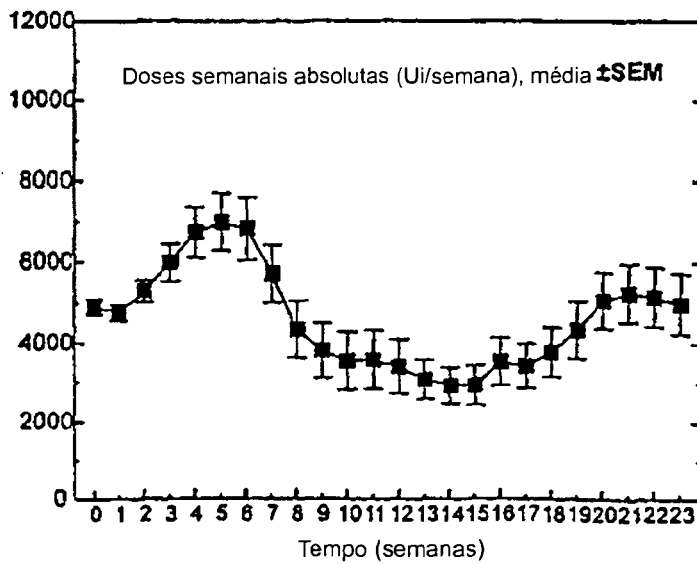
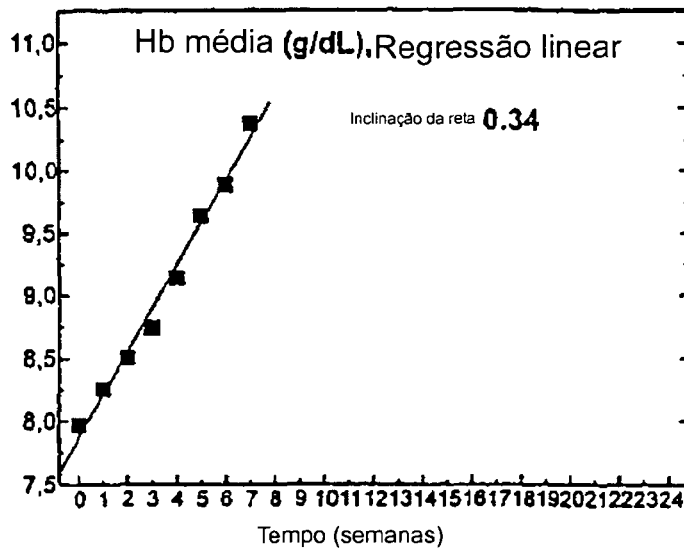
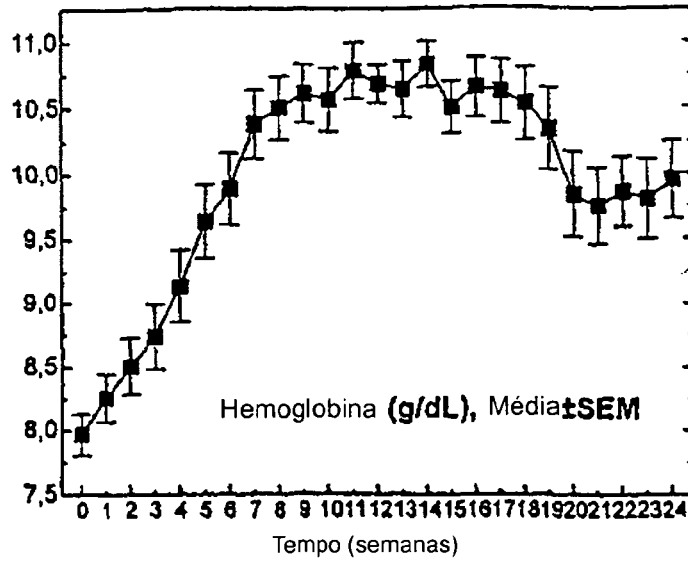


FIG. 15c

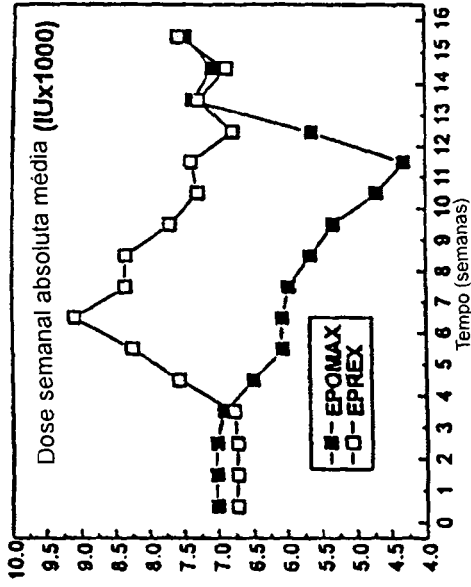


FIG. 16b

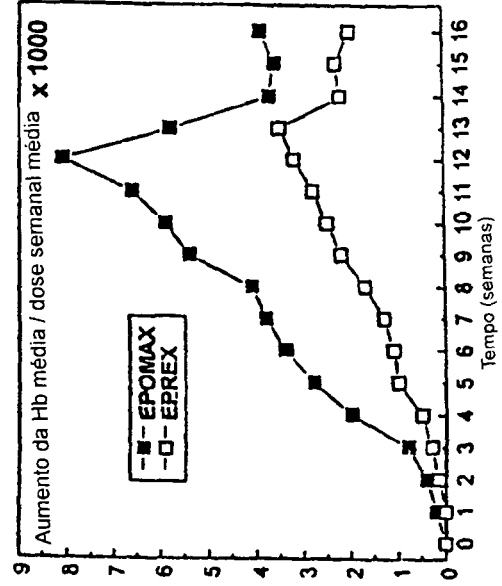


FIG. 17b

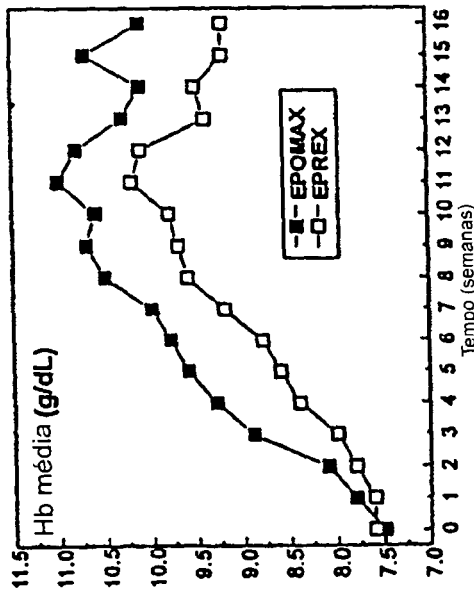


FIG. 16a

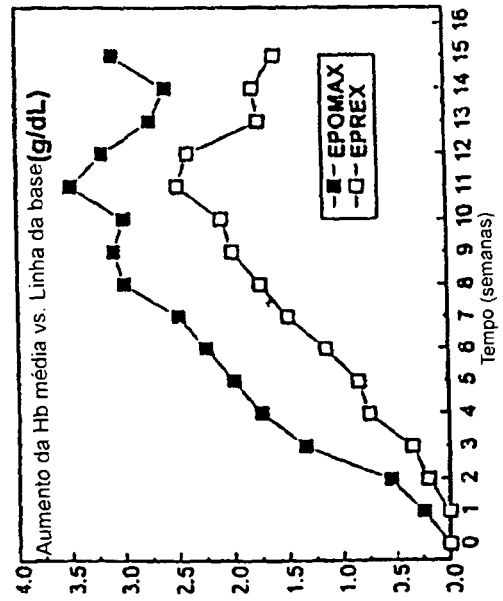


FIG. 17a

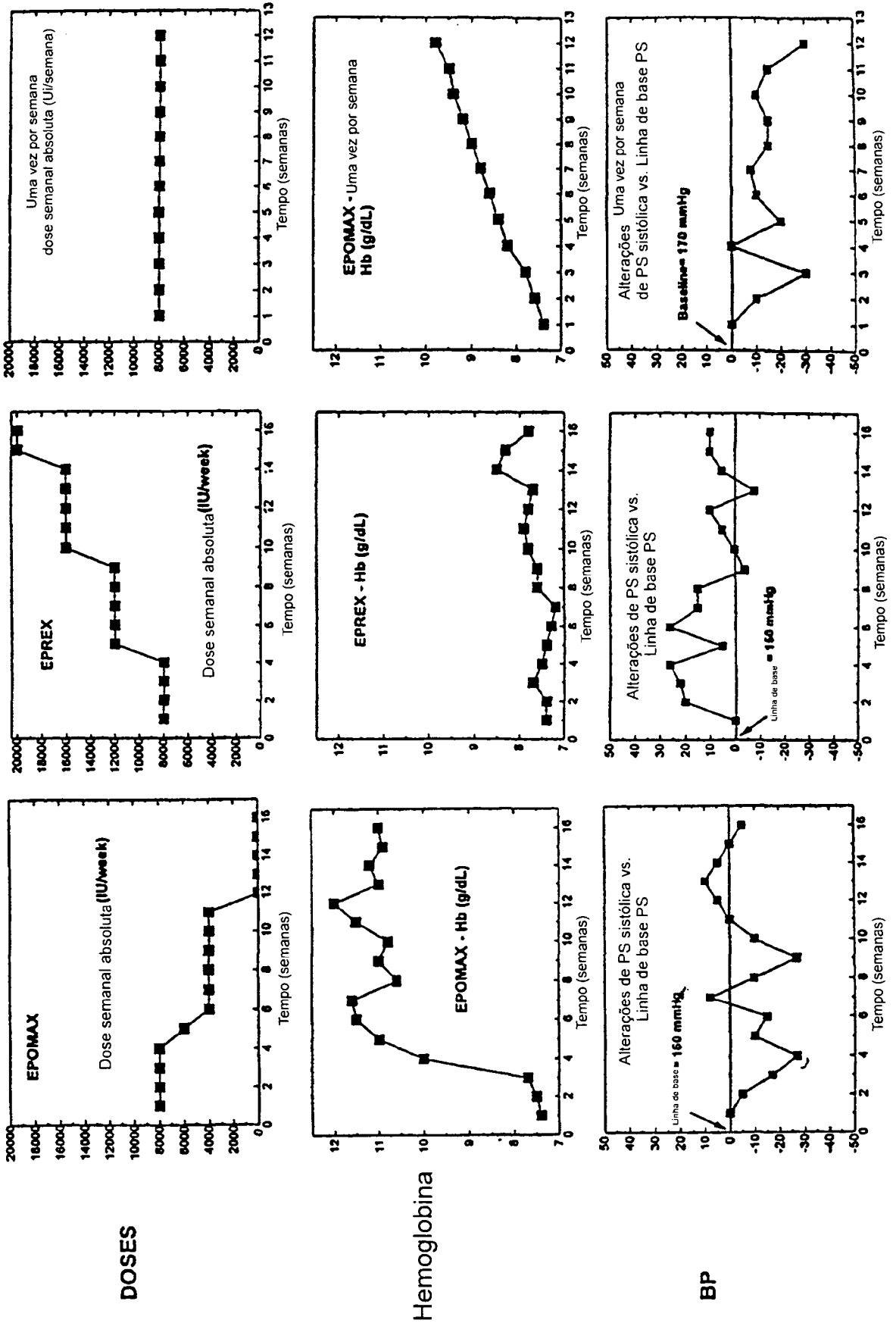


FIG. 18a

FIG. 18b

FIG. 18c

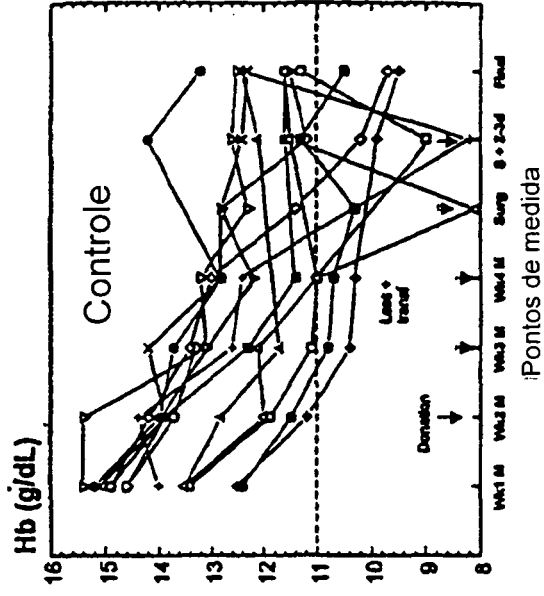


FIG. 19b

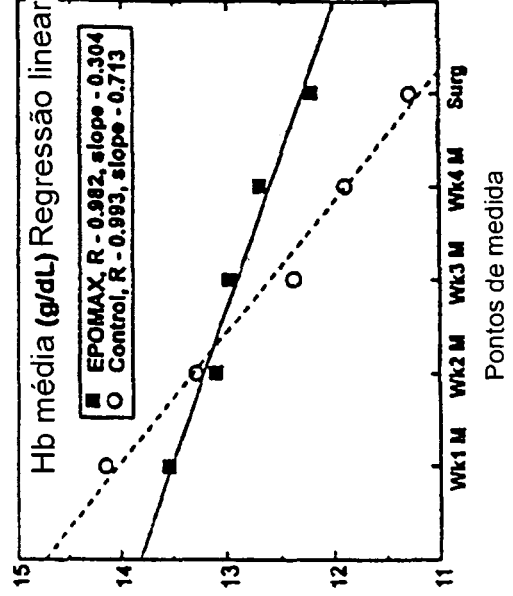


FIG. 19d

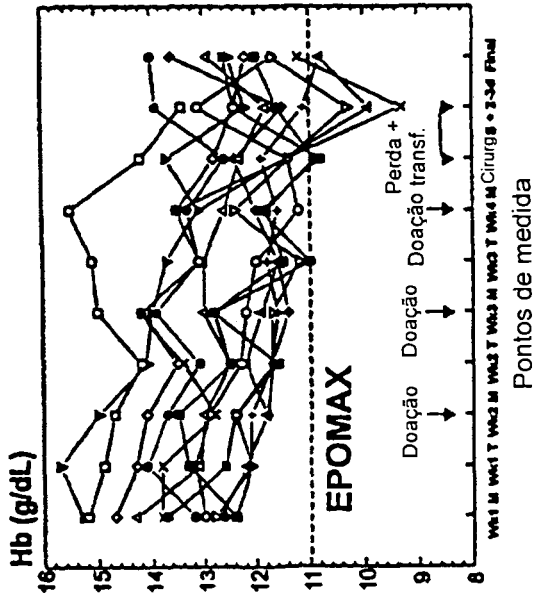


FIG. 19a

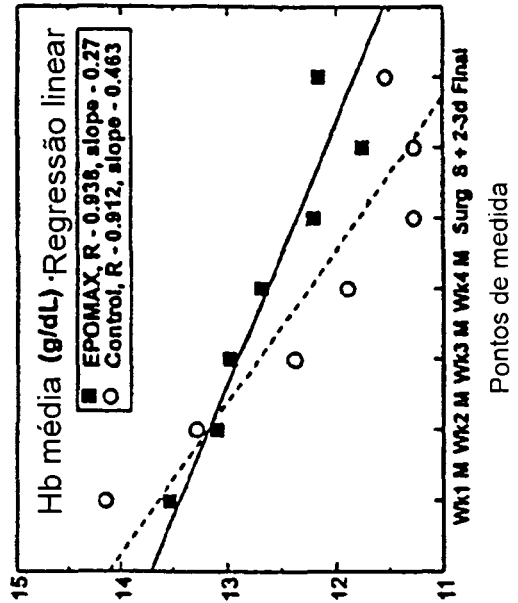


FIG. 19c

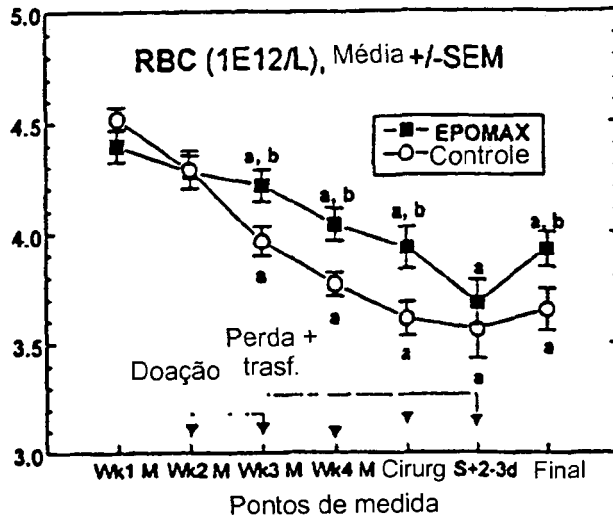


FIG. 20a

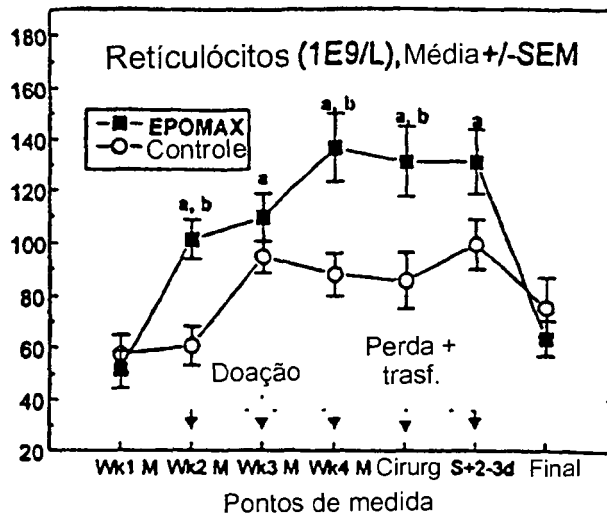


FIG. 20b

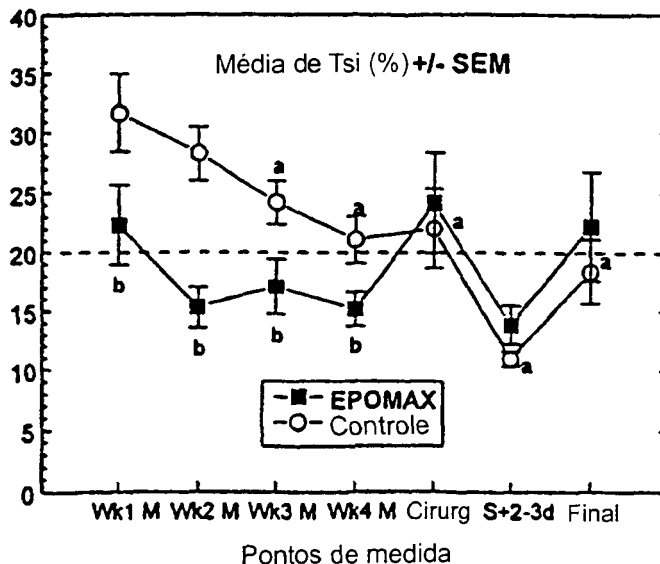


FIG. 20c

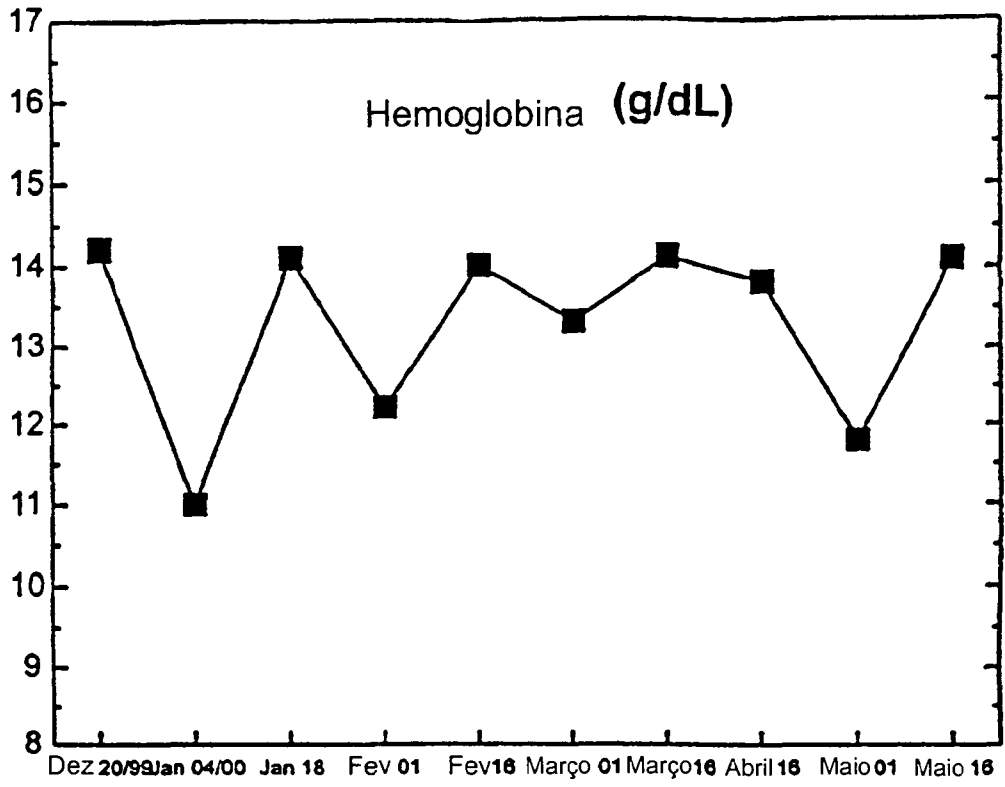


FIG. 21a

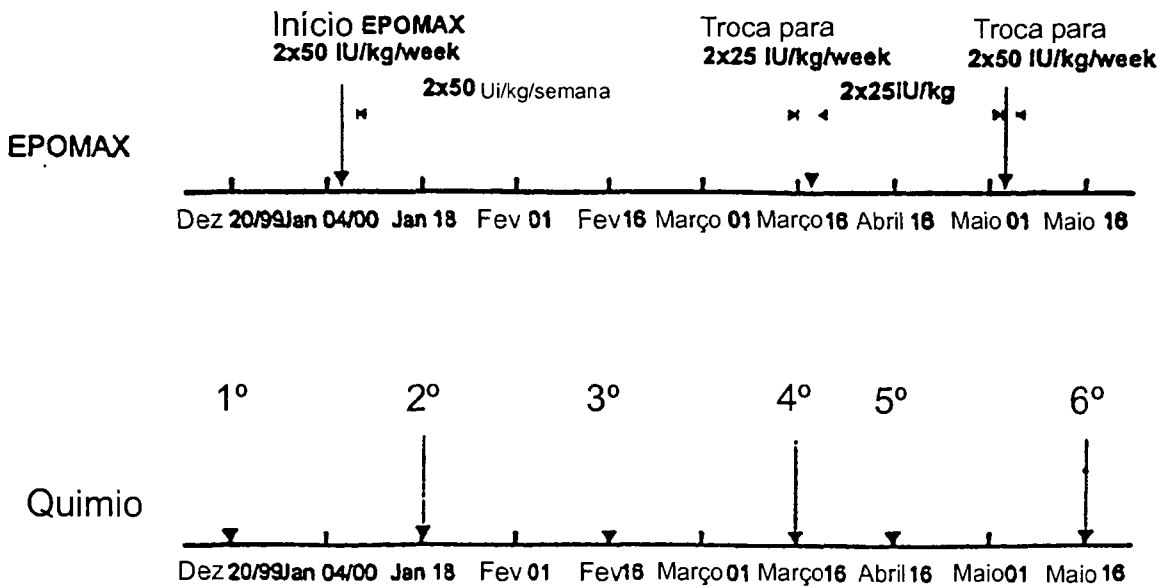


FIG. 21b

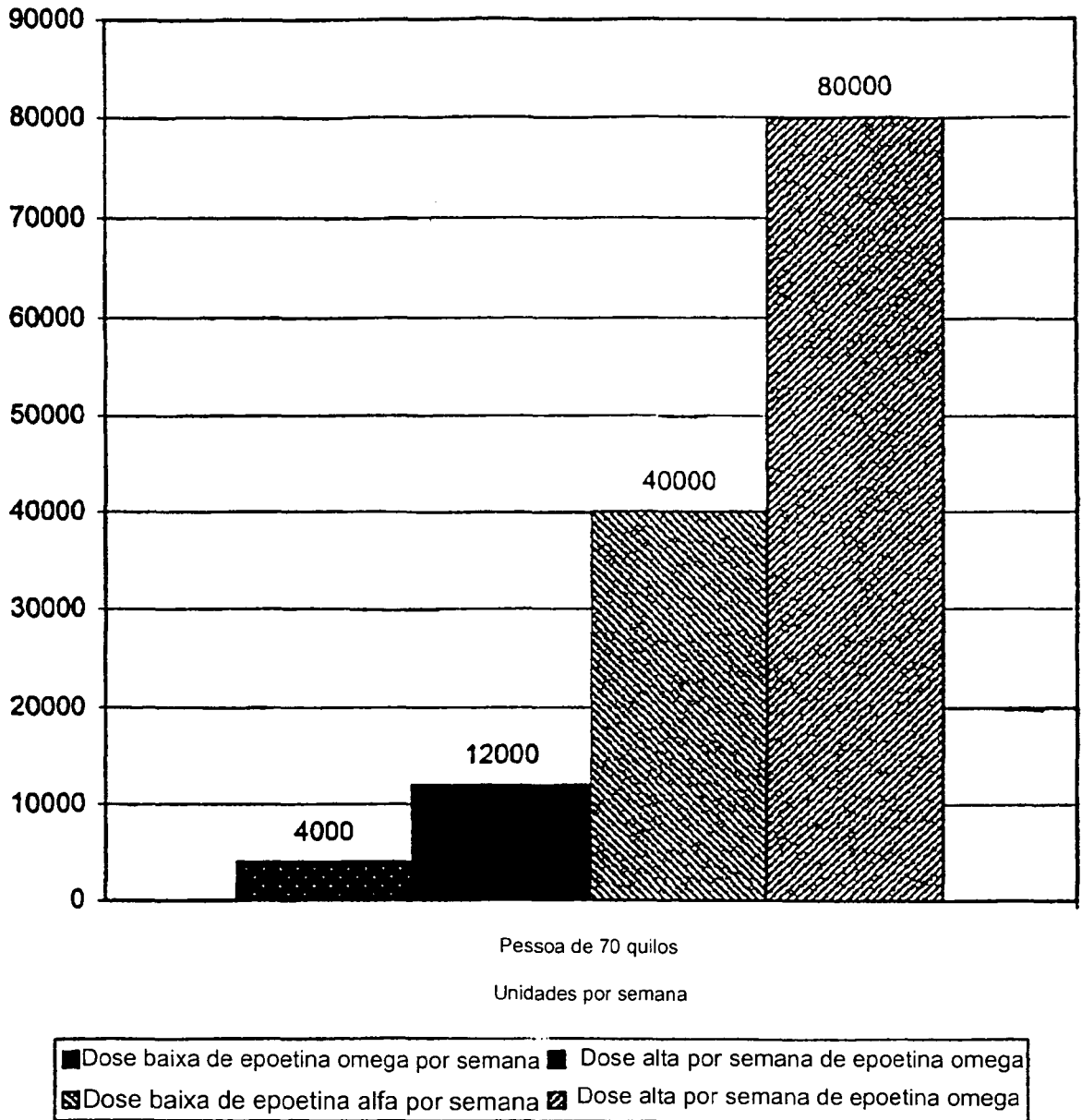


FIG. 22

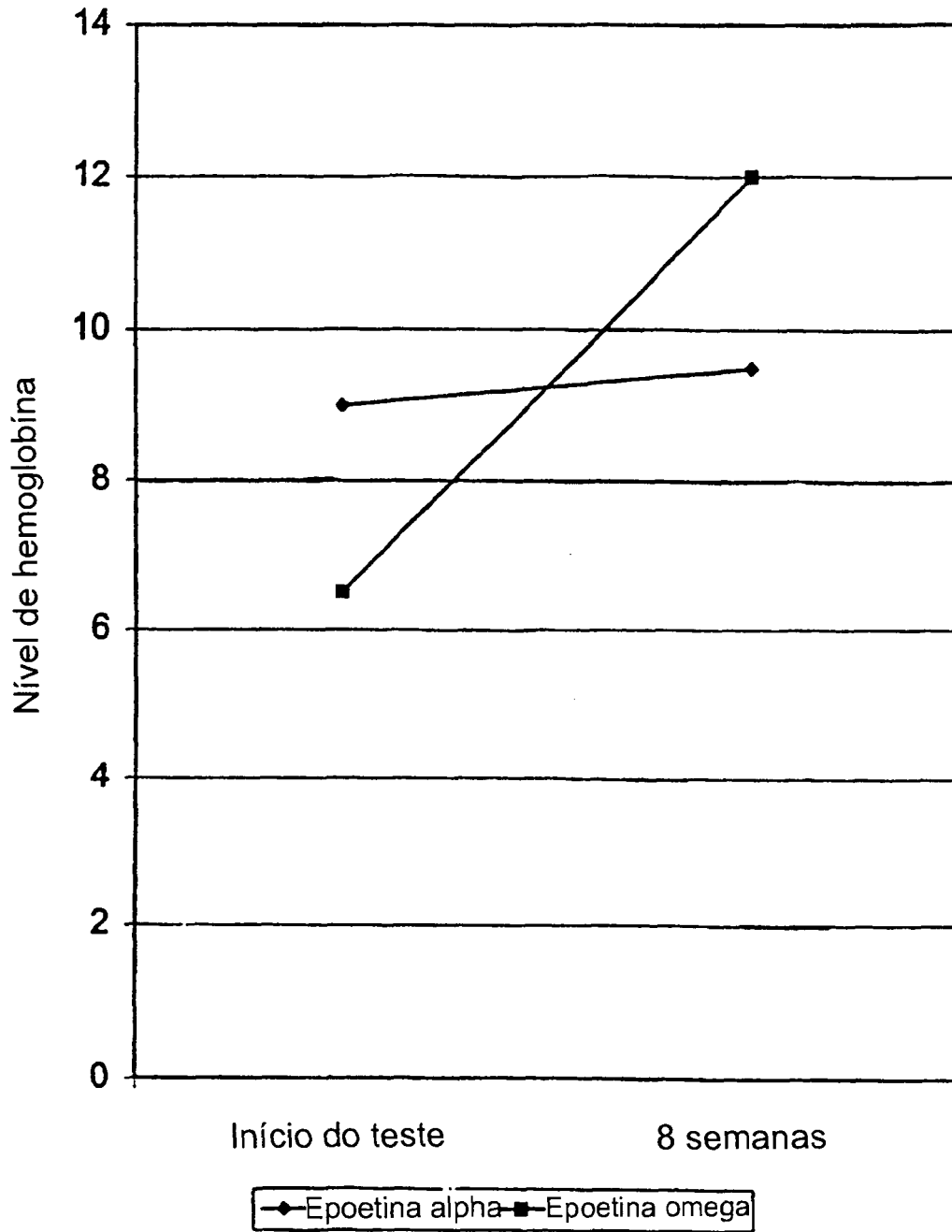


FIG. 23

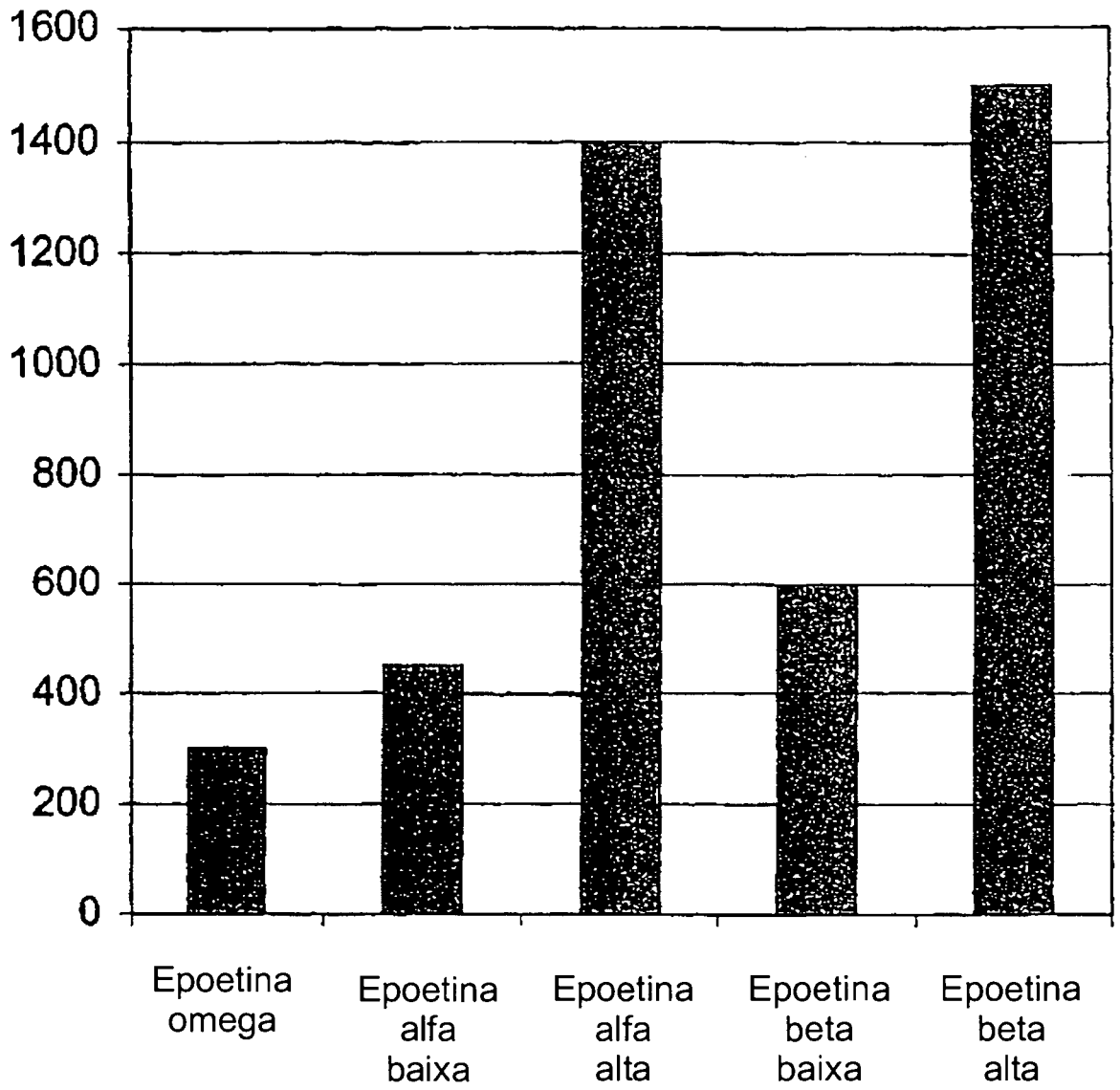


FIG. 24

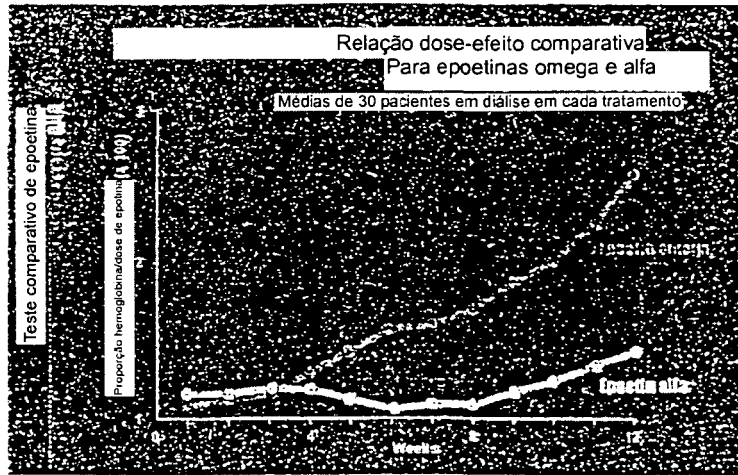


FIG. 25

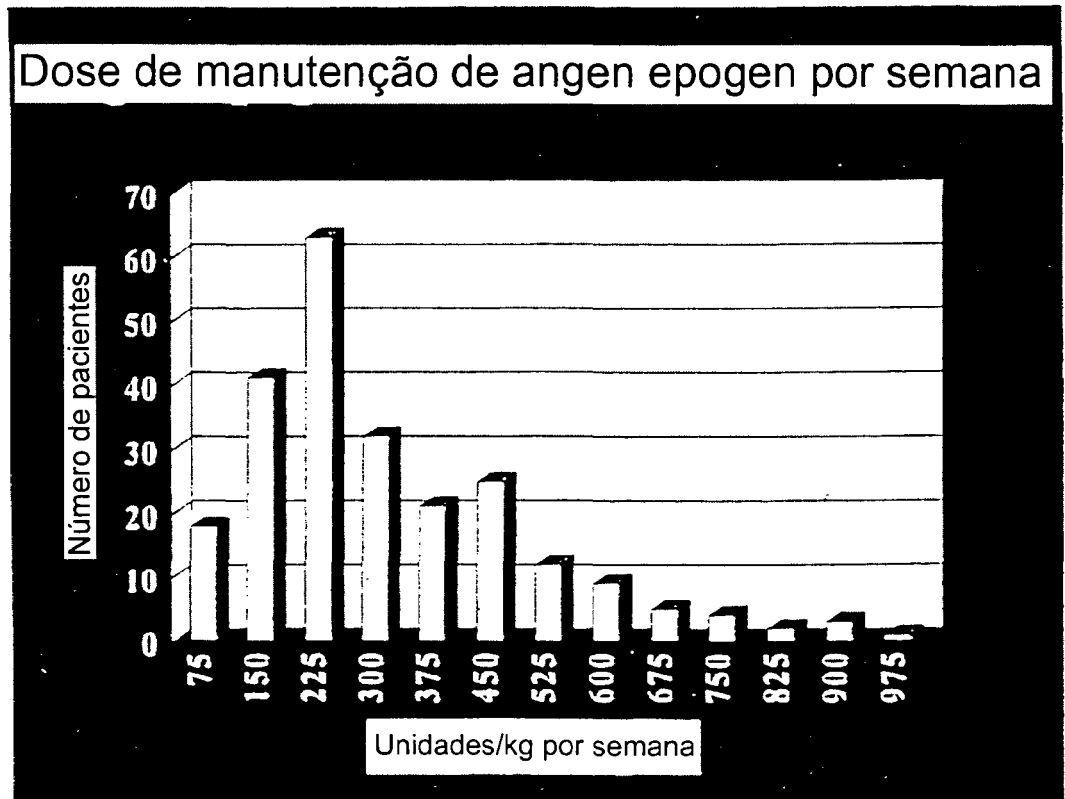


FIG. 26

RESUMO

Patente de Invenção: **"USOS DE EPOETINA ÔMEGA"**.

A presente invenção refere-se a várias propriedades terapêuticas e métodos novos de tratamento utilizando a eritropoietina recombinante preparada através da expressão partindo do fragmento de restrição Apa I do DNA genômico humano da eritropoietina transformado em células renais de hamsters bebês (BHK) de acordo com a Patente U.S. Nº 5.688.697 para Powell. É mostrado que esta eritropoietina recombinante denominada aqui como Epoetina Ômega possui várias qualidades inesperadas e superiores em relação as outras eritropoietinas recombinantes tais como as denominadas Epoetinas Alfa e Beta que são preparadas partindo do DNA genômico ou do cDNA expresso em Ovário de Hamster Chinês (CHO) de acordo com as Patente U.S. Nºs 4.703.008 e 5.955.422 para Lin. As propriedades superiores da Epoetina Ômega incluem, mas não estão limitadas a uma potência muito maior, uma resposta muito mais rápida (isto é, sem latência), níveis no soro eficientes durante mais tempo, antigenicidade muito menor em indivíduos humanos, atividade terapêutica em indivíduos que não são capazes de responder às outras epoetinas, menos efeitos colaterais adversos tais como incidências de trombose, náusea reduzida, dor reduzida no local da injeção, redução na dor corporal e mais significativamente, a ausência ou risco reduzido de pressão sangüínea aumentada ou hipertensão. Estas novas propriedades possibilitam novos métodos incluindo, o tratamento de anemia e o tratamento de estados de saúde sem ser anemia tal como fadiga e dor vascular, o tratamento em pacientes afetados de forma adversa pela hipertensão tais como pacientes com estados de saúde cardíacos ou em risco aumentado de trombose, o tratamento em unidades de oncologia com ou sem quimioterapia ou terapia com radiação e o tratamento com novos regimes de dosagem que incluem doses muito mais baixas e freqüências de administração muito menores tão baixas quanto uma vez por semana ou menores.