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

(21) BR 112020008700-9 A2

(22) Data do Depósito: 07/11/2018

(43) Data da Publicação Nacional: 27/10/2020

(54) Título: MÉTODOS DE TRATAMENTO E TERAPIA DE MANUTENÇÃO PARA CÂNCER DE BEXIGA USANDO GEMCITABINA

(51) Int. Cl.: A61K 31/7068; A61M 31/00; A61K 9/00; A61P 13/10; A61P 35/00.

(30) Prioridade Unionista: 08/11/2017 US 62/583,394.

(71) Depositante(es): TARIS BIOMEDICAL LLC.

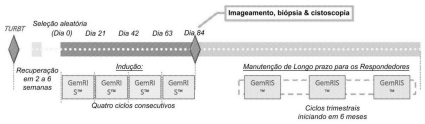
(72) Inventor(es): CHRISTOPHER CUTIE; DENNIS GIESING.

(86) Pedido PCT: PCT US2018059698 de 07/11/2018

(87) Publicação PCT: WO 2019/094517 de 16/05/2019

(85) Data da Fase Nacional: 30/04/2020

(57) Resumo: A presente invenção refere-se a métodos de tratamento de carcinomas uroteliais do trato inferior uroteliais que compreendem administrar gemcitabina continuamente e localmente à bexiga de um indivíduo em uma terapia de indução e/ou terapia de manutenção.



Relatório Descritivo da Patente de Invenção para **"MÉTODOS DE TRATAMENTO E TERAPIA DE MANUTENÇÃO PARA CÂNCER DE BEXIGA USANDO GEMCITABINA".**

PEDIDOS CORRELATOS

[001] O presente pedido reivindica o benefício do pedido provisório de patente US 62/583.394, depositado em 8 de novembro de 2017, que está incorporado a título de referência em sua totalidade para múltiplas finalidades.

ANTECEDENTES DA INVENÇÃO

[002] O câncer de bexiga é um problema médico significativo, e as opções de tratamento atualmente disponíveis são insatisfatórias por uma série de razões. Em geral, os cânceres de bexiga são classificados como câncer de bexiga músculo invasivo (MIBC) ou câncer de bexiga não músculo invasivo (NMIBC). A classificação patológica e o estadiamento do câncer de bexiga é o seguinte: pTa (envolvimento urotelial); pTis (confinado ao urotélio de alto risco); pT1 (invasivo da lâmina própria); pT2 (músculo invasivo); pT3 (invasivo da gordura perivesical); e pT4 (extensão a órgão pélvico). Os cânceres de bexiga também podem ser classificados por grau como, de grau 1/3 (bem diferenciado); grau 2/3 (moderadamente diferenciado); grau 3/3 (pouco diferenciado). Além disso, os cânceres de bexiga podem ser classificados por estágio como Estágios 0 a VI (designando a extensão em que o câncer invade a parede da bexiga, sendo o Estágio 0 restrito ao urotélio e o Estágio IV descrevendo o câncer que penetrou em toda a espessura da parede da bexiga invadindo órgãos ou tecidos adjacentes). A maioria dos cânceres de bexiga são carcinomas de células de transição de origem epitelial e são classificados como câncer não invasivo da camada muscular (NMIBC) confinado ao revestimento interno da bexiga. Na apresentação inicial, a maioria dos cânceres de bexiga são NMIBCs superficiais e incluem os estágios pTa, pTis e pT1 da doença. O MIBC inclui as etapas pT2, pT3 e pT4.

[003] Para pacientes com câncer de bexiga invasivo da camada muscular localmente avançado (MIBC), a cistectomia radical é o tratamento padrão, com quimioterapia administrada antes da cirurgia ou após a cirurgia (American Cancer Society, 2016b). A National Comprehensive Cancer Network (NCCN) e a Associação Europeia de Urologia (EAU) também têm recomendado RC, juntamente com radioterapia e quimioterapia (se possível) como tratamentos primários potencialmente curativos para pacientes com MIBC (NCCN, 2017; Gakis, 2013). Para pacientes que não são candidatos a tratamentos potencialmente curativos, a radioterapia paliativa apenas ou a ressecção transuretral de tumores da bexiga (TURBT) apenas é recomendada.

[004] Pacientes que não são adequados para o tratamento definitivo com intenção curativa são submetidos a TURBT paliativo repetitivo ou de diminuição de volume, para tentar limitar o avanço local da doença não tratada ou subtratada. Essas estratégias não curativas também são empregadas para tentar mitigar o agravamento dos sintomas mórbidos causados por tumores invasivos que frequentemente incluem sangramento, obstrução e dor, frequentemente resultando em tratamentos de emergência repetidos.

[005] Os pedidos publicados US2012/0203203, US2013/0158675, US2015/0360012, US2015/0165177, US2015/0165178, US2016/0199544, WO2014/145638, WO2015/200752 e WO2011/031855 são aqui incorporados a título de referência em suas totalidades. Todas as referências aqui reveladas são incorporadas por referência em suas totalidades.

BREVE SUMÁRIO DA INVENÇÃO

[006] Em algumas modalidades, é aqui fornecido um método para fornecer terapia de manutenção para um indivíduo, em que a terapia de manutenção segue ao menos uma terapia anterior, sendo que a terapia

de manutenção compreende administrar gemcitabina continuamente ao indivíduo uma, duas ou mais vezes durante um, dois ou mais períodos de liberação, em que a gemcitabina é liberada localmente à bexiga do indivíduo, sendo que cada período de liberação é de pelo menos uma semana, sendo que há um período de descanso entre cada período de liberação de ao menos uma semana (por exemplo, de pelo menos um mês), e sendo que o indivíduo apresenta um carcinoma urotelial do trato inferior.

[007] Em algumas modalidades, é aqui fornecido um método de tratamento de um carcinoma urotelial do trato inferior em um indivíduo que compreende a) administrar continuamente ao indivíduo uma quantidade eficaz de gemcitabina durante uma fase de indução; e b) administrar ao indivíduo continuamente uma quantidade eficaz de gemcitabina durante uma fase de manutenção, sendo que a gemcitabina é liberada localmente à bexiga do indivíduo, sendo que a fase de indução e as fases de manutenção são separadas por um período de descanso, e sendo que a fase de indução é de cerca de 12 semanas.

[008] Também é aqui fornecido um método de preservação da bexiga em um indivíduo, que compreende a) administrar continuamente ao indivíduo uma quantidade eficaz de gemcitabina durante uma fase de indução; e b) administrar ao indivíduo continuamente uma quantidade eficaz de gemcitabina durante uma fase de manutenção, sendo que a gemcitabina é liberada localmente à bexiga do indivíduo, sendo que a fase de indução e as fases de manutenção são separadas por um período de descanso, e sendo que a fase de indução é de cerca de 12 semanas, e sendo que o indivíduo tem um carcinoma urotelial do trato inferior.

[009] Em algumas modalidades, a gemcitabina é liberada dentro da bexiga por um dispositivo intravesicular. Em algumas modalidades, o dispositivo intravesicular contém cerca de 225 mg de gemcitabina.

[0010] Em algumas modalidades, os períodos de liberação são de 3 semanas cada. Em algumas modalidades, o período de descanso é de cerca de 0 a 3 meses (por exemplo, de 3 meses).

[0011] Em algumas modalidades, a gemcitabina é administrada a uma dose de cerca de 1 mg/dia a cerca de 300 mg/dia durante os períodos de liberação. Em algumas modalidades, a concentração de gemcitabina na urina é de cerca de 1 µg/mL a cerca de 90 µg/mL durante os períodos de liberação. Em algumas modalidades, a concentração média de gemcitabina na urina é de cerca de 5 a 20 µg/mL durante os períodos de liberação.

[0012] Em algumas modalidades, o indivíduo é inelegível para ou se recusou à quimioterapia à base de cisplatina.

[0013] Em algumas modalidades, o indivíduo é inapto para, inelegíveis para ou se recusou a uma cistectomia radical.

[0014] Em algumas modalidades, o indivíduo tem câncer de bexiga músculo invasivo.

[0015] Em algumas modalidades, o indivíduo tem câncer de bexiga não músculo invasivo.

[0016] Em algumas modalidades, o período de descanso entre a fase de indução e a fase de manutenção é de cerca de 1 a 3 meses.

[0017] Em algumas modalidades, a fase de manutenção compreende dois ou mais períodos de liberação de gemcitabina. Em algumas modalidades, cada um dos períodos de liberação de gemcitabina durante a fase de manutenção (também chamado de "períodos de liberação de gemcitabina na fase de manutenção") é separado por um período de descanso de cerca de 1 a 3 meses.

[0018] Em algumas modalidades, cada um dos períodos de liberação de gemcitabina na fase de manutenção é de 1 a 3 semanas.

BREVE DESCRIÇÃO DOS DESENHOS

[0019] A Figura 1 ilustra o protocolo do estudo conforme descrito

no Exemplo 1.

DESCRIÇÃO DETALHADA DA INVENÇÃO

[0020] São aqui fornecidos métodos de tratamento de carcinomas uroteliais do trato inferior compreendendo a administração de uma terapia de manutenção com gemcitabina localmente à bexiga. Também são aqui fornecidos métodos de tratamento de carcinomas uroteliais do trato inferior uroteliais compreendendo a administração de gemcitabina localmente à bexiga de uma quantidade eficaz de gemcitabina durante uma fase de indução e/ou uma quantidade eficaz de gemcitabina durante uma fase de manutenção. Em algumas modalidades, a fase de indução compreende mais de um período de liberação, como cerca de dois, três, quatro, cinco ou mais períodos de liberação. Em algumas modalidades, os períodos de liberação durante a fase de indução são consecutivos. Em algumas modalidades, nenhum período de descanso ou período mínimo de repouso (como um período de descanso de menos de uma semana) ocorre entre os períodos de descanso consecutivos durante a fase de indução. Em algumas modalidades, a fase de indução compreende cerca de quatro períodos de liberação (por exemplo, quatro períodos de liberação consecutivos), sendo que cada período de liberação é de cerca de 3 semanas (como de 18 a 24 dias). Em algumas modalidades, a fase de manutenção compreende um ou mais períodos de liberação. Em algumas modalidades, cada período de liberação durante o período de manutenção é de cerca de três semanas (como de cerca de 18 a 24 dias). Em algumas modalidades, existe um período de descanso entre períodos de liberação durante a fase de manutenção que é cerca de dois meses (por exemplo, de cerca de 65 a 75 dias). Em algumas modalidades, o carcinoma urotelial é um câncer de bexiga. Em algumas modalidades, o câncer de bexiga é câncer de bexiga músculo invasivo. Em algumas modalidades, o câncer de bexiga é um câncer de bexiga músculo invasivo confinado no órgão (como um MIBC não me-

tastático (ou seja, MIBC M0), como MIBC M0 N0). Em algumas modalidades, o câncer de bexiga é um câncer de bexiga T2 ou T3. Em algumas modalidades, o câncer de bexiga é um câncer de bexiga M0 T2 ou T3 (como MIBC M0 N0 T2 ou T3).

[0021] Embora a cistectomia radical (RC) permaneça sendo o tratamento padrão para MIBC (como MIBC confinado em órgãos (OC)), o histórico natural de pacientes incapazes de receber terapia de intenção curativa (CIT) não é bem compreendido. A incapacidade de receber CIT é tipicamente devido às comorbidades, fragilidade e/ou idade subjacentes do paciente. Embora uma proporção substancial destes pacientes seja diagnosticada com a doença M0 (OC) em estágio clínico T2-T3, eles não recebem CIT e, por fim, morrem devido à doença. Em uma análise de pacientes diagnosticados com MIBC T2-T4 entre 1997 e 2014 na Suécia e que não receberam uma terapia de intenção curativa (como cistectomia radical), verificou-se que esta população de pacientes experimentou uma morbidade substancial específica de doença, foram hospitalizados com frequência ao longo do último ano de vida deles e morreram principalmente devido à progressão do câncer de bexiga. O presente pedido fornece métodos para o tratamento de carcinomas uroteliais do trato inferior (como câncer de bexiga, como MIBC, como MIBC confinado ao órgão) que demonstraram efeitos vantajosos nos doentes, especialmente na população de pacientes que é inapta, inelegível ou que não quer receber uma terapia de intenção curativa como a cistectomia radical. Por exemplo, o presente pedido demonstra que pacientes frágeis como pacientes mais idosos que são inaptos, inelegíveis ou que não estavam dispostos a receber a cistectomia radical podem tolerar bem uma terapia de indução que também compreende quatro períodos consecutivos de liberação de gemcitabina, com cada período de liberação sendo de cerca de 3 semanas (como de 18 a 24 dias). O presente pedido mostra que estes pacientes alcançaram 50% de resposta completa e 80% de taxa de resposta

objetiva em uma base por protocolo. É também demonstrado que os métodos fornecidos são capazes de melhorar efetivamente os sintomas associados ao câncer de bexiga e/ou ao tratamento do câncer de bexiga anterior ou atual, como reduzindo as frequências de hematúria, aliviando a dor etc. De forma mais evidente, é demonstrado que os métodos fornecidos exibem um efeito durável durante pelo menos cerca de 100 dias após a terapia de indução, fornecendo assim uma base para uma terapia de manutenção eficaz conforme é discutido neste documento.

I. Métodos da presente invenção

[0022] São aqui fornecidos métodos de tratamento de um carcinoma urotelial do trato inferior pela administração de gemcitabina localmente à bexiga múltiplas vezes ao longo de um período de vários meses. Tais métodos são úteis como terapia de manutenção, por exemplo, para poupar a recorrência, e nos protocolos poupadores de bexiga.

[0023] O termo "contínuo" ou "continuamente", como usado aqui, se refere à administração contínua de gemcitabina ao longo de um período de tempo.

[0024] O termo "indivíduo", como usado aqui, se refere a um mamífero, incluindo seres humanos. Um indivíduo inclui, mas não se limita, a um ser humano, bovino, cavalo, felino, canino, roedor ou primata. Em algumas modalidades, o indivíduo é o ser humano.

[0025] Referência à "cerca de" um valor ou parâmetro na presente invenção inclui (e descreve) modalidades que se referem àquele valor ou parâmetro propriamente dito. Por exemplo, "cerca de 21 dias" inclui 21 dias.

[0026] O termo "cerca de X a Y" usado na presente invenção tem o mesmo significado que "de cerca de X a cerca de Y".

[0027] O termo "quantidade eficaz" usado na presente invenção se refere a uma quantidade de um composto ou composição suficien-

te para tratar um distúrbio, condição ou doença especificada, como para melhorar, paliar, diminuir e/ou retardar um ou mais dos seus sintomas. Em referência a cânceres ou a outra proliferação celular indesejada, uma quantidade eficaz compreende uma quantidade suficiente para fazer com que um tumor encolha e/ou diminua a taxa de crescimento do tumor (como para suprimir o crescimento tumoral) ou para evitar ou retardar a proliferação de outras células indesejadas. Em algumas modalidades, uma quantidade eficaz é uma quantidade suficiente para retardar o desenvolvimento. Em algumas modalidades, uma quantidade eficaz é uma quantidade suficiente para evitar ou retardar a ocorrência e/ou a reincidência. Uma quantidade eficaz pode ser administrada em uma ou mais administrações, e no caso do câncer, a quantidade eficaz do fármaco ou composição pode: (i) reduzir o número de células cancerosas; (ii) reduzir o tamanho do tumor; (iii) inibir, retardar, tornar mais lento até certo ponto e, de preferência, parar a infiltração de células de câncer nos órgãos periféricos; (iv) inibir (ou seja, tornar mais lento até certo ponto e, de preferência, parar) a metástase tumoral; (v) inibir o crescimento tumoral; (vi) evitar ou retardar a ocorrência e/ou a reincidência do tumor; e/ou (vii) aliviar até certo ponto um ou mais dos sintomas associados ao câncer.

[0028] Em algumas modalidades, os métodos aqui fornecidos são úteis para melhorar a qualidade de vida de um paciente. Por exemplo, os métodos aqui fornecidos podem ser usados para fornecer tratamento crônico para pacientes que são não podem ser submetidos a cistectomia. Em algumas modalidades, os métodos aqui fornecidos podem ser usados como um tratamento paliativo. Em algumas modalidades, é aqui fornecido um método de redução de dor em um indivíduo que tem câncer.

Regimes de dosagem

[0029] A seção a seguir descreve vários aspectos (modalidades)

da dosagem e das regiões de tratamento, onde qualquer uma delas se aplica aos métodos aqui descritos.

[0030] Em algumas modalidades, é aqui fornecido um método de terapia de manutenção após pelo menos uma terapia anterior para um indivíduo, compreendendo administrar gemcitabina continuamente e localmente à bexiga do indivíduo dentro do período de liberação. Em algumas modalidades, é aqui fornecido um método para fornecer terapia de manutenção para um indivíduo, sendo que a terapia de manutenção segue ao menos uma terapia anterior, sendo que a terapia de manutenção compreende administrar gemcitabina continuamente ao indivíduo duas ou mais vezes durante dois ou mais períodos de liberação, sendo que cada período de liberação é separado por um período de descanso de cerca de ou de ao menos cerca de 1 mês. Em algumas modalidades, o período de descanso é de cerca de ou de ao menos cerca de 1 a 12 meses, por exemplo, de pelo menos cerca de 1 mês, cerca de 2 meses, cerca de 3 meses, cerca de 4 meses, cerca de 5 meses, cerca de 6 meses ou cerca de um ano. Em algumas modalidades, o período de descanso é de cerca de 3 meses. Em algumas modalidades, o período de descanso é cerca de 65 a 75 dias, como por exemplo, de 68 a 72 dias. Em algumas modalidades, é aqui fornecido um método de terapia de manutenção após pelo menos uma terapia anterior para um indivíduo, compreendendo administrar gemcitabina continuamente e localmente à bexiga do indivíduo duas ou mais vezes durante dois ou mais períodos consecutivos de liberação. Em algumas modalidades, há um período de descanso de cerca de 0 a 12 meses após os dois ou mais períodos de liberação consecutivos. Em algumas modalidades, há um período de descanso de cerca de 0 a 12 meses após os dois ou mais períodos de liberação consecutivos. Em algumas modalidades, o indivíduo tem um câncer de bexiga cT2 ou cT3 (como MIBC cT2 ou cT3). Em algumas modalidades, o indivíduo

tem um câncer de bexiga músculo invasivo confinado no órgão (como MIBC não metastático (ou seja, MIBC M0), como MIBC M0 N0). Em algumas modalidades, o indivíduo tem um MIBC M0 cT2 ou cT3 (por exemplo, MIBC N0 M0 cT2 ou cT3). Em algumas modalidades, o indivíduo é responsivo (tal como tendo uma resposta completa, resposta parcial e/ou doença estável) a pelo menos uma terapia anterior, sendo que a pelo menos uma terapia anterior compreende administrar gemcitabina continuamente e/ou localmente (por exemplo, à bexiga do indivíduo) ao indivíduo. Em algumas modalidades, existe um período de descanso entre a terapia anterior e a terapia de manutenção. Em algumas modalidades, o período de descanso entre a terapia anterior e a terapia de manutenção é de cerca de ou de ao menos cerca de 1 a 12 meses, por exemplo, de pelo menos cerca de 1 mês, cerca de 2 meses, cerca de 3 meses, cerca de 4 meses, cerca de 5 meses, cerca de 6 meses ou cerca de um ano. Em algumas modalidades, o período de descanso entre a terapia anterior e a terapia de manutenção é de cerca de ou de ao menos cerca de 3 meses. Em algumas modalidades, o indivíduo é responsivo (por exemplo, tem uma resposta completa, resposta parcial e/ou estabilizou a doença) a pelo menos um tratamento anterior. Em algumas modalidades, o indivíduo é selecionado para a terapia de manutenção quando o indivíduo tem uma resposta completa a pelo menos uma terapia anterior. Em algumas modalidades, a resposta anterior compreende ao menos uma terapia de fase de indução que compreende administrar gemcitabina continuamente e localmente à bexiga do indivíduo durante ao menos uma semana (por exemplo, 12 semanas).

[0031] Em algumas modalidades, é aqui fornecido um método para fornecer terapia de manutenção para um indivíduo, sendo que a terapia de manutenção segue ao menos uma terapia anterior, sendo que a terapia de manutenção compreende administrar gemcitabina conti-

nuamente ao indivíduo duas ou mais vezes durante dois ou mais períodos de liberação, sendo que cada período de liberação é separado por um período de descanso de pelo menos 1 mês, e sendo que cada período de liberação é de pelo menos 1 semana. Em algumas modalidades, cada período de liberação é de cerca de 1 semana, 2 semanas ou 3 semanas. Em algumas modalidades, cada período de liberação é de cerca de 3 semanas (como de 18 a 24 dias). Em algumas modalidades, o indivíduo tem um câncer de bexiga cT2 ou cT3 (como MIBC cT2 ou cT3). Em algumas modalidades, o indivíduo tem um câncer de bexiga músculo invasivo confinado no órgão (como MIBC não metastático (ou seja, MIBC M0), como MIBC M0 N0). Em algumas modalidades, o indivíduo tem um MIBC M0 cT2 ou cT3 (por exemplo, MIBC N0 M0 cT2 ou cT3). Em algumas modalidades, o indivíduo é responsivo (tal como tendo uma resposta completa, resposta parcial e/ou doença estável) a pelo menos uma terapia anterior, sendo que a pelo menos uma terapia anterior compreende administrar gemcitabina continuamente e/ou localmente ao indivíduo (por exemplo, à bexiga do indivíduo). Em algumas modalidades, o indivíduo é responsivo (por exemplo, tem uma resposta completa, resposta parcial e/ou estabilizou a doença) a pelo menos um tratamento anterior. Em algumas modalidades, o indivíduo é selecionado para a terapia de manutenção quando o indivíduo tem uma resposta completa a pelo menos uma terapia anterior. Em algumas modalidades, a resposta anterior compreende ao menos uma terapia de fase de indução que compreende administrar gemcitabina continuamente e localmente à bexiga do indivíduo durante ao menos uma semana (por exemplo, 12 semanas).

[0032] Em algumas modalidades, é aqui fornecido um método para fornecer terapia de manutenção para um indivíduo, sendo que a terapia de manutenção segue ao menos uma terapia anterior, sendo que a terapia de manutenção compreende administrar gemcitabina conti-

nuamente ao indivíduo duas ou mais vezes durante dois ou mais períodos de liberação, sendo que cada período de liberação é separado por um período de descanso de pelo menos 1 mês, e sendo que cada período de liberação é de pelo menos 1 semana, e sendo que a gemcitabina é liberada localmente à bexiga por um dispositivo intravesicular. Em algumas modalidades, o dispositivo compreende cerca de 225 mg de gemcitabina. Em algumas modalidades, os períodos de liberação são espaçados por um período de descanso de cerca de 2 meses, cerca de 3 meses, cerca de 4 meses, cerca de 5 meses ou cerca de 6 meses. Em algumas modalidades, o período de descanso é de cerca de 3 meses. Em algumas modalidades, o indivíduo tem um câncer de bexiga cT2 ou cT3 (como MIBC cT2 ou cT3). Em algumas modalidades, o indivíduo tem um câncer de bexiga músculo invasivo confinado no órgão (como MIBC não metastático (ou seja, MIBC M0), como MIBC M0 N0). Em algumas modalidades, o indivíduo tem um MIBC M0 cT2 ou cT3 (por exemplo, MIBC N0 M0 cT2 ou cT3). Em algumas modalidades, o indivíduo é responsivo (tal como tendo uma resposta completa, resposta parcial e/ou doença estável) a pelo menos uma terapia anterior, sendo que a pelo menos uma terapia anterior compreende administrar gemcitabina continuamente e/ou localmente ao indivíduo (por exemplo, à bexiga do indivíduo). Em algumas modalidades, o indivíduo é responsivo (por exemplo, tem uma resposta completa, resposta parcial e/ou estabilizou a doença) a pelo menos um tratamento anterior. Em algumas modalidades, o indivíduo é selecionado para a terapia de manutenção quando o indivíduo tem uma resposta completa a pelo menos uma terapia anterior. Em algumas modalidades, a resposta anterior compreende ao menos uma terapia de fase de indução que compreende administrar gemcitabina continuamente e localmente à bexiga do indivíduo durante ao menos uma semana (por exemplo, 12 semanas).

[0033] Em algumas modalidades, a terapia de manutenção compreende administrar cerca de 225 mg de gemcitabina aproximadamente a cada 3 meses duas vezes. Em algumas modalidades, o método compreende administrar cerca de 225 mg de gemcitabina aproximadamente a cada 3 meses 3 vezes, 4 vezes, 5 vezes, 6 vezes, 7 vezes, ou ao longo da vida do indivíduo. Em algumas modalidades, o indivíduo tem um câncer de bexiga cT2 ou cT3 (como MIBC cT2 ou cT3). Em algumas modalidades, o indivíduo tem um câncer de bexiga músculo invasivo confinado no órgão (como MIBC não metastático (ou seja, MIBC M0), como MIBC M0 N0). Em algumas modalidades, o indivíduo tem um MIBC M0 cT2 ou cT3 (por exemplo, MIBC N0 M0 cT2 ou cT3). Em algumas modalidades, o indivíduo é responsivo (tal como tendo uma resposta completa, resposta parcial e/ou doença estável) a uma terapia anterior, sendo que a terapia anterior compreende administrar gemcitabina continuamente e/ou localmente ao indivíduo (por exemplo, à bexiga do indivíduo).

[0034] Em algumas modalidades, a terapia de manutenção compreende administrar cerca de 225 mg de gemcitabina a um indivíduo aproximadamente a cada 2 meses durante cerca de 1 ano, sendo que a gemcitabina é liberada localmente à bexiga. Em algumas modalidades, cerca de 225 mg de gemcitabina são administrados a um indivíduo aproximadamente a cada 3 meses durante cerca de 1 ano. Em algumas modalidades, cerca de 225 mg de gemcitabina são administrados ao indivíduo aproximadamente a cada 4 meses durante cerca de 1 ano. Em algumas modalidades, cerca de 225 mg de gemcitabina são administrados ao indivíduo aproximadamente a cada 5 meses durante cerca de 1 ano. Em algumas modalidades, cerca de 225 mg de gemcitabina são administrados ao indivíduo aproximadamente a cada 6 meses. Em algumas modalidades, o indivíduo tem câncer de bexiga músculo invasivo. Em algumas modalidades, o indivíduo tem câncer de bexiga não

músculo invasivo. Em algumas modalidades, o indivíduo é inelegível para ou recusou a quimioterapia à base de cisplatina. Em algumas modalidades, o indivíduo é inapto para, é inelegível ou recusou a cistectomia radical. Em algumas modalidades, o indivíduo tem um câncer de bexiga cT2 ou cT3 (como MIBC cT2 ou cT3). Em algumas modalidades, o indivíduo tem um câncer de bexiga músculo invasivo confinado no órgão (como MIBC não metastático (ou seja, MIBC M0), como MIBC M0 N0). Em algumas modalidades, o indivíduo tem um MIBC M0 cT2 ou cT3 (por exemplo, MIBC N0 M0 cT2 ou cT3). Em algumas modalidades, o indivíduo é responsivo (tal como tendo uma resposta completa, resposta parcial e/ou doença estável) a uma terapia anterior, sendo que a terapia anterior compreende administrar gemcitabina continuamente e/ou localmente ao indivíduo (por exemplo, à bexiga do indivíduo).

[0035] Em algumas modalidades, um dispositivo de liberação de gemcitabina compreendendo cerca de 225 mg de gemcitabina é colocado dentro da bexiga de um indivíduo durante ao menos 1 semana aproximadamente a cada 3 meses durante cerca de 1 ano. Em algumas modalidades, um dispositivo de liberação de gemcitabina compreendendo cerca de 225 mg de gemcitabina é colocado dentro da bexiga de um indivíduo durante 2 semanas aproximadamente a cada 3 meses durante cerca de 1 ano. Em algumas modalidades, o dispositivo de liberação de gemcitabina compreendendo cerca de 225 mg de gemcitabina é colocado dentro da bexiga de um indivíduo durante 3 semanas aproximadamente a cada 3 meses durante cerca de 1 ano. Em algumas modalidades, um dispositivo de liberação de gemcitabina compreendendo cerca de 225 mg de gemcitabina é colocado dentro da bexiga de um indivíduo durante 3 semanas aproximadamente a cada 3 meses durante toda a vida do indivíduo. Em algumas modalidades, o indivíduo tem um câncer de bexiga cT2 ou cT3 (como MIBC cT2 ou cT3). Em algumas modalidades, o indivíduo tem um câncer de bexiga músculo invasivo confinado no

órgão (como MIBC não metastático (ou seja, MIBC M0), como MIBC M0 N0). Em algumas modalidades, o indivíduo tem um MIBC M0 cT2 ou cT3 (por exemplo, MIBC N0 M0 cT2 ou cT3). Em algumas modalidades, o indivíduo é responsivo (tal como tendo uma resposta completa, resposta parcial e/ou doença estável) a uma terapia anterior, sendo que a terapia anterior compreende administrar gemcitabina continuamente e/ou localmente ao indivíduo (por exemplo, à bexiga do indivíduo).

[0036] Em algumas modalidades, o método compreende (i) colocar um primeiro dispositivo intravesicular de liberação de gemcitabina (intravesical) dentro da bexiga do indivíduo, sendo que o primeiro dispositivo intravesicular de liberação de gemcitabina (intravesical) permanece na bexiga, sendo que o primeiro dispositivo intravesicular de liberação de gemcitabina (intravesical) contém cerca de 225 mg de gemcitabina, (ii) remover o primeiro dispositivo intravesicular de liberação de gemcitabina (intravesical) após cerca de 3 semanas (como 18 a 24 dias), (iii) colocar um segundo dispositivo de liberação de gemcitabina dentro da bexiga do indivíduo cerca de 3 meses após o primeiro dispositivo intravesicular de liberação de gemcitabina (intravesical) ser colocado na bexiga, sendo que o segundo dispositivo intravesicular de liberação de gemcitabina (intravesical) permanece na bexiga por 3 semanas, sendo que o segundo dispositivo intravesicular de liberação de gemcitabina (intravesical) contém cerca de 225 mg de gemcitabina, e (iv) remover o segundo dispositivo de liberação de gemcitabina. Em algumas modalidades, as etapas i a iv são repetidas a cada 3 meses durante cerca de 1 ano, 2 anos, 3 anos ou durante todo o tempo de vida do indivíduo. Em algumas modalidades, o indivíduo tem câncer de bexiga músculo invasivo. Em algumas modalidades, o indivíduo tem câncer de bexiga não músculo invasivo. Em algumas modalidades, o indivíduo é inelegível para ou se recusou à quimioterapia à base de cisplatina. Em algumas modalidades, o indivíduo é inapto para, é ine-

legível ou recusou a cistectomia radical. Em algumas modalidades, o indivíduo tem um câncer de bexiga cT2 ou cT3 (como MIBC cT2 ou cT3). Em algumas modalidades, o indivíduo tem um câncer de bexiga músculo invasivo confinado no órgão (como MIBC não metastático (ou seja, MIBC M0), como MIBC M0 N0). Em algumas modalidades, o indivíduo tem um MIBC M0 cT2 ou cT3 (por exemplo, MIBC N0 M0 cT2 ou cT3). Em algumas modalidades, o indivíduo é responsivo (tal como tendo uma resposta completa, resposta parcial e/ou doença estável) a uma terapia anterior, sendo que a terapia anterior compreende administrar gemcitabina continuamente e/ou localmente ao indivíduo (por exemplo, à bexiga do indivíduo).

[0037] Em algumas modalidades, é aqui fornecido um método para fornecer terapia de manutenção para um indivíduo, sendo que a terapia de manutenção segue ao menos uma terapia anterior, sendo que a terapia de manutenção compreende administrar gemcitabina continuamente ao indivíduo duas ou mais vezes durante dois ou mais períodos de liberação, sendo que a gemcitabina é liberada localmente à bexiga do indivíduo, sendo que cada período de liberação é de pelo menos uma semana e sendo que a gemcitabina é liberada em uma dose de cerca de 15 mg/dia a 100 mg/dia durante os períodos de liberação. Em algumas modalidades, a gemcitabina é administrada a uma dose de cerca de 5 mg/dia a cerca de 250 mg/dia, de cerca de 10 mg/dia a cerca de 200 mg/dia, de cerca de 15 mg/dia a cerca de 100 mg/dia ou de cerca de 15 mg/dia a cerca de 50 mg/dia. Em algumas modalidades, a gemcitabina é liberada em uma dose de cerca de 1 mg/dia, cerca de 5 mg/dia, cerca de 10 mg/dia, cerca de 15 mg/dia, cerca de 20 mg/dia, cerca de 23 mg/dia, cerca de 25 mg/dia, cerca de 30 mg/dia, cerca de 35 mg/dia, cerca de 40 mg/dia, cerca de 45 mg/dia, cerca de 50 mg/dia, cerca de 55 mg/dia, cerca de 60 mg/dia, cerca de 75 mg/dia, cerca de 100 mg/dia, cerca de 125 mg/dia, cerca

de 150 mg/dia, cerca de 200 mg/dia, cerca de 250 mg/dia ou cerca de 300 mg/dia. Em algumas modalidades, o período de descanso é de cerca de 3 meses. Em algumas modalidades, o indivíduo é responsivo (tal como tendo uma resposta completa, resposta parcial e/ou doença estável) a pelo menos uma terapia anterior, sendo que a pelo menos uma terapia anterior compreende administrar gemcitabina continuamente e/ou localmente ao indivíduo (por exemplo, à bexiga do indivíduo). Em algumas modalidades, o indivíduo é responsivo (por exemplo, tem uma resposta completa, resposta parcial e/ou estabilizou a doença) a pelo menos um tratamento anterior. Em algumas modalidades, o indivíduo é selecionado para a terapia de manutenção quando o indivíduo tem uma resposta completa a pelo menos uma terapia anterior. Em algumas modalidades, a resposta anterior compreende ao menos uma terapia de fase de indução que compreende administrar gemcitabina continuamente e localmente à bexiga do indivíduo durante ao menos uma semana (por exemplo, 12 semanas).

[0038] Em algumas modalidades, é aqui fornecido um método para fornecer terapia de manutenção para um indivíduo, sendo que a terapia de manutenção segue ao menos uma terapia anterior, sendo que a terapia de manutenção compreende administrar gemcitabina continuamente ao indivíduo duas ou mais vezes durante dois ou mais períodos de liberação, sendo que a gemcitabina é liberada localmente à bexiga do indivíduo, sendo que cada período de liberação é de pelo menos uma semana e sendo que a concentração de gemcitabina na urina do indivíduo é de cerca de 1 µg/mL a cerca de 10 µg/mL durante os períodos de liberação. Em algumas modalidades, a concentração de gemcitabina na urina durante os períodos de liberação é de cerca de 1,0 µg/mL a cerca de 100 µg/mL, de cerca de 5,0 µg/mL a cerca de 90 µg/mL, de cerca de 10 µg/mL a cerca de 80 µg/mL, de cerca de 20 µg/mL a cerca de 70 µg/mL ou de cerca de 30 µg/mL a cerca de 50

µg/mL. Em algumas modalidades, a concentração de gemcitabina na urina é de cerca de 1,0 µg/mL, cerca de 5 µg/mL, cerca 10 µg/mL, cerca de 15 µg/mL, cerca de 20 µg/mL, cerca de 25 µg/mL, cerca de 30 µg/mL, cerca de 40 µg/mL, cerca de 50 µg/mL, cerca de 60 µg/mL, cerca de 70 µg/mL, cerca de 80 µg/mL, cerca de 90 µg/mL ou cerca de 100 µg/mL. Em algumas modalidades, o período de descanso é de cerca de 3 meses. Em algumas modalidades, o indivíduo tem um câncer de bexiga cT2 ou cT3 (como MIBC cT2 ou cT3). Em algumas modalidades, o indivíduo tem um câncer de bexiga músculo invasivo confinado no órgão (como MIBC não metastático (ou seja, MIBC M0), como MIBC M0 N0). Em algumas modalidades, o indivíduo tem um MIBC M0 cT2 ou cT3 (por exemplo, MIBC N0 M0 cT2 ou cT3). Em algumas modalidades, o período de descanso é de cerca de 3 meses. Em algumas modalidades, o indivíduo é responsivo (tal como tendo uma resposta completa, resposta parcial e/ou doença estável) a pelo menos uma terapia anterior, sendo que a pelo menos uma terapia anterior compreende administrar gemcitabina continuamente e/ou localmente ao indivíduo (por exemplo, à bexiga do indivíduo). Em algumas modalidades, o indivíduo é responsivo (por exemplo, tem uma resposta completa, resposta parcial e/ou estabilizou a doença) a pelo menos um tratamento anterior. Em algumas modalidades, o indivíduo é selecionado para a terapia de manutenção quando o indivíduo tem uma resposta completa a pelo menos uma terapia anterior. Em algumas modalidades, a resposta anterior compreende ao menos uma terapia de fase de indução que compreende administrar gemcitabina continuamente e localmente à bexiga do indivíduo durante ao menos uma semana (por exemplo, 12 semanas).

[0039] Em algumas modalidades, a terapia anterior, conforme descrito aqui, compreende uma terapia de fase de indução que compreende liberar gemcitabina continuamente e localmente à bexiga do

indivíduo durante cerca de 12 semanas. Em algumas modalidades, a liberação compreende quatro períodos de liberação (por exemplo, quatro períodos de liberação consecutivos), e cada período de liberação é de cerca de 3 semanas (como de 18 a 24 dias). Em algumas modalidades, a concentração de gemcitabina na urina do indivíduo é de ao menos cerca de 0,1 µg/mL (por exemplo, de cerca de 0,1 µg/mL a cerca de 90 µg/mL) durante os períodos de liberação por pelo menos cerca de uma a duas semanas das três semanas. Em algumas modalidades, a concentração média de gemcitabina na urina é de cerca de 5 a 20 µg/mL por ao menos cerca de uma a duas semanas das três semanas. Em algumas modalidades, cerca de 225 mg de gemcitabina são administrados durante cada período de liberação. Em algumas modalidades, a terapia anterior compreende duas ou mais terapias da fase de indução. Em algumas modalidades, as duas ou mais terapias de fase de indução são consecutivas (ou seja, não há período de descanso entre as duas ou mais terapias de fase de indução). Em algumas modalidades, existe um período de descanso entre as duas ou mais terapias de fase de indução. Em algumas modalidades, o período de repouso é de cerca de um mês a um ano. Em algumas modalidades, o período de repouso é de cerca de ou de pelo menos cerca de um, dois ou três meses.

[0040] Em algumas modalidades, é aqui fornecido um método de tratamento de câncer de bexiga músculo invasivo em um indivíduo que é inapto ou inelegível para a cistectomia (como a cistectomia radical) que compreende a liberação de gemcitabina continuamente e localmente à bexiga do indivíduo durante cerca de 12 semanas. Em algumas modalidades, o indivíduo tem pelo menos cerca de 70 anos de idade (como pelo menos cerca de 70, 75, 80, 85, ou 90 anos de idade). Em algumas modalidades, o indivíduo tem um sistema imune comprometido. Em algumas modalidades, o indivíduo tem um MIBC confinado no órgão cT2

ou cT3 (por exemplo, MIBC N0 M0). Em algumas modalidades, a liberação compreende quatro períodos de liberação (por exemplo, quatro períodos de liberação consecutivos), e cada período de liberação é de cerca de 3 semanas (como de 18 a 24 dias). Em algumas modalidades, a concentração de gemcitabina na urina do indivíduo é de ao menos cerca de 0,1 µg/mL (por exemplo, de cerca de 0,1 µg/mL a cerca de 90 µg/mL) durante os períodos de liberação por pelo menos cerca de uma a duas semanas das três semanas. Em algumas modalidades, a concentração média de gemcitabina na urina é de cerca de 5 a 20 µg/mL por ao menos cerca de uma a duas semanas das três semanas. Em algumas modalidades, cerca de 225 mg de gemcitabina são administrados durante cada período de liberação. Em algumas modalidades, o método compreende adicionalmente uma terapia de manutenção que segue a liberação de gemcitabina por cerca de 12 semanas. Em algumas modalidades, existe um período de descanso entre a liberação de gemcitabina e a terapia de manutenção durante cerca de 12 semanas. Em algumas modalidades, o período de repouso é de pelo menos cerca de um, dois ou três meses. Em algumas modalidades, a terapia de manutenção compreende administrar gemcitabina continuamente e localmente à bexiga do indivíduo aproximadamente ou ao menos cerca de uma, duas ou mais vezes durante um, dois, ou mais períodos de liberação. Em algumas modalidades, cada período de liberação na fase de manutenção é de aproximadamente ou de pelo menos cerca de uma, duas ou três semanas. Em algumas modalidades, o período de liberação na fase de manutenção é de cerca de três semanas e a concentração de gemcitabina na urina do indivíduo é de ao menos cerca de 0,1 µg/mL (por exemplo, de cerca de 0,1 µg/mL a cerca de 90 µg/mL) durante os períodos de liberação por pelo menos cerca de uma a duas semanas das três semanas. Em algumas modalidades, cerca de 225 mg de gemcitabina são administrados durante cada período de liberação durante a fase de manutenção.

[0041] Em algumas modalidades, é aqui fornecido um método de tratamento de câncer de bexiga músculo invasivo em um indivíduo que é inapto ou inelegível para uma cistectomia (como a cistectomia radical) que compreende ao menos duas ou mais terapias de fase de indução, sendo que cada terapia de fase de indução compreende liberar gemcitabina continuamente e localmente à bexiga do indivíduo durante cerca de 12 semanas. Em algumas modalidades, o indivíduo é responsivo à primeira terapia de fase de indução, como apresentando uma resposta completa, uma resposta parcial ou a estabilização da doença. Em algumas modalidades, o indivíduo tem uma resposta parcial ou doença estável durante ou após a primeira terapia ou uma terapia de fase de indução anterior. Em algumas modalidades, o indivíduo é selecionado para a segunda terapia de fase de indução quando o indivíduo tem uma resposta parcial ou estabilização da doença à primeira terapia ou à terapêutica de fase de indução anterior. Em algumas modalidades, o indivíduo tem pelo menos cerca de 70 anos de idade (como pelo menos cerca de 70, 75, 80, 85, ou 90 anos de idade). Em algumas modalidades, o indivíduo tem um sistema imune comprometido. Em algumas modalidades, o indivíduo tem um MIBC confinado no órgão cT2 ou cT3 (por exemplo, MIBC N0 M0). Em algumas modalidades, a liberação compreende quatro períodos de liberação (por exemplo, quatro períodos de liberação consecutivos), e cada período de liberação é de cerca de 3 semanas (como de 18 a 24 dias). Em algumas modalidades, a concentração de gemcitabina na urina do indivíduo é de ao menos cerca de 0,1 μg/mL (por exemplo, de cerca de 0,1 μg/mL a cerca de 90 μg/mL) durante os períodos de liberação por pelo menos cerca de uma a duas semanas das três semanas. Em algumas modalidades, a concentração média de gemcitabina na urina é de cerca de 5 a 20 μg/mL por ao menos cerca de uma a duas semanas das três semanas. Em algumas modalidades, cerca de 225 mg de gemcitabina são administrados durante cada período de liberação. Em algumas

modalidades, o método compreende adicionalmente uma terapia de manutenção que segue a liberação de gemcitabina por cerca de 12 semanas. Em algumas modalidades, existe um período de descanso entre a liberação de gemcitabina e a terapia de manutenção durante cerca de 12 semanas. Em algumas modalidades, o período de repouso é de pelo menos cerca de um, dois ou três meses. Em algumas modalidades, a terapia de manutenção compreende administrar gemcitabina continuamente e localmente à bexiga do indivíduo aproximadamente ou ao menos cerca de uma, duas ou mais vezes durante um, dois, ou mais períodos de liberação. Em algumas modalidades, cada período de liberação na fase de manutenção é de aproximadamente ou de pelo menos cerca de uma, duas ou três semanas. Em algumas modalidades, o período de liberação na fase de manutenção é de cerca de três semanas e a concentração de gemcitabina na urina do indivíduo é de ao menos cerca de 0,1 µg/mL (por exemplo, de cerca de 0,1 µg/mL a cerca de 90 µg/mL) durante os períodos de liberação por pelo menos cerca de uma a duas semanas das três semanas. Em algumas modalidades, cerca de 225 mg de gemcitabina são administrados durante cada período de liberação durante a fase de manutenção.

[0042] Em algumas modalidades, é aqui fornecido um método de tratamento de câncer de bexiga músculo invasivo em um indivíduo (como em um indivíduo que é inapto ou inelegível para uma cistectomia (como a cistectomia radical)) que compreende ao menos duas ou mais terapias de fase de indução e ao menos uma terapia de manutenção, sendo que cada terapia de fase de indução compreende liberar gemcitabina continuamente e localmente à bexiga do indivíduo durante cerca de 12 semanas. Em algumas modalidades, as duas ou mais terapias de fase de indução são separadas por uma terapia de manutenção. Em algumas modalidades, é aqui fornecido um método de tratamento de câncer de bexiga músculo invasivo em um indivíduo

(por exemplo, em um indivíduo que é inapto ou inelegível para uma cistectomia (como a cistectomia radical)) que compreende liberar gemcitabina continuamente e localmente à bexiga do indivíduo durante cerca de 12 semanas (por exemplo, a liberação compreende quatro períodos de liberação consecutivos e cada período de liberação é de cerca de 3 semanas), sendo que o indivíduo recebeu anteriormente uma terapia de fase de indução e uma terapia de manutenção (como qualquer terapia de manutenção aqui descrita). Em algumas modalidades, a terapia de fase de indução compreende quatro períodos de liberação (como quatro períodos de liberação consecutivos) e cada período de liberação é de cerca de 3 semanas (como de 18 a 24 dias). Em algumas modalidades, a concentração de gemcitabina na urina do indivíduo é de ao menos cerca de 0,1 μg/mL (por exemplo, de cerca de 0,1 μg/mL a cerca de 90 μg/mL) durante os períodos de liberação por pelo menos cerca de uma a duas semanas das três semanas. Em algumas modalidades, a concentração média de gemcitabina na urina é de cerca de 5 a 20 μg/mL por ao menos cerca de uma a duas semanas das três semanas. Em algumas modalidades, cerca de 225 mg de gemcitabina são administrados durante cada período de liberação. Em algumas modalidades, apelo menos uma terapia de manutenção compreende administrar gemcitabina continuamente e localmente à bexiga do indivíduo aproximadamente ou ao menos cerca de uma, duas ou mais vezes durante um, dois, ou mais períodos de liberação. Em algumas modalidades, cada período de liberação na fase de manutenção é de aproximadamente ou de pelo menos cerca de uma, duas ou três semanas. Em algumas modalidades, existe um período de descanso (como de pelo menos cerca de 1, 2, 3, 4, 5, 6, 9 ou 12 meses) entre dois ou mais períodos de liberação. Em algumas modalidades, o período de liberação na pelo menos uma fase de manutenção é de cerca de três semanas e a concentra-

ção de gemcitabina na urina do indivíduo é de ao menos cerca de 0,1 µg/mL (por exemplo, de cerca de 0,1 µg/mL a cerca de 90 µg/mL) durante os períodos de liberação por pelo menos cerca de uma a duas semanas das três semanas. Em algumas modalidades, cerca de 225 mg de gemcitabina são administrados durante cada período de liberação durante a fase de manutenção.

[0043] Em algumas modalidades, é aqui fornecido um método de preservação da bexiga em um indivíduo que compreende liberar gemcitabina continuamente e localmente à bexiga do indivíduo durante cerca de 12 semanas. Em algumas modalidades, o indivíduo tem pelo menos cerca de 70 anos de idade (como pelo menos cerca de 70, 75, 80, 85, ou 90 anos de idade). Em algumas modalidades, o indivíduo tem um sistema imune comprometido. Em algumas modalidades, o indivíduo tem um MIBC confinado no órgão cT2 ou cT3 (por exemplo, MIBC N0 M0). Em algumas modalidades, a liberação compreende quatro períodos de liberação (por exemplo, quatro períodos de liberação consecutivos), e cada período de liberação é de cerca de 3 semanas (como de 18 a 24 dias). Em algumas modalidades, a concentração de gemcitabina na urina do indivíduo é de ao menos cerca de 0,1 µg/mL (por exemplo, de cerca de 0,1 µg/mL a cerca de 90 µg/mL) durante os períodos de liberação por pelo menos cerca de uma a duas semanas das três semanas. Em algumas modalidades, a concentração média de gemcitabina na urina é de cerca de 5 a 20 µg/mL por ao menos cerca de uma a duas semanas das três semanas. Em algumas modalidades, cerca de 225 mg de gemcitabina são administrados durante cada período de liberação. Em algumas modalidades, o método compreende adicionalmente uma terapia de manutenção que segue a liberação de gemcitabina por cerca de 12 semanas. Em algumas modalidades, existe um período de descanso entre a liberação de gemcitabina e a terapia de manutenção durante cerca

de 12 semanas. Em algumas modalidades, o período de repouso é de pelo menos cerca de um, dois ou três meses. Em algumas modalidades, a terapia de manutenção compreende administrar gemcitabina continuamente e localmente à bexiga do indivíduo aproximadamente ou ao menos cerca de uma, duas ou mais vezes durante um, dois, ou mais períodos de liberação. Em algumas modalidades, cada período de liberação na fase de manutenção é de aproximadamente ou de pelo menos cerca de uma, duas ou três semanas. Em algumas modalidades, o período de liberação na fase de manutenção é de cerca de três semanas e a concentração de gemcitabina na urina do indivíduo é de ao menos cerca de 0,1 µg/mL (por exemplo, de cerca de 0,1 µg/mL a cerca de 90 µg/mL) durante os períodos de liberação por pelo menos cerca de uma a duas semanas das três semanas. Em algumas modalidades, cerca de 225 mg de gemcitabina são administrados durante cada período de liberação durante a fase de manutenção.

[0044] Em algumas modalidades, é aqui fornecido um método para aliviar um sintoma do câncer de bexiga em um indivíduo que compreende liberar gemcitabina continuamente e localmente à bexiga do indivíduo durante cerca de 12 semanas. Em algumas modalidades, aliviar um sintoma compreende reduzir as incidências de obstrução. Em algumas modalidades, aliviar um sintoma compreende reduzir a frequência e/ou a extensão da hematúria ou sangramento na urina. Em algumas modalidades, aliviar um sintoma compreende reduzir a frequência ou a extensão da dor. Em algumas modalidades, o sintoma é aliviado por cerca de ou pelo menos cerca de 3 semanas, 6 semanas, 9 semanas, 12 semanas, 100 dias, 120 dias, 150 dias, 180 dias ou 200 dias após o início da liberação de gemcitabina. Em algumas modalidades, o indivíduo tem pelo menos cerca de 70 anos de idade (como pelo menos cerca de 70, 75, 80, 85, ou 90 anos de

idade). Em algumas modalidades, o indivíduo tem um sistema imune comprometido. Em algumas modalidades, o indivíduo tem um MIBC confinado no órgão cT2 ou cT3 (por exemplo, MIBC N0 M0). Em algumas modalidades, a liberação compreende quatro períodos de liberação (por exemplo, quatro períodos de liberação consecutivos), e cada período de liberação é de cerca de 3 semanas (como de 18 a 24 dias). Em algumas modalidades, a concentração de gemcitabina na urina do indivíduo é de ao menos cerca de 0,1 μg/mL (por exemplo, de cerca de 0,1 μg/mL a cerca de 90 μg/mL) durante os períodos de liberação por pelo menos cerca de uma a duas semanas das três semanas. Em algumas modalidades, a concentração média de gemcitabina na urina é de cerca de 5 a 20 μg/mL por ao menos cerca de uma a duas semanas das três semanas. Em algumas modalidades, cerca de 225 mg de gemcitabina são administrados durante cada período de liberação. Em algumas modalidades, o método compreende adicionalmente uma terapia de manutenção que segue a liberação de gemcitabina por cerca de 12 semanas. Em algumas modalidades, existe um período de descanso entre a liberação de gemcitabina e a terapia de manutenção durante cerca de 12 semanas. Em algumas modalidades, o período de repouso é de pelo menos cerca de um, dois ou três meses. Em algumas modalidades, a terapia de manutenção compreende administrar gemcitabina continuamente e localmente à bexiga do indivíduo aproximadamente ou ao menos cerca de uma, duas ou mais vezes durante um, dois, ou mais períodos de liberação. Em algumas modalidades, cada período de liberação na fase de manutenção é de aproximadamente ou de pelo menos cerca de uma, duas ou três semanas. Em algumas modalidades, o período de liberação na fase de manutenção é de cerca de três semanas e a concentração de gemcitabina na urina do indivíduo é de ao menos cerca de 0,1 μg/mL (por exemplo, de cerca de 0,1

µg/mL a cerca de 90 µg/mL) durante os períodos de liberação por pelo menos cerca de uma a duas semanas das três semanas. Em algumas modalidades, cerca de 225 mg de gemcitabina são administrados durante cada período de liberação durante a fase de manutenção.

[0045] Em algumas modalidades, é aqui fornecido um método para melhorar a qualidade de vida de um indivíduo que tem câncer de bexiga compreendendo liberar gemcitabina continuamente e localmente à bexiga do indivíduo durante cerca de 12 semanas. Em algumas modalidades, melhorar a qualidade de vida compreende aliviar um sintoma associado com o câncer de bexiga, como reduzir as incidências de obstrução, reduzir a frequência e/ou a extensão da hematúria, reduzir a frequência ou extensão da dor e/ou reduzir os tratamentos de emergência. Em algumas modalidades, o sintoma é aliviado por cerca de ou pelo menos cerca de 3 semanas, 6 semanas, 9 semanas, 12 semanas, 100 dias, 120 dias, 150 dias, 180 dias ou 200 dias após o início da liberação de gemcitabina. Em algumas modalidades, o indivíduo tem pelo menos cerca de 70 anos de idade (como pelo menos cerca de 70, 75, 80, 85, ou 90 anos de idade). Em algumas modalidades, o indivíduo tem um sistema imune comprometido. Em algumas modalidades, o indivíduo tem um MIBC confinado no órgão cT2 ou cT3 (por exemplo, MIBC N0 M0). Em algumas modalidades, a liberação compreende quatro períodos de liberação (por exemplo, quatro períodos de liberação consecutivos), e cada período de liberação é de cerca de 3 semanas (como de 18 a 24 dias). Em algumas modalidades, a concentração de gemcitabina na urina do indivíduo é de ao menos cerca de 0,1 µg/mL (por exemplo, de cerca de 0,1 µg/mL a cerca de 90 µg/mL) durante os períodos de liberação por pelo menos cerca de uma a duas semanas das três semanas. Em algumas modalidades, a concentração média de gemcitabina na urina é de cerca de 5 a 20 µg/mL

por ao menos cerca de uma a duas semanas das três semanas. Em algumas modalidades, cerca de 225 mg de gemcitabina são administrados durante cada período de liberação. Em algumas modalidades, o método compreende adicionalmente uma terapia de manutenção que segue a liberação de gemcitabina por cerca de 12 semanas. Em algumas modalidades, existe um período de descanso entre a liberação de gemcitabina e a terapia de manutenção durante cerca de 12 semanas. Em algumas modalidades, o período de repouso é de pelo menos cerca de um, dois ou três meses. Em algumas modalidades, a terapia de manutenção compreende administrar gemcitabina continuamente e localmente à bexiga do indivíduo aproximadamente ou ao menos cerca de uma, duas ou mais vezes durante um, dois, ou mais períodos de liberação. Em algumas modalidades, cada período de liberação na fase de manutenção é de aproximadamente ou de pelo menos cerca de uma, duas ou três semanas. Em algumas modalidades, o período de liberação na fase de manutenção é de cerca de três semanas e a concentração de gemcitabina na urina do indivíduo é de ao menos cerca de 0,1 µg/mL (por exemplo, de cerca de 0,1 µg/mL a cerca de 90 µg/mL) durante os períodos de liberação por pelo menos cerca de uma a duas semanas das três semanas. Em algumas modalidades, cerca de 225 mg de gemcitabina são administrados durante cada período de liberação durante a fase de manutenção.

[0046] Em algumas modalidades, é aqui fornecido um método de tratamento de um carcinoma urotelial do trato inferior em um indivíduo que tem um histórico de hematúria compreendendo liberar gemcitabina continuamente e localmente à bexiga do indivíduo durante cerca de 12 semanas. Em algumas modalidades, a hematúria compreende hematúria crônica, hematúria macroscópica, hematúria ocasional e/ou hematúria macroscópica recorrente. Em algumas modalidades, o indivíduo tem um sintoma reduzido de hematúria (como frequência e/ou extensão reduzida

de hematúria) após a liberação de gemcitabina. Em algumas modalidades, o indivíduo tem um sintoma reduzido de hematúria (como uma frequência e/ou extensão reduzida de hematúria) após a liberação de gemcitabina durante pelo menos cerca de 3 semanas, 6 semanas, 9 semanas, 12 semanas, 120 dias, 150 dias, 180 dias ou 200 dias. Em algumas modalidades, o indivíduo tem pelo menos cerca de 70 anos de idade (como pelo menos cerca de 70, 75, 80, 85, ou 90 anos de idade). Em algumas modalidades, o indivíduo tem um sistema imune comprometido. Em algumas modalidades, o indivíduo tem um MIBC confinado no órgão cT2 ou cT3 (por exemplo, MIBC N0 M0). Em algumas modalidades, a liberação compreende quatro períodos de liberação (por exemplo, quatro períodos de liberação consecutivos), e cada período de liberação é de cerca de 3 semanas (como de 18 a 24 dias). Em algumas modalidades, a concentração de gemcitabina na urina do indivíduo é de ao menos cerca de 0,1 μg/mL (por exemplo, de cerca de 0,1 μg/mL a cerca de 90 μg/mL) durante os períodos de liberação por pelo menos cerca de uma a duas semanas das três semanas. Em algumas modalidades, a concentração média de gemcitabina na urina é de cerca de 5 a 20 μg/mL por ao menos cerca de uma a duas semanas das três semanas. Em algumas modalidades, cerca de 225 mg de gemcitabina são administrados durante cada período de liberação. Em algumas modalidades, o método compreende adicionalmente uma terapia de manutenção que segue a liberação de gemcitabina por cerca de 12 semanas. Em algumas modalidades, existe um período de descanso entre a liberação de gemcitabina e a terapia de manutenção durante cerca de 12 semanas. Em algumas modalidades, o período de repouso é de pelo menos cerca de um, dois ou três meses. Em algumas modalidades, a terapia de manutenção compreende administrar gemcitabina continuamente e localmente à bexiga do indivíduo aproximadamente ou ao menos cerca de uma, duas ou mais vezes durante um, dois, ou mais períodos de liberação. Em algumas modalida-

des, cada período de liberação na fase de manutenção é de aproximadamente ou de pelo menos cerca de uma, duas ou três semanas. Em algumas modalidades, o período de liberação na fase de manutenção é de cerca de três semanas e a concentração de gemcitabina na urina do indivíduo é de ao menos cerca de 0,1 µg/mL (por exemplo, de cerca de 0,1 µg/mL a cerca de 90 µg/mL) durante os períodos de liberação por pelo menos cerca de uma a duas semanas das três semanas. Em algumas modalidades, cerca de 225 mg de gemcitabina são administrados durante cada período de liberação durante a fase de manutenção.

[0047] Em algumas modalidades, é aqui fornecido um método de prevenção da progressão do câncer de bexiga em um indivíduo que compreende liberar gemcitabina continuamente e localmente à bexiga do indivíduo durante cerca de 12 semanas. Em algumas modalidades, a prevenção da progressão dura cerca de ou ao menos cerca de um, dois, três, quatro, cinco ou seis meses. Em algumas modalidades, o indivíduo tem pelo menos cerca de 70 anos de idade (como pelo menos cerca de 70, 75, 80, 85, ou 90 anos de idade). Em algumas modalidades, o indivíduo tem um sistema imune comprometido. Em algumas modalidades, o indivíduo tem um MIBC confinado no órgão cT2 ou cT3 (por exemplo, MIBC N0 M0). Em algumas modalidades, a liberação compreende quatro períodos de liberação (por exemplo, quatro períodos de liberação consecutivos), e cada período de liberação é de cerca de 3 semanas (como de 18 a 24 dias). Em algumas modalidades, a concentração de gemcitabina na urina do indivíduo é de ao menos cerca de 0,1 µg/mL (por exemplo, de cerca de 0,1 µg/mL a cerca de 90 µg/mL) durante os períodos de liberação por pelo menos cerca de uma a duas semanas das três semanas. Em algumas modalidades, a concentração média de gemcitabina na urina é de cerca de 5 a 20 µg/mL por ao menos cerca de uma a duas semanas das três semanas. Em algumas modalidades, cerca de 225 mg de gemcitabina são admi-

nistrados durante cada período de liberação. Em algumas modalidades, o método compreende adicionalmente uma terapia de manutenção que segue a liberação de gemcitabina por cerca de 12 semanas. Em algumas modalidades, existe um período de descanso entre a liberação de gemcitabina e a terapia de manutenção durante cerca de 12 semanas. Em algumas modalidades, o período de repouso é de pelo menos cerca de um, dois ou três meses. Em algumas modalidades, a terapia de manutenção compreende administrar gemcitabina continuamente e localmente à bexiga do indivíduo aproximadamente ou ao menos cerca de uma, duas ou mais vezes durante um, dois, ou mais períodos de liberação. Em algumas modalidades, cada período de liberação na fase de manutenção é de aproximadamente ou de pelo menos cerca de uma, duas ou três semanas. Em algumas modalidades, o período de liberação na fase de manutenção é de cerca de três semanas e a concentração de gemcitabina na urina do indivíduo é de ao menos cerca de 0,1 µg/mL (por exemplo, de cerca de 0,1 µg/mL a cerca de 90 µg/mL) durante os períodos de liberação por pelo menos cerca de uma a duas semanas das três semanas. Em algumas modalidades, cerca de 225 mg de gemcitabina são administrados durante cada período de liberação durante a fase de manutenção.

[0048] Em algumas modalidades, o método de tratamento de um carcinoma urotelial trato inferior em um indivíduo compreende liberar gemcitabina continuamente e localmente à bexiga do indivíduo durante cerca de 12 semanas. Em algumas modalidades, a prevenção da progressão dura cerca de ou ao menos cerca de um, dois, três, quatro, cinco ou seis meses. Em algumas modalidades, o indivíduo tem pelo menos cerca de 70 anos de idade (como pelo menos cerca de 70, 75, 80, 85, ou 90 anos de idade). Em algumas modalidades, o indivíduo tem um sistema imune comprometido. Em algumas modalidades, o indivíduo tem um MIBC confinado no órgão cT2 ou cT3 (por exemplo, MIBC N0 M0). Em

algumas modalidades, a liberação compreende quatro períodos de liberação (por exemplo, quatro períodos de liberação consecutivos), e cada período de liberação é de cerca de 3 semanas (como de 18 a 24 dias). Em algumas modalidades, a concentração de gemcitabina na urina do indivíduo é de ao menos cerca de 0,1 µg/mL (por exemplo, de cerca de 0,1 µg/mL a cerca de 90 µg/mL) durante os períodos de liberação por pelo menos cerca de uma a duas semanas das três semanas. Em algumas modalidades, a concentração média de gemcitabina na urina é de cerca de 5 a 20 µg/mL por ao menos cerca de uma a duas semanas das três semanas. Em algumas modalidades, cerca de 225 mg de gemcitabina são administrados durante cada período de liberação. Em algumas modalidades, o método compreende adicionalmente uma terapia de manutenção que segue a liberação de gemcitabina por cerca de 12 semanas. Em algumas modalidades, existe um período de descanso entre a liberação de gemcitabina e a terapia de manutenção durante cerca de 12 semanas. Em algumas modalidades, o período de repouso é de pelo menos cerca de um, dois ou três meses. Em algumas modalidades, a terapia de manutenção compreende administrar gemcitabina continuamente e localmente à bexiga do indivíduo aproximadamente ou ao menos cerca de uma, duas ou mais vezes durante um, dois, ou mais períodos de liberação. Em algumas modalidades, cada período de liberação na fase de manutenção é de aproximadamente ou de pelo menos cerca de uma, duas ou três semanas. Em algumas modalidades, o período de liberação na fase de manutenção é de cerca de três semanas e a concentração de gemcitabina na urina do indivíduo é de ao menos cerca de 0,1 µg/mL (por exemplo, de cerca de 0,1 µg/mL a cerca de 90 µg/mL) durante os períodos de liberação por pelo menos cerca de uma a duas semanas das três semanas. Em algumas modalidades, cerca de 225 mg de gemcitabina são administrados durante cada período de liberação durante a fase de manutenção.

[0049] Em algumas modalidades, é fornecido um método de terapia de manutenção após pelo menos uma terapia anterior para um indivíduo que tem um carcinoma urotelial do trato inferior, que compreende administrar gemcitabina continuamente e localmente à bexiga do indivíduo uma, duas ou mais vezes (por exemplo, duas ou mais vezes) durante um, dois ou mais (por exemplo, dois ou mais) períodos de liberação, sendo que cada período de liberação é de pelo menos uma semana e há um período de descanso entre cada período de liberação de pelo menos um mês. Em algumas modalidades, o indivíduo tem pelo menos cerca de 70 anos de idade (como pelo menos cerca de 70, 75, 80, 85, ou 90 anos de idade). Em algumas modalidades, o indivíduo tem um sistema imune comprometido. Em algumas modalidades, o indivíduo tem um MIBC confinado no órgão cT2 ou cT3 (por exemplo, MIBC N0 M0). Em algumas modalidades, a pelo menos uma terapia anterior compreende liberar gemcitabina localmente e continuamente para a bexiga do indivíduo que compreende quatro períodos de liberação (como quatro períodos de liberação consecutivos), sendo cada período de liberação de cerca de 3 semanas (como de 18 a 24 dias). Em algumas modalidades, a concentração de gemcitabina na urina do indivíduo é de ao menos cerca de 0,1 μg/mL (por exemplo, de cerca de 0,1 μg/mL a cerca de 90 μg/mL) durante os períodos de liberação da terapia anterior por pelo menos cerca de uma a duas semanas das três semanas. Em algumas modalidades, a concentração média de gemcitabina na urina é de cerca de 5 a 20 μg/mL por ao menos cerca de uma a duas semanas das três semanas. Em algumas modalidades, cerca de 225 mg de gemcitabina são administrados durante cada período de liberação. Em algumas modalidades, existe um período de descanso entre a terapia anterior e a terapia de manutenção durante cerca de 12 semanas. Em algumas modalidades, o período de repouso é de pelo menos cerca de um, dois ou três meses. Em algu-

mas modalidades, cada período de liberação na fase de manutenção é de aproximadamente ou de pelo menos cerca de uma, duas ou três semanas. Em algumas modalidades, o período de liberação na fase de manutenção é de cerca de três semanas e a concentração de gemcitabina na urina do indivíduo é de ao menos cerca de 0,1 μg/mL (por exemplo, de cerca de 0,1 μg/mL a cerca de 90 μg/mL) durante os períodos de liberação por pelo menos cerca de uma a duas semanas das três semanas. Em algumas modalidades, cerca de 225 mg de gemcitabina são administrados durante cada período de liberação durante a fase de manutenção.

[0050] Em algumas modalidades, é fornecido um método de tratamento de um carcinoma urotelial do trato inferior em um indivíduo que compreende a) administrar ao indivíduo uma quantidade eficaz de gemcitabina continuamente e localmente à bexiga do indivíduo durante uma fase de indução de cerca de 12 semanas; e b) administrar ao indivíduo uma quantidade eficaz de gemcitabina continuamente e localmente à bexiga do indivíduo durante uma fase de manutenção, sendo que a fase de indução e as fases de manutenção são separadas por um período de descanso. Em algumas modalidades, o período de descanso é de ao menos cerca de 1, 2, 3, 4, 5, 6, 9 ou 12 meses. Em algumas modalidades, o indivíduo tem pelo menos cerca de 70 anos de idade (como pelo menos cerca de 70, 75, 80, 85, ou 90 anos de idade). Em algumas modalidades, o indivíduo tem um sistema imune comprometido. Em algumas modalidades, o indivíduo tem um MIBC confinado no órgão cT2 ou cT3 (por exemplo, MIBC N0 M0). Em algumas modalidades, a fase de indução compreende liberar gemcitabina localmente e continuamente para a bexiga do indivíduo que compreende quatro períodos de liberação (como quatro períodos de liberação consecutivos), sendo cada período de liberação de cerca de 3 semanas (como de 18 a 24 dias). Em algumas modalidades, a concen-

tração de gemcitabina na urina do indivíduo é de ao menos cerca de 0,1 µg/mL (por exemplo, de cerca de 0,1 µg/mL a cerca de 90 µg/mL) durante os períodos de liberação da fase de indução por pelo menos cerca de uma a duas semanas das três semanas. Em algumas modalidades, a concentração média de gemcitabina na urina é de cerca de 5 a 20 µg/mL por ao menos cerca de uma a duas semanas das três semanas. Em algumas modalidades, cerca de 225 mg de gemcitabina são administrados durante cada período de liberação. Em algumas modalidades, o período de repouso é de pelo menos cerca de um, dois ou três meses. Em algumas modalidades, a terapia de manutenção compreende administrar gemcitabina continuamente e localmente à bexiga do indivíduo aproximadamente ou ao menos cerca de uma, duas ou mais vezes durante um, dois, ou mais períodos de liberação. Em algumas modalidades, cada período de liberação na fase de manutenção é de aproximadamente ou de pelo menos cerca de uma, duas ou três semanas. Em algumas modalidades, o período de liberação na fase de manutenção é de cerca de três semanas e a concentração de gemcitabina na urina do indivíduo é de ao menos cerca de 0,1 µg/mL (por exemplo, de cerca de 0,1 µg/mL a cerca de 90 µg/mL) durante os períodos de liberação por pelo menos cerca de uma a duas semanas das três semanas. Em algumas modalidades, cerca de 225 mg de gemcitabina são administrados durante cada período de liberação durante a fase de manutenção.

[0051] Em algumas modalidades, é fornecido um método de preservação da bexiga em um indivíduo que tem um carcinoma urotelial do trato inferior que compreende: a) administrar ao indivíduo uma quantidade eficaz de gemcitabina continuamente e localmente à bexiga do indivíduo durante uma fase de indução de cerca de 12 semanas; e b) administrar ao indivíduo uma quantidade eficaz de gemcitabina continuamente e localmente à bexiga do indivíduo durante uma fase de manutenção, sendo

que a fase de indução e as fases de manutenção são separadas por um período de descanso. Em algumas modalidades, o período de descanso é de ao menos cerca de 1, 2, 3, 4, 5, 6, 9 ou 12 meses. Em algumas modalidades, o indivíduo tem pelo menos cerca de 70 anos de idade (como pelo menos cerca de 70, 75, 80, 85, ou 90 anos de idade). Em algumas modalidades, o indivíduo tem um sistema imune comprometido. Em algumas modalidades, o indivíduo tem um MIBC confinado no órgão cT2 ou cT3 (por exemplo, MIBC N0 M0). Em algumas modalidades, a fase de indução compreende liberar gemcitabina localmente e continuamente para a bexiga do indivíduo que compreende quatro períodos de liberação (como quatro períodos de liberação consecutivos), sendo cada período de liberação de cerca de 3 semanas (como de 18 a 24 dias). Em algumas modalidades, a concentração de gemcitabina na urina do indivíduo é de ao menos cerca de 0,1 µg/mL (por exemplo, de cerca de 0,1 µg/mL a cerca de 90 µg/mL) durante os períodos de liberação da fase de indução por pelo menos cerca de uma a duas semanas das três semanas. Em algumas modalidades, a concentração média de gemcitabina na urina é de cerca de 5 a 20 µg/mL por ao menos cerca de uma a duas semanas das três semanas. Em algumas modalidades, cerca de 225 mg de gemcitabina são administrados durante cada período de liberação. Em algumas modalidades, o período de repouso é de pelo menos cerca de um, dois ou três meses. Em algumas modalidades, a terapia de manutenção compreende administrar gemcitabina continuamente e localmente à bexiga do indivíduo aproximadamente ou ao menos cerca de uma, duas ou mais vezes durante um, dois, ou mais períodos de liberação. Em algumas modalidades, cada período de liberação na fase de manutenção é de aproximadamente ou de pelo menos cerca de uma, duas ou três semanas. Em algumas modalidades, o período de liberação na fase de manutenção é de cerca de três semanas e a concentração de gemcitabina na urina do indivíduo é de ao menos cerca de 0,1 µg/mL (por exem-

plo, de cerca de 0,1 µg/mL a cerca de 90 µg/mL) durante os períodos de liberação por pelo menos cerca de uma a duas semanas das três semanas. Em algumas modalidades, cerca de 225 mg de gemcitabina são administrados durante cada período de liberação durante a fase de manutenção.

[0052] Em algumas modalidades, é fornecido um método de tratamento de um carcinoma urotelial do trato inferior (como câncer de Bexiga, por exemplo, MIBC) em um indivíduo que compreende a) administrar ao indivíduo uma quantidade eficaz de gemcitabina continuamente e localmente à bexiga do indivíduo durante uma fase de indução que compreende quatro períodos consecutivos de liberação, sendo que cada período de liberação é de cerca de três semanas; e b) administrar ao indivíduo uma quantidade eficaz de gemcitabina continuamente e localmente à bexiga do indivíduo durante uma fase de manutenção que compreende pelo menos dois ou mais períodos de liberação, sendo que cada período de liberação é de cerca de três semanas, e sendo que há um período de descanso de pelo menos cerca de dois meses entre os dois ou mais períodos de liberação na fase de manutenção; e sendo que a fase de indução e as fases de manutenção são separadas por um período de descanso de pelo menos cerca de três meses. Em algumas modalidades, é fornecido um método de tratamento de um carcinoma urotelial do trato inferior (como câncer de Bexiga, por exemplo, MIBC) em um indivíduo que compreende a) administrar ao indivíduo uma quantidade eficaz de gemcitabina continuamente e localmente à bexiga do indivíduo durante uma fase de indução que compreende quatro períodos consecutivos de liberação, sendo que cada período de liberação é de cerca de três semanas; e b) administrar ao indivíduo uma quantidade eficaz de gemcitabina continuamente e localmente à bexiga do indivíduo durante uma fase de manutenção que compreende dois ou mais períodos de liberação,

sendo que cada período de liberação é de cerca de três semanas, e sendo que há um período de descanso de cerca de dois meses entre os dois ou mais períodos de liberação na fase de manutenção; e sendo que a fase de indução e as fases de manutenção são separadas por um período de descanso, de cerca de três meses. Em algumas modalidades, o indivíduo tem pelo menos cerca de 70 anos de idade (como pelo menos cerca de 70, 75, 80, 85, ou 90 anos de idade). Em algumas modalidades, o indivíduo tem um sistema imune comprometido. Em algumas modalidades, o indivíduo tem um MIBC confinado no órgão cT2 ou cT3 (por exemplo, MIBC N0 M0). Em algumas modalidades, a concentração de gemcitabina na urina do indivíduo é de ao menos cerca de 0,1 µg/mL (por exemplo, de cerca de 0,1 µg/mL a cerca de 90 µg/mL) durante os períodos de liberação da fase de indução e/ou da fase de manutenção por pelo menos cerca de uma a duas semanas das três semanas do período de liberação. Em algumas modalidades, a concentração média de gemcitabina na urina é de cerca de 5 a 20 µg/mL por ao menos cerca de uma a duas semanas das três semanas do período de liberação durante a fase de indução e/ou a terapia de manutenção. Em algumas modalidades, cerca de 225 mg de gemcitabina são administrados durante cada período de liberação durante a fase de indução e/ou a terapia de manutenção.

[0053] Em algumas modalidades, o método de preservação da bexiga em um indivíduo compreende administrar ao indivíduo uma quantidade eficaz de gemcitabina, sendo que a gemcitabina é liberada localmente à bexiga do indivíduo durante cerca de 12 semanas, e sendo que o indivíduo tem um câncer de bexiga cT2. Em algumas modalidades, o método de preservação da bexiga em um indivíduo compreende administrar ao indivíduo uma quantidade eficaz de gemcitabina, sendo que a gemcitabina é liberada localmente à bexiga durante quatro períodos de liberação (como quatro períodos de libe-

ração consecutivos) e cada período de liberação é de cerca de 3 semanas (como de 18 a 24 dias), e sendo que o indivíduo tem um câncer de bexiga cT2. Em algumas modalidades, o método de preservação da bexiga em um indivíduo compreende administrar ao indivíduo uma quantidade eficaz de gemcitabina, sendo que a gemcitabina é liberada localmente à bexiga durante quatro períodos de liberação (como quatro períodos de liberação consecutivos) e cada período de liberação é de cerca de 3 semanas (como de 18 a 24 dias), sendo que cerca de 225 mg de gemcitabina são administrados durante cada período de liberação, e sendo que o indivíduo tem um câncer de bexiga cT2. Em algumas modalidades, o indivíduo tem um câncer de bexiga músculo invasivo confinado no órgão (como MIBC não metastático (ou seja, MIBC M0), como MIBC M0 N0). Em algumas modalidades, o indivíduo tem um MIBC M0 cT2 ou cT3 (por exemplo, MIBC N0 M0 cT2 ou cT3). Em algumas modalidades, dois períodos de liberação adjacentes são separados por um período de descanso. Em algumas modalidades, o período de descanso é menor do que ou não é maior do que cerca de 7 dias, 6 dias, 5 dias, 4 dias, 3 dias, 2 dias ou 1 dia.

[0054] Em algumas modalidades, o método de tratamento de um carcinoma urotelial do trato inferior em um indivíduo compreende administrar ao indivíduo uma quantidade eficaz de gemcitabina, sendo que a gemcitabina é liberada localmente à bexiga do indivíduo durante cerca de 12 semanas, e sendo que o indivíduo tem um câncer de bexiga cT2. Em algumas modalidades, o método de tratamento de um carcinoma urotelial trato inferior em um indivíduo compreende administrar ao indivíduo uma quantidade eficaz de gemcitabina, sendo que a gemcitabina é liberada localmente à bexiga durante quatro períodos de liberação (como quatro períodos de liberação consecutivos) e cada período de liberação é de cerca de 3 semanas (como de 18 a 24 dias), e sendo que o indivíduo tem

um câncer de bexiga cT2. Em algumas modalidades, o método de tratamento de um carcinoma urotelial trato inferior em um indivíduo compreende administrar ao indivíduo uma quantidade eficaz de gemcitabina, sendo que a gemcitabina é liberada localmente à bexiga durante quatro períodos de liberação (como quatro períodos de liberação consecutivos) e cada período de liberação é de cerca de 3 semanas (como de 18 a 24 dias), sendo que cerca de 225 mg de gemcitabina são administrados durante cada período de liberação, e sendo que o indivíduo tem um câncer de bexiga cT2. Em algumas modalidades, o indivíduo tem um câncer de bexiga músculo invasivo confinado no órgão (como MIBC não metastático (ou seja, MIBC M0), como MIBC M0 N0). Em algumas modalidades, o indivíduo tem um MIBC M0 cT2 ou cT3 (por exemplo, MIBC N0 M0 cT2 ou cT3). Em algumas modalidades, dois períodos de liberação adjacentes são separados por um período de descanso. Em algumas modalidades, o período de descanso é menor do que ou não é maior do que cerca de 7 dias, 6 dias, 5 dias, 4 dias, 3 dias, 2 dias ou 1 dia.

[0055] Em algumas modalidades, os métodos aqui fornecidos podem ser usados como um método de preservação da bexiga em um indivíduo. Em algumas modalidades, o método de preservação da bexiga em um indivíduo compreende administrar ao indivíduo uma quantidade eficaz de gemcitabina durante uma fase de indução e administrar ao indivíduo uma quantidade eficaz de gemcitabina durante uma fase de manutenção, sendo que a gemcitabina é liberada localmente à bexiga, sendo que a fase de indução e as fases de manutenção são separadas por um período de descanso, e sendo que a fase de indução é de cerca de 12 semanas. Em algumas modalidades, o indivíduo não recebe uma cistectomia radical. Em algumas modalidades, a fase de repouso é de cerca de 1 mês, cerca de 2 meses, cerca de 3 meses, cerca de 4 meses, cerca de 5 meses ou cerca de 6 meses. Em algumas modalidades, a fase de indução compreen-

de administrar cerca de 900 mg de gemcitabina ao indivíduo. Em algumas modalidades, o indivíduo tem câncer de bexiga não músculo invasivo. Em algumas modalidades, o indivíduo é inelegível para ou se recusou à quimioterapia à base de cisplatina. Em algumas modalidades, o indivíduo tem um câncer de bexiga cT2 ou cT3 (como MIBC cT2 ou cT3). Em algumas modalidades, o indivíduo tem um câncer de bexiga músculo invasivo confinado no órgão (como MIBC não metastático (ou seja, MIBC M0), como MIBC M0 N0). Em algumas modalidades, o indivíduo tem um MIBC M0 cT2 ou cT3 (por exemplo, MIBC N0 M0 cT2 ou cT3). Em algumas modalidades, a fase de indução compreende instalar um dispositivo de liberação de gemcitabina a cada 3 semanas por um total de 12 semanas, sendo que cada dispositivo libera 225 mg de gemcitabina. Em algumas modalidades, o período de descanso é de cerca de 2 a 3 meses, como de cerca de 65 a 75 dias ou como de 68 a 27 dias. A fase de manutenção compreende colocar um dispositivo de liberação de gemcitabina na bexiga do indivíduo compreendendo 225 mg de gemcitabina a cada 3 meses durante 1 ano. Em algumas modalidades, o período de descanso é de cerca de 3 meses. Em algumas modalidades, o indivíduo é responsivo (como tendo uma resposta completa, resposta parcial e/ou estabilização da doença) à terapia de fase de indução.

[0056] Em algumas modalidades, o método de preservação da bexiga em um indivíduo compreende administrar ao indivíduo uma quantidade eficaz de gemcitabina durante uma fase de indução e administrar ao indivíduo uma quantidade eficaz de gemcitabina durante uma fase de manutenção, sendo que a gemcitabina é liberada localmente à bexiga, sendo que a fase de indução e a fase de manutenção são separadas por um período de descanso, e sendo que a fase de indução é de cerca de 12 semanas, e sendo que o indivíduo tem um câncer de bexiga cT2. Em algumas modalidades, o método de preservação da bexiga

em um indivíduo compreende administrar ao indivíduo uma quantidade eficaz de gemcitabina durante uma fase de indução e administrar ao indivíduo uma quantidade eficaz de gemcitabina durante uma fase de manutenção, sendo que a gemcitabina é liberada localmente à bexiga, sendo que a fase de indução compreende quatro períodos de liberação (como quatro períodos de liberação consecutivos) e cada período de liberação é de cerca de 3 semanas (como de 18 a 24 dias), sendo que a fase de manutenção compreende administrar gemcitabina ao indivíduo aproximadamente a cada 3 meses, sendo que a fase de indução e as fases de manutenção são separadas por um período de descanso, e sendo que o indivíduo tem um câncer de bexiga cT2. Em algumas modalidades, o método de preservação da bexiga em um indivíduo compreende administrar ao indivíduo uma quantidade eficaz de gemcitabina durante uma fase de indução e administrar ao indivíduo uma quantidade eficaz de gemcitabina durante uma fase de manutenção, sendo que a gemcitabina é liberada localmente à bexiga, sendo que a fase de indução compreende quatro períodos de liberação (como quatro períodos de liberação consecutivos) e cada período de liberação é de cerca de 3 semanas (como de 18 a 24 dias), sendo que cerca de 225 mg de gemcitabina são administrados durante cada período de liberação, sendo que a fase de manutenção tem um período de liberação (ou seja, período de liberação da fase de manutenção) de 3 semanas a cada 3 meses, sendo que cerca de 225 mg de gemcitabina são administrados durante cada período de liberação de fase de manutenção, sendo que a fase de indução e as fases de manutenção são separadas por um período de repouso e sendo que o indivíduo tem um câncer de bexiga cT2. Em algumas modalidades, a fase de manutenção é de cerca de 1 ano, 2 anos, 3 anos, 5 anos, 10 anos, ao longo da vida do indivíduo ou até a progressão da doença ou toxicidade. Em algumas modalidades, o período de descanso é de cerca de 2 a 3 meses, como de cerca de 65 a 75

dias ou como de 68 a 72 dias. Em algumas modalidades, o período de descanso é de cerca de 3 meses. Em algumas modalidades, o indivíduo é responsivo (como tendo uma resposta completa, resposta parcial e/ou estabilização da doença) à terapia de fase de indução. Em algumas modalidades, o indivíduo tem um câncer de bexiga músculo invasivo confinado no órgão (como MIBC não metastático (ou seja, MIBC M0), como MIBC M0 N0). Em algumas modalidades, o indivíduo tem um MIBC M0 cT2 ou cT3 (por exemplo, MIBC N0 M0 cT2 ou cT3).

[0057] Também é aqui fornecido um método de tratamento de um carcinoma urotelial do trato inferior em um indivíduo que compreende administrar ao indivíduo uma quantidade eficaz de gemcitabina durante uma fase de indução e administrar ao indivíduo uma quantidade eficaz de gemcitabina durante uma fase de manutenção, sendo que a gemcitabina é liberada localmente à bexiga, sendo que a fase de indução e as fases de manutenção são separadas por um período de descanso, e sendo que a fase de indução é de cerca de 12 semanas. Em algumas modalidades, o método de tratamento de um carcinoma urotelial do trato inferior em um indivíduo compreende administrar ao indivíduo uma quantidade eficaz de gemcitabina durante uma fase de indução e administrar ao indivíduo uma quantidade eficaz de gemcitabina durante uma fase de manutenção, sendo que a gemcitabina é liberada localmente à bexiga, sendo que a fase de indução e as fases de manutenção são separadas por um período de descanso, e sendo que a fase de indução é de cerca de 84 dias. Em algumas modalidades, o período de descanso é de 1 mês, 2 meses, 3 meses, 4 meses, 5 meses ou de 6 meses. Em algumas modalidades, o indivíduo tem câncer de bexiga músculo invasivo. Em algumas modalidades, o indivíduo tem câncer de bexiga não músculo invasivo. Em algumas modalidades, o indivíduo é inelegível para ou se recusou à quimioterapia à base de cisplatina. Em algumas modalidades, o indivíduo é inapto

para, é inelegível ou recusou a cistectomia radical. Em algumas modalidades, o indivíduo tem um câncer de bexiga cT2 ou cT3 (como MIBC cT2 ou cT3). Em algumas modalidades, o indivíduo tem um câncer de bexiga músculo invasivo confinado no órgão (como MIBC não metastático (ou seja, MIBC M0), como MIBC M0 N0). Em algumas modalidades, o indivíduo tem um MIBC M0 cT2 ou cT3 (por exemplo, MIBC N0 M0 cT2 ou cT3). Em algumas modalidades, o período de descanso é de cerca de 3 meses. Em algumas modalidades, o indivíduo é responsivo (como tendo uma resposta completa, resposta parcial e/ou estabilização da doença) à terapia de fase de indução.

[0058] Também é aqui fornecido um método de tratamento de um carcinoma urotelial do trato inferior em um indivíduo que compreende administrar ao indivíduo uma quantidade eficaz de gemcitabina durante uma fase de indução e administrar ao indivíduo uma quantidade eficaz de gemcitabina durante uma fase de manutenção, sendo que a gemcitabina é liberada localmente à bexiga, sendo que a fase de indução e as fases de manutenção são separadas por um período de descanso, sendo que a fase de indução é de cerca de 12 semanas e sendo que o indivíduo tem um câncer de bexiga cT2. Também é aqui fornecido um método de tratamento de um carcinoma urotelial do trato inferior em um indivíduo que compreende administrar ao indivíduo uma quantidade eficaz de gemcitabina durante uma fase de indução e administrar ao indivíduo uma quantidade eficaz de gemcitabina durante uma fase de manutenção, sendo que a gemcitabina é liberada localmente à bexiga, sendo que a fase de indução compreende quatro períodos de liberação (como quatro períodos de liberação consecutivos) e cada período de liberação é de cerca de 3 semanas (como de 18 a 24 dias), sendo que a fase de manutenção compreende administrar gemcitabina ao indivíduo aproximadamente a cada 3 meses, sendo

que a fase de indução e as fases de manutenção são separadas por um período de descanso, e sendo que o indivíduo tem um câncer de bexiga cT2. Também é aqui fornecido um método de tratamento de um carcinoma urotelial do trato inferior em um indivíduo que compreende administrar ao indivíduo uma quantidade eficaz de gemcitabina durante uma fase de indução e administrar ao indivíduo uma quantidade eficaz de gemcitabina durante uma fase de manutenção, sendo que a gemcitabina é liberada localmente à bexiga, sendo que a fase de indução compreende quatro períodos de liberação (como quatro períodos de liberação consecutivos) e cada período de liberação é de cerca de 3 semanas (como de 18 a 24 dias), sendo que a fase de manutenção compreende administrar gemcitabina ao indivíduo aproximadamente a cada 3 meses, sendo que a fase de indução e as fases de manutenção são separadas por um período de descanso, e sendo que o indivíduo tem um câncer de bexiga cT2. Também é aqui fornecido um método de tratamento de um carcinoma urotelial do trato inferior em um indivíduo que compreende administrar ao indivíduo uma quantidade eficaz de gemcitabina durante uma fase de indução e administrar ao indivíduo uma quantidade eficaz de gemcitabina durante uma fase de manutenção, sendo que a gemcitabina é liberada localmente à bexiga, sendo que a fase de indução compreende quatro períodos de liberação (como quatro períodos de liberação consecutivos) e cada período de liberação é de cerca de 3 semanas (como de 18 a 24 dias), sendo que a fase de manutenção compreende administrar gemcitabina ao indivíduo aproximadamente a cada 3 meses, sendo que a fase de indução compreende quatro períodos de liberação (como quatro períodos de liberação consecutivos) e cada período de liberação é de cerca de 3 semanas (como de 18 a 24 dias), sendo que cerca de 225 mg de gemcitabina são administrados durante cada período de liberação, sendo que a fase de manutenção tem um período de liberação (ou se-

ja, período de liberação da fase de manutenção) de 3 semanas a cada 3 meses, sendo que cerca de 225 mg de gemcitabina são administrados durante cada período de liberação de fase de manutenção, sendo que a fase de indução e as fases de manutenção são separadas por um período de descanso, e sendo que o indivíduo tem um câncer de bexiga cT2. Em algumas modalidades, a fase de manutenção é de cerca de 1 ano, 2 anos, 3 anos, 5 anos, 10 anos, ao longo da vida do indivíduo ou até a progressão da doença ou toxicidade. Em algumas modalidades, o período de descanso é de cerca de 2 a 3 meses, como de cerca de 65 a 75 dias ou como de 68 a 72 dias. Em algumas modalidades, o período de descanso é de cerca de 3 meses. Em algumas modalidades, o indivíduo é responsivo (como tendo uma resposta completa, resposta parcial e/ou estabilização da doença) à terapia de fase de indução. Em algumas modalidades, o indivíduo tem um câncer de bexiga músculo invasivo confinado no órgão (como MIBC não metastático (ou seja, MIBC M0), como MIBC M0 N0). Em algumas modalidades, o indivíduo tem um MIBC M0 cT2 ou cT3 (por exemplo, MIBC N0 M0 cT2 ou cT3).

[0059] Em algumas modalidades, o método de tratamento de um carcinoma urotelial do trato inferior em um indivíduo compreende administrar ao indivíduo uma quantidade eficaz de gemcitabina durante uma fase de indução e administrar ao indivíduo uma quantidade eficaz de gemcitabina durante uma fase de manutenção, sendo que a gemcitabina é liberada localmente à bexiga, sendo que a fase de indução e as fases de manutenção são separadas por um período de descanso, e sendo que a fase de indução é de 12 semanas e o período de descanso é de cerca de 3 meses. Em algumas modalidades, a fase de indução compreende administrar cerca de 900 mg de gemcitabina ao indivíduo ao longo de 12 semanas. Em algumas modalidades, o indivíduo tem câncer de bexiga músculo invasivo. Em

algumas modalidades, o indivíduo tem câncer de bexiga não músculo invasivo. Em algumas modalidades, o indivíduo é inelegível para ou se recusou à quimioterapia à base de cisplatina. Em algumas modalidades, o indivíduo é inapto para, é inelegível para ou se recusou a uma cistectomia radical. Em algumas modalidades, o indivíduo tem um câncer de bexiga cT2 ou cT3 (como MIBC cT2 ou cT3). Em algumas modalidades, o indivíduo tem um câncer de bexiga músculo invasivo confinado no órgão (como MIBC não metastático (ou seja, MIBC M0), como MIBC M0 N0). Em algumas modalidades, o indivíduo tem um MIBC M0 cT2 ou cT3 (por exemplo, MIBC N0 M0 cT2 ou cT3). Em algumas modalidades, o período de descanso é de cerca de 3 meses. Em algumas modalidades, o indivíduo é responsivo (como tendo uma resposta completa, resposta parcial e/ou estabilização da doença) à terapia de fase de indução.

[0060] Em algumas modalidades, o método compreende administrar gemcitabina a um indivíduo durante 12 semanas, seguido por um período de descanso de cerca de 2 a 3 meses, seguido por uma fase de manutenção, sendo que a fase de manutenção compreende administrar gemcitabina ao indivíduo aproximadamente a cada 3 meses durante pelo menos um ano, sendo que a gemcitabina é liberada localmente à bexiga. Em algumas modalidades, o método compreende administrar gemcitabina a um indivíduo durante 12 semanas, seguido por um período de descanso de 2 a 3 meses, seguido por uma fase de manutenção, sendo que a gemcitabina é liberada localmente na bexiga, sendo que a fase de manutenção compreende administrar cerca de 225 mg de gemcitabina ao indivíduo aproximadamente a cada 3 meses durante cerca de 1 ano. Em algumas modalidades, a fase de manutenção é de cerca de 1 ano, cerca de 2 anos, cerca de 3 anos, 5 anos, 10 anos ou ao longo da vida do indivíduo. Em algumas modalidades, a fase de manutenção compreende liberar gemcitabina aproximadamente a cada 3

meses 2 vezes, 3 vezes, 4 vezes, 5 vezes, 6 vezes ou ao longo da vida do indivíduo. Em algumas modalidades, os períodos de liberação da fase de manutenção são, cada um, de cerca de 3 semanas (como de 18 a 24 dias). Em algumas modalidades, os períodos de liberação da fase de manutenção são de cerca de 1 semana, cerca de 2 semanas ou cerca de 3 semanas. Em algumas modalidades, o indivíduo tem câncer de bexiga músculo invasivo. Em algumas modalidades, o indivíduo tem câncer de bexiga não músculo invasivo. Em algumas modalidades, o indivíduo é inelegível para ou recusou a quimioterapia à base de cisplatina. Em algumas modalidades, o indivíduo é inapto para, é inelegível ou recusou a cistectomia radical. Em algumas modalidades, o indivíduo tem um câncer de bexiga cT2 ou cT3 (como MIBC cT2 ou cT3). Em algumas modalidades, o indivíduo tem um câncer de bexiga músculo invasivo confinado no órgão (como MIBC não metastático (ou seja, MIBC M0), como MIBC M0 N0). Em algumas modalidades, o indivíduo tem um MIBC M0 cT2 ou cT3 (por exemplo, MIBC N0 M0 cT2 ou cT3). Em algumas modalidades, o período de descanso é de cerca de 3 meses. Em algumas modalidades, o indivíduo é responsivo (como tendo uma resposta completa, resposta parcial e/ou estabilização da doença) à administração de gemcitabina durante 12 semanas.

[0061] Em algumas modalidades, é aqui fornecido um método de tratamento de um carcinoma urotelial do trato inferior em um indivíduo que compreende uma fase de indução e uma fase de manutenção, sendo que a fase de indução compreende administrar cerca de 900 mg de gemcitabina ao indivíduo durante 12 semanas, sendo que a fase de manutenção compreende administrar cerca de 225 mg de gemcitabina ao indivíduo aproximadamente a cada 3 meses durante pelo menos um ano, sendo que a gemcitabina é liberada localmente à bexiga, e sendo que a fase de indução e a fase de manutenção são separadas por um período de descanso de cerca de 2 a 3 meses. Em algumas modalidades, o indi-

víduo tem um câncer de bexiga cT2 ou cT3 (como MIBC cT2 ou cT3). Em algumas modalidades, o indivíduo tem um câncer de bexiga músculo invasivo confinado no órgão (como MIBC não metastático (ou seja, MIBC M0), como MIBC M0 N0). Em algumas modalidades, o indivíduo tem um MIBC M0 cT2. Em algumas modalidades, o período de descanso é de cerca de 3 meses. Em algumas modalidades, o indivíduo é responsivo (como tendo uma resposta completa, resposta parcial e/ou estabilização da doença) à terapia de fase de indução.

[0062] Em algumas modalidades, é aqui fornecido um método de tratamento de um carcinoma urotelial do trato inferior em um indivíduo que compreende uma fase de indução e uma fase de manutenção, sendo que a fase de indução compreende administrar cerca de 900 mg de gemcitabina ao indivíduo durante 12 semanas, sendo que a fase de manutenção compreende administrar cerca de 225 mg de gemcitabina ao indivíduo aproximadamente a cada 3 meses durante pelo menos um ano, sendo que a gemcitabina é liberada localmente à bexiga, e sendo que a fase de indução e a fase de manutenção são separadas por um período de descanso de cerca de 2 a 3 meses, sendo que o indivíduo tem um câncer de bexiga cT2. Em algumas modalidades, o indivíduo tem um câncer de bexiga músculo invasivo confinado no órgão (como MIBC não metastático (ou seja, MIBC M0), como MIBC M0 N0). Em algumas modalidades, o indivíduo tem um MIBC M0 cT2. Em algumas modalidades, é aqui fornecido um método de tratamento de um carcinoma urotelial do trato inferior em um indivíduo que compreende uma fase de indução e uma fase de manutenção, sendo que a fase de indução compreende administrar cerca de 900 mg de gemcitabina ao indivíduo durante 12 semanas, sendo que a fase de manutenção compreende administrar cerca de 225 mg de gemcitabina ao indivíduo aproximadamente a cada 3 meses durante pelo menos um ano, sendo que a gemcitabina é liberada localmente à

bexiga, e sendo que a fase de indução e a fase de manutenção são separadas por um período de descanso de cerca de 2 a 3 meses, sendo que o indivíduo tem um câncer de bexiga cT3. Em algumas modalidades, o período de descanso é de cerca de 3 meses. Em algumas modalidades, o indivíduo é responsivo (como tendo uma resposta completa, resposta parcial e/ou estabilização da doença) à terapia de fase de indução.

[0063] Em algumas modalidades, a fase de indução compreende quatro períodos de liberação (como quatro períodos de liberação consecutivos) e cada período de liberação é de cerca de 3 semanas (como de 18 a 24 dias). Em algumas modalidades, a fase de indução compreende quatro períodos de liberação (como quatro períodos de liberação consecutivos) e cada período de liberação é de cerca de 3 semanas (como de 18 a 24 dias), sendo que cerca de 225 mg de gemcitabina são administrados durante cada período de liberação. Em algumas modalidades, um dispositivo intravesicular compreendendo cerca de 225 mg de gemcitabina é inserido dentro da bexiga a cada 3 semanas durante 12 semanas durante a fase de indução. Em algumas modalidades, o indivíduo tem câncer de bexiga músculo invasivo. Em algumas modalidades, o indivíduo tem câncer de bexiga não músculo invasivo. Em algumas modalidades, o indivíduo é inelegível para ou recusou a quimioterapia à base de cisplatina. Em algumas modalidades, o indivíduo é inapto para, é inelegível ou recusou a cistectomia radical. Em algumas modalidades, o indivíduo tem um câncer de bexiga cT2 ou cT3 (como MIBC cT2 ou cT3). Em algumas modalidades, o indivíduo tem um câncer de bexiga músculo invasivo confinado no órgão (como MIBC não metastático (ou seja, MIBC M0), como MIBC M0 N0). Em algumas modalidades, o indivíduo tem um MIBC M0 cT2 ou cT3 (por exemplo, MIBC N0 M0 cT2 ou cT3). Em algumas modalidades, o período de descanso é de cerca de 3 me-

ses. Em algumas modalidades, o indivíduo é responsivo (como tendo uma resposta completa, resposta parcial e/ou estabilização da doença) à terapia de fase de indução.

[0064] Em algumas modalidades, é aqui fornecido um método de tratamento de um carcinoma urotelial do trato inferior de um indivíduo que compreende uma fase de indução que compreende quatro períodos de liberação (como quatro períodos de liberação consecutivos) e cada período de liberação é de cerca de 3 semanas (como de 18 a 24 dias), um período de descanso e um período de manutenção que compreende 2 ou mais períodos de liberação de gemcitabina separados por cerca de 3 meses, sendo que cada cerca de 225 mg de gemcitabina é administrada durante cada período de liberação. Em algumas modalidades, o indivíduo tem um câncer de bexiga cT2 ou cT3 (como MIBC cT2 ou cT3). Em algumas modalidades, o indivíduo tem um câncer de bexiga músculo invasivo confinado no órgão (como MIBC não metastático (ou seja, MIBC M0), como MIBC M0 N0). Em algumas modalidades, o indivíduo tem um MIBC M0 cT2 ou cT3 (por exemplo, MIBC N0 M0 cT2 ou cT3). Em algumas modalidades, o período de descanso é de cerca de 3 meses. Em algumas modalidades, o indivíduo é responsivo (como tendo uma resposta completa, resposta parcial e/ou estabilização da doença) à terapia de fase de indução.

[0065] Em algumas modalidades, a fase de manutenção é uma fase de tratamento que segue ao menos uma terapia primária. Em algumas modalidades, a terapia primária é uma terapia de indução que compreende a administração de gemcitabina. Em algumas modalidades, a terapia de manutenção compreende dois ou mais períodos de liberação de gemcitabina espaçados por um período de ao menos 1 mês, sendo que os períodos de liberação compreendem administrar cerca de 225 mg de gemcitabina, sendo que a gemcitabina é liberada localmente à bexiga. Em algumas modalidades, os períodos de liberação da fase de manuten-

ção são separados por cerca de 2, cerca de 3, cerca de 4, cerca de 5 ou cerca de 6 meses. Em algumas modalidades, a fase de manutenção compreende dois ou mais períodos de liberação espaçados por um período de cerca de 3 meses, sendo que cada período de liberação compreende administrar cerca de 225 mg de gemcitabina ao indivíduo, sendo que a gemcitabina é liberada localmente à bexiga do indivíduo. Em algumas modalidades, a fase de manutenção compreende colocar um dispositivo de liberação de gemcitabina na bexiga do indivíduo compreendendo 225 mg de gemcitabina aproximadamente a cada 3 meses durante cerca de 1 ano. Em algumas modalidades, os períodos de liberação da fase de manutenção são, cada um, de cerca de 1 semana, cerca de 2 semanas ou cerca de 3 semanas. Em algumas modalidades, os períodos de liberação da fase de manutenção são, cada um, de cerca de 3 semanas (como de 18 a 24 dias). Em algumas modalidades, o indivíduo tem câncer de bexiga músculo invasivo. Em algumas modalidades, o indivíduo tem câncer de bexiga não músculo invasivo. Em algumas modalidades, o indivíduo é inelegível para ou se recusou à quimioterapia à base de cisplatina. Em algumas modalidades, o indivíduo é inapto para, é inelegível para ou se recusou a uma cistectomia radical. Em algumas modalidades, o período de descanso é de cerca de 3 meses. Em algumas modalidades, o indivíduo é responsivo (como tendo uma resposta completa, resposta parcial e/ou estabilização da doença) a pelo menos uma terapia primária.

Populações de pacientes

[0066] Os métodos aqui fornecidos são úteis para o tratamento de uma faixa de indivíduos que apresentam carcinomas uroteliais. Por exemplo, em algumas modalidades, o carcinoma urotelial é um câncer de bexiga. Em algumas modalidades, o câncer de bexiga é câncer de bexiga localmente avançado. Em algumas modalidades, o câncer de bexiga é câncer de bexiga metastático. Em algumas modalidades, o

câncer e bexiga é câncer de bexiga músculo invasivo. Em algumas modalidades, o câncer de bexiga é câncer de bexiga não músculo invasivo. Em algumas modalidades, o câncer de bexiga é carcinoma local. Em algumas modalidades, o câncer de bexiga é câncer refratário ao BCG (Bacillus Calmette-Guerin). Em algumas modalidades, o câncer de bexiga é câncer de bexiga papilar. Em algumas modalidades, o câncer de bexiga é de grau 1/3, 2/3 ou 3/3. Em algumas modalidades, o câncer de bexiga é câncer de bexiga de estágio I, estágio II, estágio III ou estágio IV. Em algumas modalidades, o câncer de bexiga é carcinoma urotelial papilar invasivo de alto grau. Em algumas modalidades, o câncer de bexiga é carcinoma urotelial não invasivo de alto grau. Em algumas modalidades, o câncer de bexiga é carcinoma urotelial papilar invasivo multifocal de alto grau. Em algumas modalidades, o câncer de bexiga é cT2 ou cT3. Em algumas modalidades, a bexiga é cT2 com carcinoma no local.

[0067] Em algumas modalidades, é aqui fornecido um método de tratamento de cânceres de bexiga (por exemplo, MIBC) em um indivíduo que não é elegível para terapia neoadjuvante à base de cisplatina compreendendo a administração de gemcitabina localmente à bexiga. Em algumas modalidades, é aqui fornecido um método de tratamento de cânceres de bexiga (por exemplo, MIBC) em um indivíduo que recusou a terapia neoadjuvante à base de cisplatina compreendendo a administração de gemcitabina localmente à bexiga. Em algumas modalidades, é aqui fornecido um método de tratamento de cânceres de bexiga, (por exemplo, MIBC) em um indivíduo que tem a doença cT2 e ausência de características de alto risco, como invasão linfovascular (LVI), hidronefrose e carcinoma concomitante no local (CIS) que compreendem a administração da gemcitabina localmente à bexiga. Em algumas modalidades, é aqui fornecido um método de tratamento de cânceres de bexiga (por exemplo, MIBC) em um indivíduo que irá receber cistec-

tomia radical, mas que é inelegível para terapia neoadjuvante à base de cisplatina compreendendo administrar gemcitabina localmente à bexiga. Em algumas dessas modalidades, o indivíduo tem câncer cT2. Em algumas modalidades, o indivíduo tem um câncer de bexiga músculo invasivo confinado no órgão (como MIBC não metastático (ou seja, MIBC M0), como MIBC M0 N0). Em algumas modalidades, o indivíduo tem MIBC M0 N0 cT2.

[0068] Em algumas modalidades, um indivíduo é inelegível para a terapia à base de cisplatina com base em comorbidades, incluindo status de desempenho insatisfatório, função renal insatisfatória, perda auditiva, neuropatia periférica e doença cardíaca. Em algumas modalidades, um indivíduo é inelegível para a terapia à base de cisplatina com base na ausência de uma ou mais características de alto risco, como invasão linfovascular (LVI), hidronefrose e carcinoma concomitante no local (CIS).

[0069] Consequentemente, em algumas modalidades, é aqui fornecido um método de tratamento de um indivíduo que é inelegível à terapia à base de cisplatina compreendendo administrar gemcitabina ao indivíduo aproximadamente a cada 3 meses, sendo que a gemcitabina é liberada localmente à bexiga do indivíduo durante pelo menos 1 semana. Em algumas modalidades, cerca de 225 mg de gemcitabina são administrados aproximadamente a cada 3 meses durante cerca de 1 ano, cerca de 2 anos, cerca de 4 anos ou durante todo o tempo de vida do paciente. Em algumas modalidades, a gemcitabina é liberada de maneira contínua durante cerca de 1 semana, cerca de 2 semanas ou cerca de 3 semanas durante os períodos de liberação.

[0070] Em algumas dessas modalidades, o método compreende administrar cerca de 225 mg de gemcitabina a um indivíduo durante 3 semanas aproximadamente a cada 3 meses durante cerca de 2 anos. Em algumas dessas modalidades, o método compreende administrar

cerca de 225 mg de gemcitabina a um indivíduo durante 3 semanas aproximadamente a cada 3 meses durante cerca de 3 anos. Em algumas dessas modalidades, o método compreende administrar cerca de 225 mg de gemcitabina a um indivíduo durante 3 semanas aproximadamente a cada 3 meses durante todo o tempo de vida do indivíduo. Em algumas modalidades o método compreende uma fase de indução de 12 semanas seguida por uma fase de manutenção.

[0071] Até o momento, a terapia neoadjuvante seguida pela cistectomia radical, ou remoção da bexiga tem sido a terapia padrão para o tratamento do câncer de bexiga músculo invasivo. Os indivíduos que são inaptos para a cistectomia radical são submetidos a ressecção transuretral paliativa dos tumores de bexiga (TURBT) para tentar limitar o avanço local da doença não tratada e subtratada. Tais tratamentos podem controlar temporariamente os sintomas locais de hematúria, dor e urgência, mas não são empregados com intenção curativa. Portanto, em um aspecto, a presente invenção fornece um método de tratamento de cânceres de bexiga, (por exemplo, MIBC) em um indivíduo que é inapto ou inelegível para uma cistectomia pela administração de gemcitabina localmente à bexiga.

[0072] Em algumas modalidades, é aqui fornecido um método de tratamento de cânceres de bexiga (por exemplo, MIBC) do trato inferior em um indivíduo que é inapto para a cistectomia, que compreende liberar gemcitabina localmente à bexiga. Em algumas modalidades, é aqui fornecido um método de tratamento de cânceres de bexiga (por exemplo, MIBC) em um indivíduo que é inelegível para a cistectomia, que compreende liberar gemcitabina localmente à bexiga. Em algumas modalidades, é aqui fornecido um método de tratamento de cânceres de bexiga (por exemplo, MIBC) em um indivíduo que está frágil, que compreende liberar gemcitabina localmente à bexiga. Em algumas modalidades, é aqui fornecido um método de tratamento de cânceres

de bexiga (por exemplo, MIBC) em um indivíduo que não pode tolerar a cistectomia radical, que compreende liberar gemcitabina localmente à bexiga. Em algumas modalidades, é aqui fornecido um método de tratamento de cânceres de bexiga (por exemplo, MIBC) em um indivíduo sem remover a bexiga do indivíduo, que compreende liberar gemcitabina localmente à bexiga. Em algumas modalidades, é aqui fornecido um método de tratamento de cânceres de bexiga (por exemplo, MIBC) em um indivíduo, sendo que o indivíduo é inapto ou inelegível para uma cistectomia, que compreende liberar gemcitabina localmente à bexiga. Em algumas modalidades, é aqui fornecido um método de tratamento de cânceres de bexiga (por exemplo, MIBC) em um indivíduo, sendo que o câncer de bexiga é câncer de bexiga metastático. Em algumas modalidades, é aqui fornecido um método de tratamento de cânceres de bexiga (por exemplo, MIBC) em um indivíduo, sendo que o indivíduo tem a doença cT2-cT3 (como a doença M0 cT2-cT3), que compreende liberar gemcitabina localmente à bexiga.

[0073] Em algumas modalidades, é aqui fornecido um método de tratamento de câncer de bexiga músculo invasivo em um indivíduo que é inapto ou inelegível para a cistectomia, que compreende liberar gemcitabina localmente à bexiga do indivíduo durante pelo menos 1 semana a cada três meses. Em algumas dessas modalidades, a gemcitabina pode ser liberada de modo contínuo para a bexiga cronicamente, ou durante todo o tempo de vida do indivíduo para melhorar a qualidade de vida do indivíduo. Em algumas modalidades, cerca de 225 mg de gemcitabina são administrados aproximadamente a cada 3 meses durante cerca de 1 ano, cerca de 2 anos, cerca de 4 anos ou durante todo o tempo de vida do paciente. Em algumas modalidades, a gemcitabina é liberada de maneira contínua durante cerca de 1 semana, cerca de 2 semanas ou cerca de 3 semanas durante os períodos de liberação.

[0074] Em algumas modalidades, o indivíduo é inelegível para ou se recusou à quimioterapia à base de cisplatina. Em algumas modalidades, o indivíduo é inapto para, inelegível para ou recusou uma cistectomia radical.

[0075] Em algumas modalidades, o indivíduo é inelegível para a cistectomia radical de acordo com as diretrizes da National Comprehensive Cancer Network (NCCN). Por exemplo, o indivíduo pode ser inapto para a terapia curativa devido a fragilidade. Antes dos presentes métodos, tais indivíduos tipicamente recebiam radiação paliativa sem quimioterapia (3,5 Gy/fração - 10 tratamentos; Ou 7Gy/fração - 7 tratamentos; TURBT; ou nenhum tratamento). Em algumas modalidades, o indivíduo é inapto para a quimioterapia à base de platina. Em algumas modalidades, a quimioterapia antes da radioterapia não é recomendada para o indivíduo. Em algumas modalidades, o indivíduo não recebe terapia curativa ou quimioterapia sistêmica. Em algumas modalidades, o indivíduo tem a doença cT2-cT3 (como a doença M0 cT2-cT3).

[0076] Em algumas modalidades, o indivíduo não pode tolerar a cistectomia radical com base nas diretrizes da Sociedade Americana de Anestesiologistas (ASA). Por exemplo, o indivíduo que não pode tolerar a cistectomia radial pode ser considerado medicamente inapto para cirurgia que requer anestesia geral ou epidural.

[0077] Em outras modalidades, o indivíduo pode não ter infraestrutura de cuidados pós-operatórios operativa ou pessoal, conforme determinado pela avaliação geriátrica abrangente apresentada pela Sociedade Americana de Anestesiologistas. Ao abrigo destas diretivas, um indivíduo é considerado frágil se ele ou ela apresenta atividades anormais independentes da vida diária, desnutrição grave, disfunção cognitiva ou graus 3-4 na escala de pontuação geriátrica de classificação de doença cumulativa (CISR-G).

[0078] Os métodos da presente invenção também fornecem benefícios de tratamento importantes e significativos em comparação com regimes terapêuticos padrão que exigem a remoção da bexiga. A presente invenção também tem a vantagem de ser útil como um protocolo poupador da bexiga para os indivíduos que são elegíveis para a cistectomia, mas que escolhem não se submeter à cistectomia. Os presentes métodos resultam em uma importante melhoria da qualidade de vida dos indivíduos, que podem ser capazes de reter a sua bexiga após ter câncer de bexiga, em comparação com os tratamentos atualmente disponíveis. Consequentemente, em algumas modalidades, é fornecido na presente invenção um método poupador da bexiga para tratar cânceres de bexiga (por exemplo, MIBC) em um indivíduo que compreende liberar gemcitabina localmente à bexiga. Em algumas modalidades, é aqui fornecido um método de tratamento de cânceres de bexiga (por exemplo, MIBC) sem remover a bexiga do indivíduo, que compreende liberar gemcitabina localmente à bexiga. Também é aqui fornecido um método de tratamento de cânceres de bexiga (por exemplo, MIBC) em um indivíduo que, de outro modo, se submeteria à cistectomia, que compreende liberar gemcitabina localmente à Bexiga. Em algumas modalidades, é fornecido um método de tratamento de cânceres de bexiga (por exemplo, MIBC) em um indivíduo que é elegível para, mas que opta por não receber uma cistectomia, que compreende liberar gemcitabina localmente à bexiga. Em algumas modalidades, é aqui fornecido um método de preservação da bexiga, como uma alternativa à cistectomia radical, que compreende liberar gemcitabina localmente à bexiga. Em algumas modalidades, é aqui fornecido um método de tratamento de cânceres de bexiga (por exemplo, MIBC) em um indivíduo que prefere não se submeter à cistectomia, que compreende liberar gemcitabina localmente à bexiga. Em algumas modalidades, é aqui fornecido um método de preservação da bexiga em um in-

divíduo, que compreende liberar gemcitabina localmente à bexiga. Em algumas modalidades, é aqui fornecido um método de tratamento de cânceres de bexiga (por exemplo, MIBC) em um indivíduo sem remover a bexiga, que compreende liberar gemcitabina localmente à bexiga. Em algumas modalidades, é aqui fornecido um método de tratamento de um carcinoma urotelial CT2 em um indivíduo que, de outro modo, receberia uma cistectomia, que compreende liberar gemcitabina localmente à bexiga do indivíduo.

[0079] Em algumas modalidades, os presentes métodos são especialmente adequados para o tratamento de indivíduos com CT2 que tipicamente receberiam uma ressecção radical seguida por terapia neoadjuvante. Os presentes métodos resultam no controle local/regional (locorregional) da doença, incluindo nós, e dessa forma, podem ser usados para o tratamento de longo prazo nesta população poupadora de bexiga. Os presentes métodos também resultam em ausência de recorrência invasiva, boa função renal de longo prazo e baixas taxas de cistectomia de salvamento, todos eles sendo de grande importância na população de indivíduos idosos relativamente frágil com câncer de bexiga, com idade média de 70 anos.

[0080] Em algumas modalidades, os presentes métodos são aplicáveis a indivíduos que têm um histórico de hematúria (como hematúria crônica, hematúria macroscópica, hematúria macroscópica recorrente ou hematúria recorrente. Os presentes métodos reduzem e/ou controlam os sintomas de hematúria, por cerca de 200 dias.

[0081] Em algumas modalidades, o indivíduo tem câncer de bexiga músculo invasivo (MIBC). Em algumas modalidades, o indivíduo tem câncer de bexiga não músculo invasivo (NMIBC).

[0082] Em algumas modalidades, o indivíduo tem câncer de bexiga (por exemplo, MIBC) não metastático (M0). Em algumas modalidades, o indivíduo tem câncer de bexiga N0 (por exemplo, MIBC). Em

algumas modalidades, o indivíduo tem câncer de bexiga N1, N2 ou N3 (por exemplo, MIBC). Em algumas modalidades, o indivíduo tem tumor na bexiga cT2 ou tumor na bexiga cT3 (por exemplo, MIBC). Em algumas modalidades, o indivíduo tem câncer de bexiga (por exemplo, MIBC) Ta, Tis, T1, T2 (por exemplo, T2a e/ou T2b), T3 (por exemplo, T3a e/ou T3b) ou T4 (por exemplo, T4a e/ou T4b). Em algumas modalidades, o indivíduo tem N0 e câncer de bexiga M0 (por exemplo, MIBC). Em algumas modalidades, o indivíduo tem MIBC cT2, N0, M0. Em algumas modalidades, o indivíduo tem MIBC cT3, N0, M0.

[0083] Em algumas modalidades, o indivíduo tem pelo menos cerca de 60, 65, 70, 75, 80, 85 ou 90 anos de idade. Em algumas modalidades, o indivíduo tem um sistema imune comprometido.

[0084] Em algumas modalidades, o indivíduo é o ser humano.

II. Dispositivos intravesiculares (intravesicais)

Formato do dispositivo

[0085] Em algumas modalidades, os métodos aqui fornecidos compreendem administrar gemcitabina usando um dispositivo intravesicular (intravesical). Em algumas modalidades, o dispositivo intravesicular (intravesical) compreende um formato de implantação e um formato de retenção. Por exemplo, o dispositivo pode ser elasticamente deformável entre um formato relativamente esticado ou desenrolado adequado para inserção através de um lúmen (por exemplo, a uretra) dentro da bexiga do indivíduo (o formato de implantação) e um formato de retenção adequado para reter o dispositivo no interior da bexiga. Para os propósitos desta revelação, termos como "formato relativamente expandido", "formato de perfil relativamente mais alto" ou "formato de retenção" geralmente denotam qualquer formato adequado para reter o dispositivo no local de implantação destinado, incluindo, mas sem se limitar, a um formato de pretzel ou outro formato em espiral (por exemplo, compreendendo espirais biovais ou sobrepostas) que

seja adequado para reter o dispositivo no interior da bexiga. O formato de retenção permite evitar que o dispositivo seja arrastado na urina e excretado quando o indivíduo urina. De modo similar, termos como "formato de perfil relativamente mais baixo" ou "formato de implantação" geralmente denotam qualquer formato adequado para implantar o dispositivo de liberação de fármaco no corpo, por exemplo, na bexiga, incluindo, mas sem se limitar, a incluir um formato linear ou alongado que é adequado para implantar o dispositivo através do canal de trabalho do cateter, cistoscópio ou outro instrumento de implantação posicionado na uretra. Nas modalidades, o dispositivo de liberação de fármaco pode naturalmente assumir o formato relativamente expandido e pode ser deformado, manualmente ou com o auxílio de um aparelho externo, na forma de perfil relativamente mais baixo para inserção no corpo. Por exemplo, o aparelho externo pode ser um inseridor configurado para inserção transuretral. Uma vez implantado, o dispositivo intravesicular (intravesical) pode retornar espontaneamente ou naturalmente até o formato inicial relativamente expandido para retenção no corpo. Em algumas modalidades, o dispositivo se comporta como uma mola, se deformando em resposta a uma carga de compressão (por exemplo, deformando o dispositivo em um formato de implantação), porém retornando espontaneamente para um formato de retenção após a carga ser removida.

[0086] Em algumas modalidades, a funcionalidade de alteração de formato do dispositivo intravesicular (intravesical) descrito no parágrafo anterior pode ser fornecida incluindo uma estrutura de retenção de formato (ou seja, uma "estrutura de retenção") no dispositivo, como aquelas reveladas nas publicações dos pedidos de patente identificadas acima e aqui incorporadas a título de referência. Em algumas modalidades, o dispositivo pode incluir um lúmen da estrutura de retenção no qual a estrutura de retenção, que pode ser um fio elástico, como por exemplo, uma liga

superelástica, como o nitinol, é presa. A estrutura de retenção pode ser configurada para retornar espontaneamente até um formato de retenção, como um formato de "pretzel" ou outro formato em espiral, como aqueles apresentados nos pedidos anteriormente incorporados. Em particular, a estrutura de retenção pode reter o dispositivo no corpo, como na bexiga. O formato de retenção permite evitar que o dispositivo seja arrastado na urina e excretado quando o indivíduo urina. Por exemplo, a estrutura de retenção pode ter um limite elástico e módulo que permite que o dispositivo seja introduzido no corpo em um formato de perfil relativamente mais baixo, permite que o dispositivo retorne para o formato relativamente expandido uma vez dentro do corpo, e impede o dispositivo de assumir o formato de perfil relativamente mais baixo no corpo em resposta às forças esperadas, como as forças hidrodinâmicas associadas à contração do músculo detrusor e urinação. Dessa forma, o dispositivo pode ser retido na bexiga do indivíduo uma vez implantado, e limitar ou impedir a expulsão acidental.

[0087] Em algumas outras modalidades, a funcionalidade de alteração de formato do dispositivo intravesicular (intravesical) pode ser fornecida pela formação do compartimento do dispositivo ao menos em parte de um polímero elástico com forma termicamente moldada.

[0088] O material usado para formar o corpo do dispositivo (ou seja, o compartimento), pelo menos em parte, pode ser elástico ou flexível para permitir mover o dispositivo entre os formatos de implantação e de retenção. Quando o dispositivo está no formato de retenção, a porção da estrutura de retenção pode tender a se situar dentro da porção de reservatório do fármaco, conforme mostrado, embora a porção da estrutura de retenção pode ser posicionada dentro, fora, acima ou abaixo da porção de reservatório do fármaco, em outros casos. O material usado para formar o corpo do dispositivo pode ser permeável à água, de modo que o fluido solubilizante (por exemplo,

urina) possa entrar na porção de reservatório do fármaco para solubilizar as formas não líquidas da gemcitabina, do agente imunomodulador, do agente terapêutico adicional, do agente funcional ou de uma combinação dos mesmos contida no reservatório de fármaco, após o dispositivo ser implantado dentro da bexiga. Por exemplo, silicone ou outro material elastomérico biocompatível pode ser usado. Em outras modalidades, o corpo do dispositivo pode ser formado, ao menos em parte, por um material impermeável à água.

[0089] Em algumas modalidades, o corpo do dispositivo é feito de um material polimérico elástico e biocompatível. O material pode ser não reabsorvível ou reabsorvível. Materiais exemplificadores não reabsorvíveis incluem polímeros sintéticos selecionados dentre poli(éteres), poli(acrilatos), poli(metacrilatos), poli(vinilpirrolidonas), poli(acetatos de vinila), poli(uretanos), celuloses, acetatos de celulose, poli(siloxanos), poli(etileno), poli(tetrafluoroetileno) e outros polímeros fluorados, e poli(siloxanos). Materiais reabsorvíveis exemplificadores, especificamente polímeros biodegradáveis ou bioerodíveis, incluem polímeros sintéticos selecionados dentre poli(amidas), poli(ésteres), poli(amidas de éster), poli(anidridos), poli(ortoésteres), polifosfazenos, pseudo poli(aminoácidos), poli(sebacato de glicerol), poli(ácidos láticos), poli(ácidos glicólicos), poli(ácidos láticos-co-glicólicos), poli(caprolactonas), derivados de poli(caprolactona) (PC), poli(amidas de éster) à base de aminoálcool (PEA) e poli(citrato de octanodiol) (POC), e outros elastômeros bioreabsorvíveis curáveis. Polímeros à base de PC podem exigir agentes de reticulação adicionais como di-isocianato de lisina ou 2,2-bis(e-caprolacton-4-il)propano para obter propriedades elastoméricas. Copolímeros, misturas e combinações dos materiais acima também podem ser utilizados.

[0090] Em algumas modalidades, o corpo do dispositivo compreende silicone, poliuretano termoplástico, acetato de etil vinila (EVA) ou

uma combinação dos mesmos. Em algumas modalidades, o corpo do dispositivo compreende dois materiais termoplásticos diferentes, sendo um dos quais um poliuretano termoplástico hidrofílico e permeável ao fármaco, sendo o outro impermeável ao fármaco. O material impermeável ao fármaco pode ser selecionado do grupo que consiste em poliuretano hidrofílico, poliésteres hidrofílicos e poliamidas hidrofílicas. O corpo do dispositivo pode compreender um tubo anular formado por um processo de extrusão ou coextrusão, usando um ou mais desses materiais, tal como é descrito na Publicação US 2016/0310715.

Núcleo do fármaco

[0091] Em modalidades nas quais o antimetabólito é liberado de um dispositivo de liberação de fármaco intravesical (intravesicular), o fármaco pode ser alojado no dispositivo sob várias formas, o que pode depender do mecanismo específico pelo qual o dispositivo libera controlavelmente o fármaco no fluido (por exemplo, urina) na bexiga. Em algumas modalidades, o fármaco é fornecido em uma forma sólida, semissólida ou em outra forma não líquida, o que pode vantajosamente facilitar o armazenamento estável do fármaco antes do dispositivo ser usado e pode vantajosamente permitir que a carga útil de fármaco do dispositivo seja armazenada em volume menor do que seria possível se o fármaco estivesse alojado sob a forma de uma solução líquida. Em uma modalidade, a forma não líquida é selecionada dentre comprimidos, grânulos, pós, semissólidos (por exemplo, uma pomada, creme, pasta ou gel), cápsulas e combinações dos mesmos. Em uma modalidade, o medicamento está sob a forma de uma pluralidade de comprimidos, como os minicomprimidos descritos na patente US n° 8.343.516.

[0092] Por exemplo, o antimetabólito pode assumir tais formas como suspensões, soluções ou emulsões ou em veículos oleosos ou aquosos, e pode conter agentes de formulação como agentes de

suspensão, estabilizantes e/ou dispersantes. Alternativamente, os ingredientes ativos podem estar sob a forma de pó, obtido pelo isolamento asséptico de sólidos estéreis ou por liofilização da solução, para constituição com um veículo adequado, por exemplo, água estéril isenta de pirogênio, antes do uso.

[0093] Em uma modalidade, a gemcitabina é formulada com um ou mais excipientes que incluem um agente acentuador de viscosidade para controlar a liberação da gemcitabina solubilizada a partir de uma abertura de liberação no compartimento do dispositivo. Em outra modalidade, o reservatório do dispositivo inclui tanto a gemcitabina como um agente acentuador de viscosidade, mas eles não são coformulados e, em vez disso, são liberados em regiões distintas no interior do reservatório, por exemplo, como comprimidos separados. Agentes acentuadores de viscosidade adequados, incluindo, mas não se limitando, ao óxido de polietileno (PEO), são conhecidos nas técnicas farmacêuticas. Em algumas variações da modalidade, o agente acentuador de viscosidade pode ser fornecido, por exemplo, formulado, com ureia ou outro agente osmótico.

[0094] Em uma modalidade, a gemcitabina é administrada ao indivíduo com um agente acentuador de solubilidade. Em uma modalidade, o agente acentuador de solubilidade é a ureia. Em uma modalidade, a ureia é fornecida em um comprimido ou em outra forma sólida e carregada com a gemcitabina no reservatório de fármaco de um dispositivo de liberação de fármaco intravesicular (intravesical). A ureia também pode funcionar, dependendo do dispositivo, como um agente osmótico para facilitar a geração de uma pressão osmótica em um reservatório de fármaco. Em uma modalidade particular, a gemcitabina e o agente osmótico são configurados como comprimidos separados (ou outras formas sólidas) colocados em regiões diferentes do reservatório de fármaco, conforme é descrito no documento PCT WO 2015/026813

(Lee et al.), que é incorporado a título de referência na presente invenção.

[0095] Em algumas modalidades o dispositivo pode compreender um lúmen de reservatório de fármaco. Em algumas dessas modalidades, cada lúmen de reservatório de fármaco pode reter um ou vários comprimidos de fármaco ou outras unidades de medicamento sólidas. Em uma modalidade, o dispositivo contém de cerca de 10 a 100 comprimidos de fármaco cilíndricos, como minicomprimidos, dentre vários lúmens de reservatório de fárrmaco distintos. Em certas modalidades, cada um dos minicomprimidos pode ter um diâmetro de cerca de 1,0 a cerca de 3,3 mm, como de cerca de 1,5 a cerca de 3,1 mm, e um comprimento de cerca de 1,5 a cerca de 4,7 mm, como de cerca de 2.0 a cerca de 4,5 mm.

Compartimento do fármaco

[0096] A liberação de gemcitabina a partir dos dispositivos intravesiculares (intravesicais) aqui descritos pode ser acionada e controlada por diferentes mecanismos de ação. Em várias modalidades, o fármaco pode ser liberado do dispositivo de liberação de fármaco intravesicular (intravesical) por difusão através de uma parede do compartimento do fármaco, por difusão através de uma ou mais aberturas definidas em uma parede do compartimento do fármaco, por pressão osmótica através de uma abertura no compartimento do fármaco, por pressão osmótica através de um ou mais microcanais transitoriamente formados, pela erosão de uma formulação de fármaco em contato com a urina na bexiga ou por uma combinação dos mesmos. Em algumas modalidades, a liberação do fármaco é controlada por difusão do fármaco através de um polímero ou componente de matriz permeável a fármaco definindo parte do compartimento do dispositivo. Em uma modalidade, o dispositivo inclui um componente de polímero permeável a fármaco.

[0097] O tamanho do compartimento, inclusive a espessura da parede, pode ser selecionado com base no volume da(s) formulação(ões) de fármaco (e do agente funcional, se houver) a serem contidos, na taxa desejada de liberação do fármaco a partir do corpo do dispositivo/compartimento, no local intencionado da implantação do dispositivo dentro do corpo, na integridade mecânica desejada para o dispositivo, na taxa de liberação desejada ou permeabilidade à água e urina, no tempo de indução desejado antes do início da liberação inicial e no método ou via de inserção desejado no corpo, entre outros. Em modalidades nas quais o compartimento é um tubo, a espessura da parede do tubo pode ser determinada com base nas propriedades mecânicas e na permeabilidade à água do material do tubo, uma vez que uma parede de tubo que seja muito fina pode não ter integridade mecânica suficiente, enquanto uma parede de tubo que seja muito espessa pode experimentar um tempo de indução indesejavelmente longo para a liberação inicial do fármaco a partir do dispositivo e/ou pode não ter flexibilidade suficiente para permitir a liberação através de uma uretra ou de outro lúmen estreito do corpo.

[0098] Em algumas modalidades, o compartimento pode ser um tubo anular alongado que tem um diâmetro interno de cerca de 2 mm a cerca de 5 mm. O fármaco e o agente funcional, se houver, podem ser comprimidos sólidos com um diâmetro substancialmente igual ao diâmetro interno do tubo anular alongado. Em algumas modalidades, o compartimento abriga uma ou mais primeiras unidades de fármaco que compreende um fármaco e uma ou mais segundas unidades de fármaco que compreende(m) um agente funcional que facilita a liberação do fármaco. Um ou mais dentre as primeiras unidades de comprimidos pode preencher um comprimento de cerca de 1 cm a cerca de 3 cm do lúmen do tubo, e um ou mais dentre as segundas unidades de comprimidos pode preencher um comprimento de cerca de 10 cm a

cerca de 15 cm do lúmen do tubo. Em uma modalidade, a razão entre o volume da(s) primeira(s) unidade(s) e o volume da(s) segunda(s) unidade(s) é de cerca de 0,05 a cerca de 0,5. Outros comprimentos e razões da carga útil do comprimido são previstos.

[0099] Em algumas modalidades, o compartimento pode ser um tubo anular alongado que tem uma espessura de parede de 0,1 a 0,4 mm, como uma espessura de parede de 0,2 mm. O material da carcaça pode compreender um ou mais elastômeros biocompatíveis. O material do compartimento pode ser selecionado de modo que o compartimento tenha uma dureza medida por durômetro de 25A a 80A, como 25A, 50A, 65A, 70A ou 80A.

[00100] Em várias modalidades, o dispositivo intravesicular (intravesical) pode liberar o fármaco de maneira contínua ou intermitente para alcançar uma concentração do fármaco na bexiga que produz uma sustentada concentração terapeuticamente eficaz sustentada do fármaco na urina na bexiga, conforme é descrito nos métodos aqui fornecidos. Por exemplo, ao longo de um período de 1 hora a 1 mês, como por exemplo, de 2 horas a 2 semanas, de 6 horas a 1 semana, de 24 horas a 72 horas etc. Em certas modalidades, o dispositivo intravesicular (intravesical) pode liberar a gemcitabina em uma quantidade de 1 mg/dia a 1.000 mg/dia, como por exemplo, de 20 mg/dia a 300 mg/dia, ou de 25 mg/dia a 300 mg/dia. Em certas modalidades, estas taxas de liberação são fornecidas ao longo de um período de tratamento conforme é descrito na presente invenção. Em certas modalidades, estas taxas de liberação são fornecidas ao longo de um período de tratamento de 14 dias a 21 dias.

Sistemas osmóticos e de difusão

[00101] Após a implantação in vivo, o dispositivo libera o fármaco. A liberação pode ocorrer, conforme descrito acima, devido a um gradiente de pressão osmótica entre o interior e o exterior do dispositivo, com

o fármaco passando através de um ou mais orifícios ou passando pelos poros no dispositivo sob a força da pressão osmótica. A liberação também pode ocorrer por difusão, por meio do que o fármaco passa através de um ou mais orifícios ou poros passantes no dispositivo e/ou através de uma parede permeável a fármaco do dispositivo, devido a um gradiente de concentração de fármaco entre o interior e o exterior do dispositivo. Combinações desses modos de liberação dentro de um único dispositivo são possíveis e, em algumas modalidades, são preferenciais para obter um perfil de liberação de fármaco de modo geral não facilmente alcançável a partir de qualquer um dos modos individuais.

[00102] Em algumas modalidades em que o dispositivo compreende um fármaco em uma forma sólida, a eluição do fármaco a partir do dispositivo ocorre após a dissolução do fármaco dentro do dispositivo. O fluido corpóreo entra no dispositivo, entra em contato com o fármaco e o solubiliza, e depois disso, o fármaco dissolvido se difunde a partir do dispositivo ou flui do dispositivo sob pressão osmótica ou por difusão. Por exemplo, o fármaco pode ser solubilizado mediante o contato com a urina em casos em que o dispositivo é implantado na bexiga. Em certas modalidades, uma porção da parede permeável à água do compartimento é permeável ao fármaco em solução aquosa, de modo que o fármaco solubilizado seja liberado através da porção da parede, também chamada no presente documento de "difusão transparede". Depois que o dispositivo é implantado, a água ou urina permeia através da Parede, entra no reservatório e solubiliza o agente funcional e/ou o fármaco. O fármaco então se difunde diretamente através da parede a uma taxa controlada, devido a um gradiente de concentração de fármaco entre o interior e o exterior do dispositivo. Por exemplo, o compartimento e/ou quaisquer porções da parede permeáveis à água ou ao fármaco pode ser silicone, um poliuretano termoplástico, etileno-

coacetato de vinila (EVA) ou uma combinação dos mesmos.

[00103] Em algumas modalidades, o dispositivo intravesicular (intravesical) pode conter uma concentração unitária de cerca de 225 mg de gemcitabina. Em algumas dessas modalidades, o dispositivo pode ser configurado para liberar cerca de 100 a cerca de 225 mg (por exemplo, cerca de 140 mg, cerca de 160 mg, cerca de 180 mg, cerca de 200 mg ou cerca de 220 mg) de gemcitabina ao indivíduo ao longo de um período de 3 semanas.

[00104] Em uma modalidade particular, o dispositivo de liberação de fármaco pode incluir um sistema de permeação conforme descrito no documento WO2014/145638 e na Publicação US 2016/0310715 que são ambas aqui incorporadas a título de referência em suas totalidades. Em algumas modalidades, o dispositivo de liberação de fármaco inclui um compartimento que tem um lúmen de reservatório de fármaco fechado delimitado por uma primeira estrutura de parede e uma segunda estrutura de parede hidrofílica; e uma formulação de fármaco compreendendo gemcitabina contida no lúmen do reservatório de fármaco, sendo que a primeira estrutura de parede é permeável ou impermeável a água e impermeável ao fármaco, e a segunda estrutura de parede é permeável à gemcitabina.

[00105] Em algumas modalidades, o compartimento do dispositivo tem paredes que delimitam e definem o reservatório do fármaco do dispositivo que são produzidas a partir de um primeiro material que serve como uma primeira estrutura de parede e um segundo material que serve como a segunda estrutura de parede, de modo que a liberação de fármaco ocorre essencialmente apenas através do segundo material. Em uma modalidade, o dispositivo não inclui uma abertura; a liberação do fármaco ocorre apenas por difusão através da segunda estrutura de parede. Para uso na presente invenção, os termos " impermeável ao fármaco" e "impermeável a água" se referem à estrutura da parede sendo

substancialmente impermeável ao fármaco ou à água, de modo que essencialmente nenhum fármaco ou água é liberado através da estrutura de parede durante o período de liberação terapêutica. Para uso na bexiga, é desejável que o dispositivo seja maleável (ou seja, facilmente flexionado, macio ao toque) durante a contração do músculo detrusor, para evitar ou mitigar irritação e desconforto para o paciente. Dessa forma, a dureza medida por durômetro do primeiro e do segundo materiais de construção são uma questão de design, e a razão de um material de elevada dureza medida por durômetro pode ser limitada na construção de um compartimento de dispositivo de um dado tamanho ao mesmo tempo em que é mantido adequadamente maleável na bexiga. Por exemplo, o poliuretano termoplástico Tecophilic™ (Lubrizol Corp.) pode ter uma dureza Shore maior que 70A, como de 80A a 65D para, enquanto a tubulação de silicone pode ter uma dureza Shore de 50A a 70A. Consequentemente, pode ser vantajoso utilizar a combinação desses dois materiais poliméricos diferentes, ao invés de fazer o dispositivo totalmente do segundo material permeável a fármaco hidrofílico.

[00106] A disposição da primeira e da segunda estruturas de parede podem assumir uma variedade de formas. Em certas modalidades, a primeira estrutura de parede é um tubo cilíndrico e a segunda estrutura de parede é uma parede de extremidade disposta ao menos em uma extremidade do tubo cilíndrico, ou a primeira estrutura de parede e a segunda estrutura de parede são adjacentes uma à outra e, juntas, formam um tubo cilíndrico. Ou seja, a liberação do fármaco é controlada pela difusão do fármaco através de um componente permeável a fármaco que define uma porção do compartimento fechado do dispositivo. A estrutura de parede permeável ao fármaco pode ser situada, dimensionada e ter propriedades materiais para fornecer a taxa desejada de difusão controlada de fármaco a partir do dispositivo. Em uma modalidade, a parede permeável a fármaco pode incluir um disco estabilizado no lúmen de um

tubo em ou perto de uma extremidade do tubo, opcionalmente imprensada entre uma arruela interna e uma arruela externa. Em outra modalidade, a parede permeável a fármaco é parte de uma parede lateral de um compartimento tubular, ou parte de um tampão de extremidade localizado na extremidade de um compartimento tubular.

[00107] O comprimento e a largura, por exemplo, a porção de parede formada do material permeável à água, são selecionados para fornecer uma taxa desejada de fluxo de água para o interior do reservatório definida pelo compartimento do dispositivo. Em uma modalidade, a largura da porção de parede permeável à água pode ser quantificada pelo ângulo de arco que define a parede, quando visto na normal transversal ao eixo geométrico luminal. A(s) região(ões) permeável(is) à água do compartimento do dispositivo pode(m) ser controlada(s) para fornecer uma área selecionada e, dessa forma, a taxa para o embebimento de água osmótica e, ainda assim, manter vantajosamente as dimensões e elasticidade gerais adequadas do dispositivo, formado por elastômeros biocompatíveis adequados. Vantajosamente, pela formação do compartimento do dispositivo por meio de um processo de coextrusão, as variações estruturais da(s) região(ões) permeável(is) podem ser criadas com equipamentos de coextrusão convencionais mediante a seleção dos parâmetros de processamento, assim fornecendo beneficamente a capacidade de fabricação com boa relação custo/benefício de múltiplas configurações do dispositivo estrutural. Em algumas modalidades, o comprimento da(s) região(ões) permeável(is) à água se estende ao longo de apenas uma porção do comprimento total do dispositivo. Em tal modalidade, ângulos de arco maiores da(s) região(ões) permeável(is) à água podem, assim, ser utilizados enquanto se mantém a taxa de liberação do fármaco em um nível desejável ao longo de um período de tempo prolongado.

[00108] Em algumas modalidades, a parede pode ter uma espessura

variada em relação à circunferência da parede, por exemplo, a porção permeável ao fármaco pode ter uma espessura que é menor do que a espessura da porção impermeável ao fármaco. Além disso, a estrutura de parede permeável ao fármaco mais delgada pode ser disposta em várias posições em relação à estrutura de parede impermeável ao fármaco mais espessa, adjacente. Em algumas modalidades, a liberação de fármaco é controlada pela difusão do fármaco através de um componente permeável a fármaco que define uma porção do compartimento do dispositivo fechado. A estrutura de parede permeável ao fármaco pode ser situada, dimensionada e ter propriedades materiais para fornecer a taxa desejada de difusão controlada de fármaco a partir do dispositivo.

[00109] Em algumas modalidades, o dispositivo de liberação de fármaco compreende um compartimento que compreende uma primeira estrutura de parede e uma segunda estrutura de parede que são adjacentes uma à outra e que juntas formam um tubo definindo um lúmen do reservatório de fármaco; e um fármaco contido no lúmen do reservatório de fármaco, sendo que: (i) a segunda estrutura de parede, ou tanto a primeira estrutura de parede como a segunda estrutura de parede, são permeáveis à água, (ii) a primeira estrutura de parede é impermeável ao fármaco e a segunda estrutura de parede é permeável ao fármaco, de modo que o fármaco é liberável *in vivo* por difusão através da segunda estrutura de parede, (iii) a segunda estrutura de parede compreende menos que 90 por cento de uma área transversal do tubo, em uma seção transversal normal ao eixo geométrico longitudinal do tubo, (iv) e a primeira estrutura de parede compreende uma primeira composição de poliuretano.

[00110] Em algumas modalidades, o dispositivo compreende um compartimento elástico alongado que tem um lúmen do reservatório de fármaco que se estende entre uma primeira extremidade fechada e

uma segunda extremidade fechada; e um fármaco contido no lúmen do reservatório de fármaco, sendo que (i) o compartimento compreende uma estrutura de parede tubular que compreende: um primeiro segmento anular formado totalmente por um primeiro material que é impermeável ao fármaco, e um segundo segmento anular formado pelo menos parcialmente de um segundo material que é permeável ao fármaco e configurado para liberar o fármaco *in vivo* por difusão através do segundo material no segundo segmento anular, e (ii) o primeiro segmento anular tem uma primeira extremidade que é integralmente formada e conectada a uma primeira extremidade do segundo segmento anular.

[00111] Em algumas modalidades, as paredes que definem os lúmens do reservatório de fármaco podem ter espessuras variáveis. Os compartimentos com paredes de diferentes espessuras podem melhorar a flexibilidade ou a compressibilidade do compartimento, ou ambos. Diferentes espessuras de parede também podem auxiliar a fixar uma unidade de fármaco sólida nos lúmens do reservatório de fármaco.

[00112] Em algumas modalidades, o corpo do dispositivo intravesicular (intravesical), ou compartimento, pode incluir aberturas (por exemplo, nas extremidades opostas de um tubo anular) que precisam ser vedadas após a colocação do reservatório de fármaco com a carga útil de fármaco, durante o processo de montagem. Qualquer uma dessas aberturas ou extremidades definidas dos compartimentos, incluindo o compartimento monolítico e as unidades de alojamento modulares, pode ser vedada, se desejado, para fechar uma abertura. Essa vedação pode ser realizada com uma substância ou estrutura de vedação. A estrutura de vedação pode ser formada de material biocompatível, incluindo um metal como aço inoxidável, um polímero como silicone, uma cerâmica, ou safira, ou adesivo, entre outros, ou de combinações dos mesmos. A substância ou estrutura vedante pode ser biodegradável ou bioerodível. Em uma moda-

lidade, um adesivo de silicone de grau médico ou outro adesivo é carregado no interior da abertura em um fluido ou forma trabalhável e, depois, curado dentro da abertura do compartimento, para vedá-lo. Em algumas modalidades, o compartimento inclui uma ou mais aberturas predefinidas para liberação do fármaco do dispositivo. Essas aberturas de liberação de fármaco não são as aberturas definidas que são vedadas. Em outras modalidades, o compartimento não inclui uma abertura de liberação de fármaco predefinida.

[00113] Em algumas modalidades o dispositivo libera fármacos sem uma abertura de liberação de fármaco (ou seja, orifício) predefinida A liberação do fármaco a partir de um dispositivo sem uma abertura de liberação predefinida pode ser acionada por difusão ou pressão osmótica. Exemplos de tais sistemas de liberação "sem orifício" adequados são descritos na publicação do pedido de patente PCT n° WO 2014/144066 (TB 130) e na Publicação do Pedido de Patente US n° 2014/0276636 (TB 134), que estão aqui incorporados a título de referência.

[00114] Em uma modalidade particular, o dispositivo de liberação de fármaco pode incluir um sistema osmótico, conforme descrito na Publicação US 2016/0199544, na patente US 8.679.094 e na Publicação US 2016/0008271, que estão aqui incorporadas a título de referência.

[00115] Em algumas modalidades, o dispositivo compreende um compartimento que define um reservatório; uma primeira unidade contida no interior do reservatório, a primeira unidade compreendendo um fármaco; e uma segunda unidade contida no interior do reservatório em uma posição distinta da primeira unidade, sendo que a segunda unidade compreende um agente funcional que facilita a liberação in vivo do fármaco a partir do compartimento. Em algumas modalidades, a primeira unidade compreende um ou mais comprimidos sólidos que compreendem pelo menos um fármaco (como gemcitabina), e a segunda uni-

dade compreende uma ou mais comprimidos sólidos (por exemplo, que compreendem um agente osmótico, como ureia). Em algumas modalidades, o compartimento está sob a forma de um tubo elastomérico alongado que tem um lúmen (isto é, o reservatório) no qual todos os comprimidos sólidos da primeira e da segunda unidades estão alinhados e contidos. O diâmetro dos comprimidos sólidos pode ser substancialmente o mesmo que o diâmetro do lúmen.

[00116] Quando a liberação osmótica é o modo de liberação de fármaco desejado, o agente funcional nas segundas unidades pode incluir um agente osmótico que facilita a liberação osmótica do fármaco. Por exemplo, o agente osmótico pode ter uma solubilidade mais elevada do que o fármaco, de modo que o agente osmótico agiliza a solubilização e/ou a subsequente liberação do fármaco. Isso vantajosamente permite a liberação de fármacos de baixa solubilidade ou de outros fármacos tipicamente liberados apenas por meio de difusão, de dispositivos baseados em liberação osmótica. O dispositivo pode exibir um período de indução enquanto um volume suficiente de agente funcional e/ou fármaco é solubilizado para alcançar o gradiente de pressão osmótica.

[00117] Posteriormente, o dispositivo pode exibir uma taxa de liberação de ordem zero por um período prolongado, seguido de uma taxa de liberação de ordem diferente de zero reduzida durante um período de declínio. Uma taxa de liberação desejada pode ser alcançada controlando/selecionando vários parâmetros do dispositivo, incluindo, mas sem se limitar, à área superficial e espessura da parede permeável à água; a permeabilidade à água do material usado para formar a parede; o formato, tamanho, número e o posicionamento das aberturas; e os perfis de dissolução do fármaco e do agente funcional.

[00118] Os dispositivos aqui descritos também podem ser configurados para liberar um fármaco por difusão, sozinho ou em combinação com a liberação osmótica. O dispositivo pode ser configurado pa-

ra permitir que o fármaco solubilizado passe através de uma porção do compartimento ou de uma ou mais aberturas no mesmo.

[00119] Alternativamente, ou em combinação com uma porção de parede permeável à água, o compartimento pode incluir pelo menos uma abertura configurada para permitir que um fluido entre no reservatório in vivo. O compartimento também pode incluir uma ou mais aberturas ou poros passantes configurados para permitir que o fármaco solubilizado passe por eles(as).

[00120] Em algumas modalidades do sistema osmótico, o compartimento do dispositivo inclui um primeiro material elastomérico que é permeável à água e um segundo material elastomérico que é impermeável à água, sendo que ambos os materiais são selecionados de modo a serem impermeáveis ao fármaco contido no compartimento.

Sistemas baseados em erosão

[00121] Em algumas modalidades, que podem ser usadas com comprimidos compreendendo fármacos de baixa solubilidade, o fármaco é fornecido sob a forma de comprimido preso no dispositivo com as faces expostas do comprimido, de modo que a liberação do fármaco a partir do dispositivo ocorre por erosão/dissolução controlada, conforme é descrito na patente US n° 9.107.816. Em algumas modalidades, o dispositivo pode compreender compartimentos modulares. Os compartimentos modulares são tipicamente formados a partir de ao menos duas unidades de compartimento separadas, com cada unidade abrigando ao menos uma unidade de fármaco sólida. O material a partir do qual cada unidade de compartimento é formada define ao menos um lúmen de reservatório de fármaco capaz de alojar uma unidade de fármaco sólida. Os lúmens de reservatório de medicamento podem ter uma ou mais aberturas definidas. Por exemplo, o lúmen do reservatório de fármaco pode ter duas aberturas opostas que expõem as superfícies de extremidade correspondentemente opostas da ao menos uma unidade

de fármaco sólida alojada no mesmo. Em certas modalidades, as pelo menos duas unidades de compartimento separadas nos compartimentos modulares são conectadas, direta ou indiretamente, por uma estrutura de retenção. Em algumas modalidades, as unidades de compartimento modulares podem ser colocadas na estrutura de retenção para formar um design tipo "bracelete". Os dispositivos podem ter uma unidade de compartimento ou uma pluralidade de unidades de compartimento. O número de unidades de compartimento pode ser limitado apenas pelo tamanho da estrutura de retenção por meio da qual elas estão conectadas.

[00122] Em algumas modalidades, uma ou mais dentre as unidades de compartimento separadas inclui um lúmen da estrutura de retenção através do qual uma estrutura de retenção compartilhada é estendida. Em certas modalidades, o lúmen da estrutura de retenção e o lúmen do reservatório de fármaco de cada unidade de compartimento são dispostos paralelos entre si. Em modalidades particulares, o lúmen da estrutura de retenção e o lúmen do reservatório de fármaco de cada unidade de compartimento são dispostos perpendicularmente entre si. Em outras modalidades, o lúmen da estrutura de retenção e o lúmen do reservatório de fármaco de cada unidade de compartimento são dispostos em um ângulo diferente de 0° (paralelos) a 90° (perpendiculares), como de 5, 10, 30, 45, 60, ou 85°. Em modalidades adicionais, os dispositivos aqui descritos incluem duas ou mais unidades de compartimento com pelo menos duas das seguintes configurações: (1) o lúmen da estrutura de retenção e o lúmen do reservatório de fármaco são dispostos substancialmente paralelos entre si, (2) o lúmen da estrutura de retenção e o lúmen do reservatório de fármaco são dispostos substancialmente perpendiculares entre si, e (3) o lúmen da estrutura de retenção e o lúmen do reservatório de fármaco são dispostos em um ângulo diferente de 0° (perpendiculares) e 90° (paralelos).

Sistemas de liberação integrados de silicone-fármaco

[00123] Em algumas modalidades, o dispositivo pode compreender uma matriz de polímero-fármaco elástica, conforme descrito no documento WO2015/200752, o qual é aqui incorporado por referência em sua totalidade.

Dispositivos com múltiplas porções de liberação

[00124] Em modalidades particulares, o dispositivo inclui pelo menos duas porções de liberação de fármaco, pelo menos uma porção de liberação que libera o fármaco a uma taxa diferente do que uma outra porção de liberação, conforme é descrito no documento WO2011/031855, que é aqui incorporado a título de referência em sua totalidade. As porções de liberação podem alcançar diferentes taxas de liberação por ter diferentes configurações, por alojar diferentes formulações de fármaco ou por utilizar diferentes mecanismos de liberação, entre outros, ou combinações dos mesmos. As porções de liberação podem ser combinadas para alcançar um perfil de liberação desejado. Por exemplo, o dispositivo pode incluir porções de liberação que exibem diferentes tempos de indução ou de latência antes do início da liberação inicial, que liberam fármacos em taxas diferentes ou de acordo com diferentes curvas de liberação após o início da liberação, ou que liberam fármaco por diferentes períodos antes da carga de fármaco ser substancialmente esgotada, entre outros, ou combinações dos mesmos. As porções de liberação diferentes podem ser combinadas para alcançar um perfil de liberação desejado a partir do dispositivo de liberação de fármaco como um todo, como um perfil de liberação que demonstra um tempo de latência relativamente curto e, depois disso, demonstra a liberação continuada a uma taxa relativamente constante durante um período prolongado.

[00125] Em algumas modalidades, os dispositivos são carregados com fármacos sob a forma de inúmeros comprimidos de fármaco sóli-

dos, que podem ser menores em tamanho do que os comprimidos de fármaco convencionais. Devido aos dispositivos controlarem a liberação do fármaco no corpo, o fármaco em si pode incluir pouco ou nenhum excipiente que controle a liberação do fármaco. Em vez disso, os excipientes presentes nos comprimidos de fármaco podem estar presentes principalmente ou completamente para facilitar o processo de formação de comprimidos ou de solubilização in vivo. Dessa forma, os dispositivos podem fornecer uma alta carga útil de fármaco em um base de volume ou peso, e ainda assim os dispositivos podem ser pequenos o suficiente para a implantação in vivo de uma maneira minimamente invasiva.

[00126] O compartimento do fármaco também permite a saída de fármaco, tanto na forma líquida como na forma semissólida, quando implantado ou após a solubilização *in vivo*. A parede pode ser formada a partir de um material permeável a fármaco que permite o efluxo de fármaco através do compartimento do fármaco ao longo de todo o seu comprimento. A parede também pode ser formada a partir de um material que é semipermeável ao fármaco, dependendo pelo menos em parte da forma do fármaco. Por exemplo, a parede pode ser permeável ao fármaco em uma forma, como em uma forma carregada, mas não em outra forma, como em uma forma não carregada (por exemplo, forma de base versus forma de sal). A parede também pode incluir uma ou mais aberturas ou passagens formadas completamente através da mesma que permitem que o fármaco saia do compartimento de fármaco.

[00127] O compartimento de fármaco aloja um fármaco sob a forma de inúmeros comprimidos de fármaco sólido, que são alinhados dentro do compartimento de fármaco em uma disposição em série e são alojados dentro do compartimento de fármaco com estruturas vedantes, como plugues, que fecham as aberturas de entrada nas ex-

tremidades opostas do compartimento de fármaco. Interstícios ou quebras formados entre comprimidos de fármacos adjacentes permitem que os fármacos do comprimido se movam em um em relação ao outro, de modo que o dispositivo seja flexível apesar de ser carregado com fármaco na forma sólida.

[00128] A porção de fármaco pode ter qualquer combinação das características ou configurações descritas na presente invenção, o que significa que a abertura pode ser fornecida, omitida ou substituída com um poro passante, ou aumentada com aberturas ou poros passantes adicionais; o compartimento pode ter uma parede porosa com uma estrutura de células abertas ou uma estrutura de células fechadas; uma ou mais estruturas de temporização degradáveis ou estruturas de liberação modular podem estar associadas ao compartimento, ou qualquer combinação dos mesmos.

[00129] Os comprimidos de fármaco podem ser alinhados em qualquer disposição diferente de uma disposição em série, dependendo da configuração do compartimento de fármaco. Os comprimidos de fármaco podem preencher qualquer porção do compartimento de fármaco diferente de todo o compartimento de fármaco, como ilustrado. Um material de preenchimento, como adesivo de silicone, pode ser usado para preencher qualquer porção do compartimento de fármaco que não esteja carregado com comprimidos de fármaco, ou então ar pode ser usado, aumentando a flutuabilidade do dispositivo. A composição dos comprimidos de fármaco pode ser igual ou pode variar ao longo do dispositivo. O fármaco também pode estar em formas diferentes de um comprimido de fármaco, como outras formas líquidas, semissólidas ou sólidas (por exemplo, como grânulos).

[00130] Em modalidades particulares, o dispositivo de liberação de fármaco inclui ao menos duas porções de fármaco distintas ou separadas associadas com uma única porção de retenção. As porções de fár-

maco podem ser compartimentos de fármaco separados, com cada um associado com a porção de retenção, ou as porções de fármaco podem ser áreas separadas dentro de um único compartimento de fármaco que está associado com a porção de retenção.

[00131] Cada porção de fármaco pode ser definida por uma porção da parede do compartimento de fármaco e pelo menos uma estrutura de partição, que separa a porção de fármaco de uma segunda porção de fármaco. A estrutura de partição pode ser um plugue inserido no compartimento, como um cilindro, esfera ou disco, entre outros, que está preso no lugar devido ao seu tamanho, ou com um adesivo. A estrutura de partição também pode ser uma porção do compartimento formado diretamente na mesma, como por moldagem.

[00132] Um dispositivo com ao menos duas porções isoladas pode ser adequado para a liberação controlada de pelo menos duas cargas úteis de fármaco a partir de um número correspondente de reservatórios de fármacos. As duas porções distintas podem ter as configurações iguais ou diferentes das configurações descritas na presente invenção. As duas cargas úteis de fármaco podem ser iguais entre si ou podem ser diferentes entre si em relação ao conteúdo, como o teor de ingrediente ativo ou teor de excipiente; em relação à forma, como forma de sal ou forma de base; em relação ao estado, como o estado líquido, semissólido ou sólido; entre outros, ou combinações dos mesmos. Dessa forma, as duas porções distintas podem liberar as duas cargas úteis de fármaco ao mesmo tempo ou em momentos diferentes, na mesma velocidade ou em velocidades diferentes, através dos mesmos mecanismos de liberação ou por meio de diferentes mecanismos de liberação, ou por qualquer combinação dos mesmos.

[00133] Por exemplo, uma porção de fármaco pode ser configurada para liberar sua carga útil de fármaco relativamente rapidamente após a implantação e outra porção de fármaco pode ser configurada

para experimentar um tempo de indução antes do início da liberação, ou uma combinação dos mesmos. O início da liberação das duas cargas úteis em diferentes porções de fármaco pode ser em estágios. Exemplos de porções de fármaco de liberação rápida incluem uma porção de fármaco que opera como uma bomba osmótica de atuação relativamente rápida, como um tubo de silicone que tem uma parede relativamente mais fina, um porção de fármaco que é carregado com fármaco em uma forma de liberação rápida, como uma forma líquida ou uma forma sólida especialmente formulada, uma porção de fármaco associada a uma estrutura de temporização degradável de ação relativamente rápida, ou combinações das mesmas. Dessa forma, o dispositivo pode liberar fármaco durante uma fase aguda inicial e durante uma fase de manutenção.

[00134] Como outro exemplo, uma porção de fármaco pode ser configurada para liberar sua carga útil de fármaco em uma velocidade relativamente mais rápida do que as outras cargas úteis de fármaco. Por exemplo, uma porção de fármaco pode alojar uma carga útil de fármaco com baixa solubilidade em água para liberação difusa que é iniciada relativamente logo após a implantação, e outra porção de fármaco pode alojar uma carga útil de fármaco que é altamente solúvel em água para liberação osmótica após um período de indução. Como outro exemplo, uma porção de fármaco pode alojar uma carga útil de fármaco em um estado líquido para liberação rápida através de uma abertura que tem uma membrana de temporização degradável de ação rápida, e outra porção de fármaco pode alojar outra carga de fármaco de comprimidos sólidos para a liberação lenta após a solubilização *in vivo*. Ainda como outro exemplo, um fármaco pode ter uma parede relativamente sólida, enquanto outra porção de fármaco pode ter uma série de aberturas ou poros formados através de sua parede, o que pode aumentar a taxa de liberação devido à difusão, ou uma pa-

rede porosa de célula fechada, que pode aumentar a taxa de liberação devido ao aumento de permeação de água ou fármaco através da parede.

[00135] As porções de liberação podem ser combinadas para alcançar um perfil de liberação desejado. Por exemplo, o dispositivo pode incluir porções de liberação que exibem diferentes tempos de indução ou de latência antes do início da liberação inicial, que liberam fármacos em taxas diferentes ou de acordo com diferentes curvas de liberação após o início da liberação, ou que liberam fármaco por diferentes períodos antes da carga de fármaco ser substancialmente esgotada, entre outros, ou combinações dos mesmos. As porções de liberação diferentes podem ser combinadas para alcançar um perfil de liberação desejado a partir do dispositivo de liberação de fármaco como um todo, como um perfil de liberação que demonstra um tempo de latência relativamente curto e, depois disso, demonstra a liberação continuada a uma taxa relativamente constante durante um período prolongado.

[00136] Ao combinar múltiplas porções de fármaco distintas em um único dispositivo, o dispositivo pode exibir um perfil de liberação desejado de um antimetabólito. O perfil de liberação do dispositivo como um todo pode ser a soma dos perfis de liberação das porções distintas, por exemplo, com a primeira porção exibindo mínimo de tempo de latência antes do início da liberação, a segunda porção exibindo um curto período de indução à medida que o gradiente de pressão osmótica se desenvolve, e a terceira porção exibindo uma latência mais longa antes do início, à medida que a estrutura degradável se dissolve ou degrada. Uma vez que a liberação começa a partir de qualquer porção, a taxa de liberação pode ser relativamente de ordem zero por um período prolongado, seguido por um período de declínio. Deve-se notar que as três porções distintas são exemplos, e que qualquer nú-

mero ou combinação de porções distintas pode ser usado para se obter o perfil de liberação desejado.

[00137] Como as diferentes porções de fármaco são meramente áreas segregados dentro de um único compartimento tubular, o dispositivo pode ser, vantajosamente, relativamente simples para construir e implantar, e além disso, as diferentes porções de fármaco exibem diferentes perfis de liberação devido às diferentes cargas úteis de fármaco, colocação de abertura e estruturas de temporização degradáveis. Em outras modalidades nas quais as porções de fármaco usam, por exemplo, paredes de materiais, espessuras ou estruturas celulares porosas diferentes, o compartimento pode variar ao longo de seu comprimento, ou compartimentos de fármaco separados podem ser usados. Dessa forma, pode-se obter a liberação controlada de diversas maneiras.

Géis

[00138] Em outra modalidade, uma substância de revestimento pode ser aplicada intravesicalmente à parede da bexiga (por exemplo, a uma área do urotélio dentro da bexiga urinária), sendo que a substância de revestimento inclui a gemcitabina ou outro medicamento e um ou mais materiais excipientes que promovem a aderência da substância de revestimento à parede da bexiga e proporciona liberação controlada contínua do fármaco durante o período de tratamento. A substância de revestimento pode ser uma formulação mucoadesiva, como géis, pomadas, cremes, pastas, filmes, géis em emulsão, comprimidos, polímeros ou uma combinação dos mesmos. Polímeros de formulação mucoadesiva podem incluir hidrogéis ou polímeros hidrofílicos, policarbófilos (ou seja, carbopóis etc.), quitosano, polivinilpirrolidona (PVP), lectina, polímeros polietilenoglicolados, celuloses ou uma combinação dos mesmos. As celuloses adequadas incluem metilcelulose (MC), carboximetilcelulose (CMC), hidroxipropilcelulose (HPC) ou combinações dos mesmos. A

substância de revestimento pode incluir um acentuador de permeação. Exemplos não limitadores de intensificadores de permeação incluem sulfóxido de dimetila (DMSO), carboximetilcelulose sódica (NaCMC), lipídios, tensoativos ou combinações dos mesmos. Uma substância de revestimento pode ser implantada na bexiga de modo que a substância de revestimento se ligue na parede da bexiga.

[00139] A substância de revestimento pode ser implantada na bexiga usando um instrumento de implantação. O instrumento de implantação pode ser qualquer dispositivo projetado para navegar lúmens naturais do corpo para alcançar o sítio de implantação intencionado. Para a implantação na bexiga, o instrumento de implantação é dimensionado e conformado para passar através de uma uretra de um paciente até uma bexiga. O instrumento de implantação pode ser um dispositivo conhecido, como um cateter ou cistoscópio, ou um dispositivo especialmente projetado. O instrumento de implantação é usado para implantar a substância de revestimento no corpo e é subsequentemente removido do corpo, deixando a substância de revestimento totalmente implantada no corpo. Uma vez implantada, a substância de revestimento pode liberar o fármaco no corpo por um período prolongado. Um procedimento comparável pode ser usado para posicionar qualquer um dos dispositivos ou fármacos aqui descritos em outras partes do corpo através de outros lúmens naturais. Por exemplo, um instrumento de implantação pode ser usado para implantar um fármaco ou formulação de fármaco líquida dentro da bexiga pela passagem do instrumento de implantação através de uma uretra.

III. Modalidades exemplificadoras

[00140] Modalidade 1. Método para fornecer terapia de manutenção para um indivíduo, em que a terapia de manutenção segue ao menos uma terapia anterior, sendo que a terapia de manutenção compreende administrar gemcitabina continuamente ao indivíduo duas ou mais ve-

zes durante dois ou mais períodos de liberação, em que a gemcitabina é liberada localmente à bexiga do indivíduo, sendo que cada período de liberação é de pelo menos uma semana, sendo que há um período de descanso entre cada período de liberação de ao menos um mês, e sendo que o indivíduo apresenta um carcinoma urotelial do trato inferior.

[00141] Modalidade 2. Método de terapia de manutenção após pelo menos uma terapia anterior para um indivíduo que tem um carcinoma urotelial do trato inferior, que compreende administrar gemcitabina continuamente e localmente à bexiga do indivíduo duas ou mais vezes durante dois ou mais períodos de liberação, sendo que cada período de liberação é de pelo menos uma semana e há um período de descanso entre cada período de liberação de pelo menos um mês.

[00142] Modalidade 3. Modalidade, de acordo com a modalidade 1 ou 2, sendo que a gemcitabina é liberada dentro da bexiga por um dispositivo intravesicular.

[00143] Modalidade 4. Método, de acordo com a modalidade 3, sendo que o dispositivo intravesicular contém cerca de 225 mg de gemcitabina.

[00144] Modalidade 5. Método, de acordo com qualquer das modalidades 1 a 4, sendo que os períodos de liberação são, cada um, de 3 semanas.

[00145] Modalidade 6. Método, de acordo com qualquer das modalidades 1 a 5, sendo que o período de descanso é de cerca de 3 meses.

[00146] Modalidade 7. Método, de acordo com qualquer das modalidades 1 a 6, sendo que a gemcitabina é liberada a uma dose de cerca de 1 mg/dia a cerca de 300 mg/dia durante os períodos de liberação.

[00147] Modalidade 8. Método, de acordo com qualquer das modalidades 1 a 7, sendo que a concentração de gemcitabina na urina é de cerca de 1 µg/mL a cerca de 10 µg/mL durante o primeiro e o se-

gundo períodos de liberação.

[00148] Modalidade 9. Método, de acordo com a modalidade 8, sendo que a concentração de gemcitabina na urina é de cerca de 10 µg/mL durante os períodos de liberação.

[00149] Modalidade 10. Método, de acordo com qualquer das modalidades 1 a 9, sendo que o indivíduo é inelegível para ou se recusou a se submeter à quimioterapia à base de cisplatina.

[00150] Modalidade 11. Método, de acordo com qualquer das modalidades 1 a 10, sendo que o indivíduo é inapto para, inelegível para recusou a cistectomia radical.

[00151] Modalidade 12. Método, de acordo com qualquer das modalidades 1 a 11, sendo que o indivíduo tem câncer de bexiga músculo invasivo.

[00152] Modalidade 13. Método, de acordo com qualquer das modalidades 1 a 11, sendo que o indivíduo tem câncer de bexiga não músculo invasivo.

[00153] Modalidade 14. Método, de acordo com qualquer das modalidades 1 a 13, sendo que o período de descanso entre os períodos de liberação é de cerca de 3 meses.

[00154] Modalidade 15. Método, de acordo com qualquer das modalidades 1 a 14, sendo que compreende 4 períodos de liberação, sendo que o período de descanso entre cada período de liberação é de cerca de 3 meses.

[00155] Modalidade 16. Método, de acordo com qualquer das modalidades 1 a 14, sendo que o período de descanso entre cada período de liberação é de cerca de 3 meses, e sendo que a gemcitabina é liberada a cada 3 meses durante o ciclo de vida do indivíduo.

[00156] Modalidade 17. Método de tratamento de um carcinoma urotelial do trato inferior em um indivíduo, que compreende a) administrar ao indivíduo continuamente uma quantidade eficaz de gemci-

tabina durante uma fase de indução; e b) administrar ao indivíduo continuamente uma quantidade eficaz de gemcitabina durante uma fase de manutenção, sendo que a gemcitabina é liberada localmente à bexiga do indivíduo, sendo que a fase de indução e as fases de manutenção são separadas por um período de descanso, e sendo que a fase de indução é de cerca de 12 semanas.

[00157] Modalidade 18. Método de tratamento de um carcinoma urotelial do trato inferior em um indivíduo, que compreende a) administrar ao indivíduo uma quantidade eficaz de gemcitabina continuamente e localmente à bexiga do indivíduo durante uma fase de indução de cerca de 12 semanas; e b) administrar ao indivíduo uma quantidade eficaz de gemcitabina continuamente e localmente à bexiga do indivíduo durante uma fase de manutenção, sendo que a fase de indução e as fases de manutenção são separadas por um período de descanso.

[00158] Modalidade 19. Método de preservação da bexiga em um indivíduo, que compreende a) administrar continuamente ao indivíduo uma quantidade eficaz de gemcitabina durante uma fase de indução; e b) administrar ao indivíduo continuamente uma quantidade eficaz de gemcitabina durante uma fase de manutenção, sendo que a gemcitabina é liberada localmente à bexiga do indivíduo, sendo que a fase de indução e as fases de manutenção são separadas por um período de descanso, e sendo que a fase de indução é de cerca de 12 semanas, e sendo que o indivíduo tem um carcinoma urotelial do trato inferior.

[00159] Modalidade 20. Método de preservação da bexiga em um indivíduo que tem um carcinoma urotelial do trato inferior que compreende: a) administrar ao indivíduo uma quantidade eficaz de gemcitabina continuamente e localmente à bexiga do indivíduo durante uma fase de indução de cerca de 12 semanas; e b) administrar ao indivíduo uma quantidade eficaz de gemcitabina continuamente e localmente à bexiga do indivíduo durante uma fase de manutenção,

sendo que a fase de indução e as fases de manutenção são separadas por um período de descanso.

[00160] Modalidade 21. Método, de acordo com qualquer das modalidades 17 a 20, sendo que a gemcitabina é liberada por um dispositivo intravesicular.

[00161] Modalidade 22. Método, de acordo com a modalidade 21, sendo que o dispositivo intravesicular contém 225 mg de gemcitabina.

[00162] Modalidade 23. Método, de acordo com qualquer das modalidades 17 a 22, sendo que o período de descanso entre a fase de indução e a fase de manutenção é de cerca de 3 meses.

[00163] Modalidade 24. Método, de acordo com qualquer das modalidades 17 a 23, sendo que a fase de manutenção compreende dois ou mais períodos de liberação de gemcitabina.

[00164] Modalidade 25. Método, de acordo com a modalidade 24, sendo que os períodos de liberação de gemcitabina na fase de manutenção são separados individualmente por um período de descanso de cerca de 3 meses.

[00165] Modalidade 26. Método, de acordo com qualquer das modalidades 17 a 25, sendo que os períodos de liberação de gemcitabina na fase de manutenção são, cada um, de 3 semanas.

[00166] Modalidade 27. Método, de acordo com as modalidades 24 a 26, sendo que a gemcitabina é liberada a uma dose de cerca de 1 mg/dia a cerca de 300 mg/dia durante os períodos de liberação da fase de indução ou da fase de manutenção.

[00167] Modalidade 28. Método, de acordo com qualquer das modalidades 24 a 27, sendo que a concentração de gemcitabina na urina é de cerca de 1 µg/mL a cerca de 10 µg/mL durante os períodos de liberação da fase de indução ou da fase de manutenção.

[00168] Modalidade 29. Método, de acordo com qualquer das modalidades 17 a 28, sendo que o indivíduo é inelegível para ou recusou

a quimioterapia à base de cisplatina.

[00169] Modalidade 30. Método, de acordo com qualquer das modalidades 17 a 29, sendo que o indivíduo é inapto para, inelegível para ou recusou uma cistectomia radical.

[00170] Modalidade 31. Método, de acordo com qualquer das modalidades 17 a 30, sendo que o indivíduo tem câncer de bexiga músculo invasivo.

[00171] Modalidade 32. Método, de acordo com qualquer das modalidades 17 a 30, sendo que o indivíduo tem câncer de bexiga muscular não invasivo.

[00172] Modalidade 33. Método, de acordo com qualquer das modalidades 1 a 32, sendo que o indivíduo é um ser humano.

Exemplos

Exemplo 1

[00173] Os indivíduos recebem o primeiro TAR-200 transureteralmente através do inserto de TARIS no dia de estudo 0. No dia de estudo 21 (±3 dias), este primeiro TAR-200 será removido por meio de cistoscopia flexível ou rígida, e então o segundo TAR-200 será colocado. O TAR-200 é um dispositivo intravesicular que contém 225 mg de gemcitabina. Esse procedimento de remoção/substituição é repetido para um terceiro e um quarto ciclo de dosagem no período de indução nos dias de estudo 42 (±3 dias) e 63 (±3 dias), respectivamente. O quarto TAR-200 será removido no dia de estudo 84 (±3 dias) e a avaliação de resposta de 3 meses será realizada. Consulte a Figura 1

[00174] Durante o período de manutenção, um ciclo de dosagem de 21 dias ocorre a cada trimestre (3 meses) começando em aproximadamente 6 meses. Os indivíduos podem continuar a se submeter a ciclos de dosagem trimestrais para 3 ciclos de dosagem.

[00175] Todos os indivíduos são avaliados em relação à resposta clí-

nica a cada 3 meses por cistoscopia, tomografia computadorizada pélvica (CT)/imageamento por ressonância magnética (MRI)/tomografia por emissão de pósitrons (PET) e biópsia (em 12 semanas apenas, salvo se for clinicamente indicado). Os indivíduos também são avaliados quanto ao controle dos sintomas em 3, 6, 9 e 12 semanas, e aproximadamente todos os meses durante o período de manutenção.

[00176] O desfecho primário é a avaliação de segurança e tolerabilidade de 4 ciclos de dosagem consecutivos de TAR-200 de 21 dias.

[00177] Os desfechos secundários são a proporção de indivíduos com resposta clínica completa (cCR), resposta clínica parcial (cPR) doença estável (SD) e progressão com base em lesões visuais sobre cistoscopia, CT/MRI/PET pélvica e biópsia. Para as finalidades deste estudo, cCR significa nenhuma evidência da doença na bexiga ou observações. cPR Significa no indivíduo anteriormente N0, uma redução da carga tumoral da bexiga até a doença <pT2 e nenhuma evidência de carga de doença nodal no indivíduo N1-N3: uma redução na carga tumoral da bexiga até a doença <pT2 e nenhuma evidência de um aumento no tamanho da carga de doença nodal, ou nenhuma evidência de redução da carga de tumor na bexiga, e uma diminuição no tamanho da carga de doença nodal. Doença estável significa MIBC persistente sem evidência de metástase. Progressão significa a doença M1 ou aumento significativo na carga da doença na bexiga com base na cistoscopia e Ct/MRI/PET. Controle dos sintomas, definido como mudanças nos sintomas relacionados com a bexiga de acordo com o sistema de classificação de sintomas e toxicidade da bexiga especificado pelo protocolo. Outros parâmetros secundários são o tempo até a intervenção para controle dos sintomas, definido como o tempo desde a data da primeira inserção de TAR-200 até a data de intervenção para paliação dos sintomas; tempo até a progressão, definido como o tempo desde a data da primeira inser-

ção de TAR-200 até a data da primeira ocorrência de progressão; proporção de indivíduos submetidos a intervenções pós-tratamento para o controle dos sintomas locais em 3, 6, 9 e 12 meses; e proporção de indivíduos sobreviventes aos 12 meses.

[00178] Para ser elegível para participar deste estudo, os indivíduos devem atender aos seguintes critérios de inclusão no momento de inclusão:

1. Prova histológica de carcinoma de células uroteliais músculo invasivo da bexiga (T2-T4a). São necessários indivíduos com histologia mista para se ter um padrão dominante de células de transição. Podem ser incluídos indivíduos com evidência de doença nodal abaixo da bifurcação aórtica (cN0-cN3, M0).

2. O indivíduo precisa ser o mais ressecado possível de acordo com o discernimento do médico.

3. Os indivíduos devem ser considerados inaptos para RC devido às condições mórbidas com um risco de mortalidade devido à RC ≥ 5%, conforme estimado pela calculadora de riscos do Colégio Americano de Cirurgiões (American College of Surgeons) usando o código de terminologia de procedimento atual 51595 ou 51596 para a cistectomia (http://riskcalculator.facs.org/RiskCalculator/PatientInfo.jsp).

4. Os indivíduos devem recusar a quimioterapia à base de cisplatina (e entender o risco e os benefícios de fazê-lo) ou ser considerados inelegíveis para a quimioterapia à base de cisplatina por atender a pelo menos um dos critérios a seguir: Status de desempenho da Organização Mundial da Saúde (OMS) ou do Grupo Oncológico Cooperativo do Leste (ECOG) ≥ 2 ou status de desempenho de Karnofsky de 60 a 70%, depuração de creatinina (calculada ou medida) ≤ 60 mL/min, Critérios comuns de terminologia para eventos adversos (CTCAE) v4 de grau ≥ 2, para perda auditiva audiométrica, CTCAE v4 grau ≥ 2, para neuropatia periférica, e insuficiência cardíaca

≥ Classe III de acordo com a New York Heart Association.

5. Expectativa de vida de pelo menos 4 meses.

6. Funções da medula óssea, hepática e renal adequadas, tal como avaliado pelos seguintes requisitos realizados dentro de 21 dias antes da dosagem: Hemoglobina ≥ 7,0 dL/g de, contagem absoluta de neutrófilos (ANC) ≥ 1.500/mm3, Contagem de plaquetas ≥ 75.000/mm3, bilirrubina total ≤ 2x o limite superior do normal (ULN), alanina amino-transferase (ALT) e aspartato aminotransferase (AST) ≤ 3xULN, taxa de filtração glomerular ≥ 30% (≥ 30 mL/min/1,73 m2)

7. Os indivíduos devem estar dispostos a se submeter a uma cistoscopia para a colocação e remoção do produto sob investigação.

Exemplo 2

[00179] Vinte e três pacientes foram inscritos no estudo, conforme descrito no Exemplo 1. A faixa etária entre os pacientes inscritos é de 50 a 98 anos. A idade média é 82,6 anos e a idade mediana é 84 anos. Os pacientes foram tratados e avaliados de acordo com os métodos aqui descritos. Pacientes que obtiveram uma resposta completa, resposta parcial ou alcançaram uma doença estável após a fase de indução receberam o tratamento da fase de manutenção.

[00180] Resultados

[00181] Sete pacientes interromperam o estudo em algum momento durante a indução devido a várias razões. Dos dezesseis pacientes restantes, dez doentes concluíram o total de quatro ciclos de tratamento durante o período de indução. Cinco pacientes completaram a avaliação no dia 180. A faixa etária entre os dezesseis pacientes é de 50 a 98 anos. A idade média é 81,75 anos e a idade mediana é 84 anos.

[00182] De acordo com a avaliação no final do período de indução (dia 84 do estudo), uma taxa de resposta completa de 50% e uma taxa de resposta objetiva (ORR) de 80% foi alcançada em uma base de acor-

do com o protocolo. Vide Tabela 1. Em uma base de intenção de tratar (ITT) (incluindo todos os 23 pacientes inscritos), uma taxa de resposta completa de 30% e uma taxa de resposta objetiva de 47% foram alcançadas. Quatro doses consecutivas foram bem toleradas em todos os dez pacientes, e a evidência sugere um controle dos sintomas e efeito duradouro no dia 180. Oito doentes prosseguiram para a dosagem de manutenção.

Tabela 1.

N° do paciente	Idade	Estágio de Tumor no Diagnóstico	Histopatologia (Biópsia) em D84	Imageamento de corpo inteiro no D84	Avaliação da Resposta no D84	Avaliação no Dia 180
1	96	cT2	Negativa	NED	CR	NED
2	84	cT2	Negativa	NED	CR	N/A
3	83	cT2	Negativa	NED	CR	NED
4	72	cT2	Negativa	NED	CR	N/A
5	77	cT2	Negativa	NED	CR	N/A
6	88	cT2	Tis	NED	PR	N/A
7	50	cT2	T1	NED	PR	N/A
8	85	cT2 com hidronefrose	Negativa	Nódulo ilíaco esquerdo estável	PR	Progressão nodal
9	80	cT2 com hidronefrose	MIBC residual	NED	SD	NED
10	98	cT3 com envolvimento trigonal	MIBC residual	NED	SD	Progressão/ Morte em 6 mo

NED: não há evidência de doença.

[00183] Treze pacientes foram avaliados quanto ao sintoma de hematúria durante o tratamento. Quatro pacientes tinham um histórico médico de hematúria (incluindo hematúria crônica, hematúria macroscópica, hematúria ocasional ou hematúria macroscópica recorrente) não tinham ou tinham hematúria rara desde o dia 0. Os pacientes n° 1

(anteriormente com hematuria crônica), 5 (anteriormente com hematúria ocasional) e 9 (anteriormente com hematuria macroscópica recorrente) não tiveram hematuria desde o dia 0. Especialmente, o paciente n° 1 não tinha hematúria durante mais de 200 dias.

Tabela 2.

Paciente	Idade	Hx Med	Dia 0	Dia 21	Dia 42	Dia 63	Dia 84	Dia 120	Dia 150	Dia 180	Dia 201
1	96	Hematúria crônica	0	0	0	0	0	0	0	0	0
2	85	Hematúria macroscópica	0	0	0	0	1	ND	0	CC	CC
3	98	Nenhuma	0	0	0	0	0	0	DC	DC	DC
4	80	Nenhuma	0	0	0	0	0	TBD	TBD	TBD	TBD
5	83	Hematúria ocasional	0	0	0	0	0	TBD	TBD	TBD	TBD
6	84	Nenhuma	0	1	0	1	0	TBD	TBD	TBD	TBD
7	72	Nenhuma	1	1	ND	ND	ND	ND	TBD	TBD	TBD
8	50	Nenhuma	0	0	0	0	TBD	TBD	TBD	TBD	TBD
9	84	Hematúria macroscópica recorrente	0	0	0	TBD	TBD	TBD	TBD	TBD	TBD
10	77	Nenhuma	0	0		TBD	TBD	TBD	TBD	TBD	TBD
11	88	Nenhuma			0	0	TBD	TBD	TBD	TBD	TBD
12	84	Nenhuma				TBD	TBD	TBD	TBD	TBD	TBD
13	86	Nenhuma	0		TBD	TBD	TBD	TBD	TBD	TBD	TBD

*TBD: a ser determinado; DC: descontinuado; ND: não determinado.

REIVINDICAÇÕES

1. Método de fornecer terapia de manutenção para um indivíduo, caracterizado pela terapia de manutenção seguir ao menos uma terapia precedente, sendo que a terapia de manutenção compreende

administrar gemcitabina continuamente ao indivíduo duas ou mais vezes durante dois ou mais períodos de liberação

sendo que a gemcitabina é liberada localmente para a bexiga do indivíduo,

sendo que cada período de liberação é de pelo menos uma semana,

sendo que há um período de descanso entre cada período de liberação de ao menos um mês, e

sendo que o indivíduo tem um carcinoma urotelial do trato inferior.

2. Método, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pela gemcitabina ser liberada dentro da bexiga por um dispositivo intravesicular.

3. Método, de acordo com a reivindicação 2, caracterizado pelo dispositivo intravesicular conter cerca de 225 mg de gemcitabina.

4. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 3, caracterizado pelos períodos de liberação serem, cada um, de 3 semanas.

5. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 4, caracterizado pelo período de descanso ser de cerca de 3 meses.

6. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 5, caracterizado pela gemcitabina ser liberada a uma dose de cerca de 1 mg/dia a cerca de 300 mg/dia durante os períodos de liberação.

7. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 6, caracterizado pela concentração de gemcitabina na urina ser de cer-

ca de 1 µg/mL a cerca de 10 µg/mL durante o primeiro e o segundo período de liberação.

8. Método, de acordo com a reivindicação 7, caracterizado pela concentração de gemcitabina na urina ser de cerca de 10 µg/mL durante os períodos de liberação.

9. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 8, caracterizado pelo indivíduo ser inelegível para ou ter recusado a quimioterapia à base de cisplatina.

10. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 9, caracterizado pelo indivíduo ser inapto para, inelegível para ou ter recusado cistectomia radical.

11. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 10, caracterizado pelo indivíduo ter câncer de bexiga músculo invasivo.

12. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 10, caracterizado pelo indivíduo ter câncer de bexiga não músculo invasivo.

13. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 12, caracterizado pelo período de descanso entre os períodos de liberação ser de cerca de 3 meses.

14. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 13, caracterizado por compreender 4 períodos de liberação, sendo que o período de descanso entre cada período de liberação é de cerca de 3 meses.

15. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 13, caracterizado pelo período de descanso entre cada período de liberação ser de cerca de 3 meses, e sendo que a gemcitabina é liberada cerca de 3 meses durante o ciclo de vida do indivíduo.

16. Método de tratamento de um carcinoma urotelial do trato inferior em um indivíduo, caracterizado por compreender

a) administrar ao indivíduo continuamente uma quantidade eficaz de gemcitabina durante uma fase de indução; e

b) administrar ao indivíduo continuamente uma quantidade eficaz de gemcitabina durante uma fase de manutenção,

sendo que a gemcitabina é liberada localmente para a bexiga do indivíduo,

sendo que a fase de indução e as fases de manutenção são separadas por um período de descanso, e

sendo que a fase de indução é de cerca de 12 semanas.

17. Método de preservação da bexiga em um indivíduo, caracterizado por compreender

a) administrar ao indivíduo continuamente uma quantidade eficaz de gemcitabina durante uma fase de indução; e

b) administrar ao indivíduo continuamente uma quantidade eficaz de gemcitabina durante uma fase de manutenção,

sendo que a gemcitabina é liberada localmente para a bexiga do indivíduo,

sendo que a fase de indução e as fases de manutenção são separadas por um período de descanso,

sendo que a fase de indução é de cerca de 12 semanas e

sendo que o indivíduo tem um carcinoma urotelial do trato inferior.

18. Método, de acordo com a reivindicação 16 ou 17, caracterizado pela gemcitabina ser liberada por um dispositivo intravesicular.

19. Método, de acordo com a reivindicação 18, caracterizado pelo dispositivo intravesicular conter cerca de 225 mg de gemcitabina.

20. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 16 a 19, caracterizado pelo período de descanso entre a fase de indução e a fase de manutenção ser de cerca de 3 meses.

21. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 15 a 19, caracterizado pela fase de manutenção compreender dois ou mais períodos de liberação de gemcitabina.

22. Método, de acordo com a reivindicação 21, caracterizado pelos períodos de liberação de gemcitabina na fase de manutenção serem um separado por um período de descanso de cerca de 3 meses.

23. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 16 a 22, caracterizado pelos períodos de liberação de gemcitabina na fase de manutenção serem, cada um, de 3 semanas.

24. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 21 a 23, caracterizado pela gemcitabina ser liberada a uma dose de cerca de 1 mg/dia a cerca de 300 mg/dia durante os períodos de liberação da fase de indução ou da fase de manutenção.

25. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 21 a 24, caracterizado pela concentração de gemcitabina na urina ser de cerca de 1 µg/mL a cerca de 10 µg/mL durante os períodos de liberação da fase de indução ou da fase de manutenção.

26. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 16 a 25, caracterizado pelo indivíduo ser inelegível para ou ter recusado a quimioterapia à base de cisplatina.

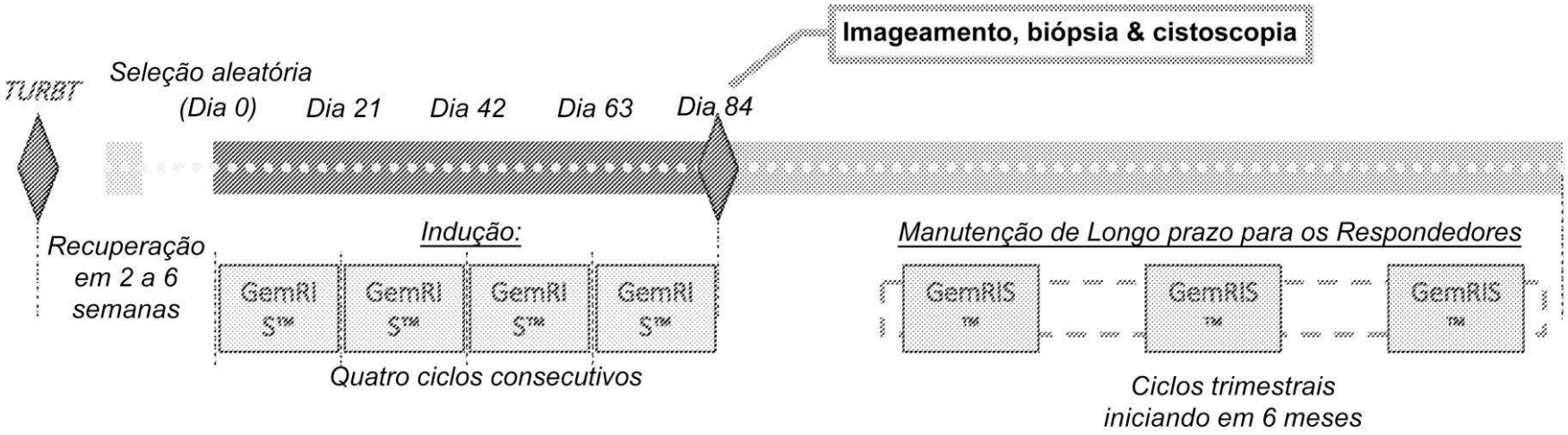
27. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 16 a 26, caracterizado pelo indivíduo ser inapto para, inelegível para ou ter recusado uma cistectomia radical.

28. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 16 a 27, caracterizado pelo indivíduo ter câncer de bexiga músculo invasivo.

29. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 16 a 27, caracterizado pelo indivíduo ter câncer de bexiga músculo não invasivo.

Petição 870200068560, de 02/06/2020, pág. 105/111

FIG. 1



RESUMO

Patente de Invenção: **"MÉTODOS DE TRATAMENTO E TERAPIA DE MANUTENÇÃO PARA CÂNCER DE BEXIGA USANDO GEMCITABINA".**

A presente invenção refere-se a métodos de tratamento de carcinomas uroteliais do trato inferior uroteliais que compreendem administrar gemcitabina continuamente e localmente à bexiga de um indivíduo em uma terapia de indução e/ou terapia de manutenção.