



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

(21) **PI0806039-8 A2**

(22) Data de Depósito: 09/12/2008
(43) Data da Publicação: 14/09/2010
(RPI 2071)



(51) Int.Cl.:
A61P 7/02
A61K 31/727

(54) Título: **USO DE AVE5026 PARA MINIMIZAR A
INCIDÊNCIA DE SANGRAMENTOS DURANTE UM
TRATAMENTO ANTITROMBÓTICO**

(73) Titular(es): Sanofi-Aventis

(72) Inventor(es): Dominique Destree

(57) Resumo: USO DE AVE5026 PARA MINIMIZAR A
INCIDÊNCIA DE SANGRAMENTOS DURANTE UM TRATAMENTO
ANTITROMBÓTICO. A presente invenção refere-se ao uso de
AVE5026 para minimizar a incidência de sangramentos durante um
tratamento antitrombótico.



Relatório Descritivo da Patente de Invenção para **"USO DE AVE5026 PARA MINIMIZAR A INCIDÊNCIA DE SANGRAMENTOS DURANTE UM TRATAMENTO ANTITROMBÓTICO"**.

5 A presente invenção refere-se ao uso de AVE5026 como um tratamento antitrombótico, onde o dito uso envolve uma incidência diminuída de sangramentos em comparação com um tratamento antitrombótico usual.

AVE5026 (código do Laboratório Sanofi-Aventis) pertence a uma nova geração de heparinas semi-sintéticas. Ele é uma nova heparina com peso molecular ultrabaixo, com um peso molecular médio de 2.000-3.000
10 dáltons e um perfil antitrombótico inusitado resultante da alta atividade do anti-Fator Xa e atividade anti-Fator IIa residual. Ele é obtido por despolimerização seletiva e controlada de heparina, como descrito no pedido de patente nº WO 2004/033503.

AVE5026 está em desenvolvimento clínico para prevenção de
15 tromboembolia venosa (VTE) (vide "The Pink Sheet", 1º de outubro de 2007, Volume 69, Nº 040, página 19).

A VTE é uma complicação freqüente após cirurgia de reposição total do joelho, bem como outros tipos de cirurgia. Os pacientes médicos podem apresentar também maiores riscos de VTE, por exemplo, quando
20 eles ficam confinados ao leito ou se eles têm outros fatores de risco, incluindo câncer ativo, VTE anterior, sépsis, doença neurológica aguda ou doença inflamatória do intestino. Portanto, o American College of Chest Physicians (ACCP) recomenda que todos pacientes que vão sofrer cirurgia grande e os pacientes médicos com fatores de risco de VTE recebam profilaxia rotineira
25 com uma heparina não-fracionada, uma heparina de baixo peso molecular, fondaparinux ou um antagonista de vitamina K (Geerts W.H. *et al.*, *Chest*, 133(Suplemento 6):381S-453S (2008)).

Estas terapias são eficazes, mas as propriedades antitrombóticas desses fármacos são acompanhadas de risco de hemorragia.

30 Descobriu-se agora que AVE5026 tem um perfil de segurança vantajoso.

Portanto, o tema de invenção é o uso de AVE5026 para minimi-

zar (diminuir) a incidência de sangramentos durante um tratamento anti-trombótico. Deve-se entender que o uso de AVE5026 como um fármaco anti-trombótico envolve uma menor incidência de sangramentos em comparação com um tratamento antitrombótico convencional. Na realidade, A-
5 VE5026 permite melhorar a relação risco/benefício durante um tratamento antitrombótico.

De acordo com a presente invenção, o termo "sangramento" (ou "qualquer sangramento") designa qualquer sangramento clinicamente relevante (ou hemorragia).

10 O termo "tratamento", como aqui utilizado, refere-se a administração de uma terapia a um indivíduo que tem uma doença ou condição constituída (no presente caso, uma patologia tromboembólica, tal como trombose venosa profunda (TVP), que pode levar à embolia pulmonar (EP)), ou que é considerado como estando em risco de uma patologia tromboem-
15 bólica. Deve-se entender, portanto, que o termo "tratamento", como utilizado na presente invenção, refere-se a um tratamento curativo de uma patologia estabelecida ou um tratamento profilático da dita patologia.

De acordo com a presente invenção, o efeito de minimizar a incidência de sangramentos significa mais particularmente em comparação
20 com a incidência de sangramentos durante um tratamento com enoxaparina. Em uma modalidade, a invenção refere-se, portanto, ao uso de AVE5026 para minimizar a incidência de sangramentos ("quaisquer sangramentos") durante um tratamento antitrombótico, em comparação com um tratamento com enoxaparina.

25 Em outra modalidade, a invenção refere-se ao uso de AVE5026 para minimizar a incidência de sangramentos durante um tratamento profilático para tromboembolia venosa (VTE).

Em outra modalidade, a invenção refere-se ao uso de AVE5026 para minimizar a incidência de sangramentos durante um tratamento profilá-
30 tico para trombose venosa profunda (TVP) que pode levar a edema pulmonar (EP).

Em outra modalidade, a invenção refere-se ao uso de AVE5026

para minimizar a incidência de sangramentos durante um tratamento anti-trombótico nas seguintes populações de pacientes:

- 5 - em pacientes que sofrem cirurgia de reposição do joelho, cirurgia de reposição do quadril, ou cirurgia de fratura do quadril, incluindo profilaxia prolongada;
- em pacientes que sofrem cirurgia abdominal que estão em risco de complicações tromboembólicas;
- em pacientes com câncer que sofrem quimioterapia; ou
- 10 - em pacientes médicos em risco de complicações tromboembólicas.

O uso de acordo com a presente invenção refere-se mais particularmente a minimizar a incidência de quaisquer sangramentos, como definido acima.

15 Em outra modalidade, a invenção refere-se a um método para minimizar a incidência de sangramentos durante um tratamento antitrombótico, onde o fármaco administrado é AVE5026.

O método de acordo com a invenção compreende a etapa de administrar a um paciente que dele necessita o produto AVE5026.

20 No método e uso de acordo com a invenção, o produto AVE5026 é administrado vantajosamente por 5 dias a vários meses. Particularmente, o produto AVE5026 é administrado vantajosamente por 7 a 10 dias em cirurgia ortopédica ou em cirurgia abdominal, por 1 mês em cirurgia de fratura do quadril, por vários meses para pacientes com câncer e por 10-14 dias para pacientes médicos.

25 No método e uso de acordo com a invenção, o produto AVE5026 é administrado vantajosamente uma vez ao dia.

No método e uso de acordo com a invenção, o produto AVE5026 é administrado vantajosamente por via subcutânea.

30 No método e uso de acordo com a invenção, o produto AVE5026 pode ser administrado em uma dose entre 10 e 20 mg: uma dose de 10 mg pode ser administrada a uma população específica de pacientes; entretanto, a dose de 20 mg é usada para a maioria dos pacientes.

Em outra modalidade, a invenção refere-se a uma composição farmacêutica que compreende AVE5026, útil para minimizar a incidência de sangramentos durante um tratamento antitrombótico. Tal composição farmacêutica compreende vantajosamente AVE5026, em uma dose subcutânea diária entre 10 e 20 mg (mais especificamente, 20 mg), bem como excipientes farmacêuticamente aceitáveis e inertes. Tais excipientes são escolhidos entre aqueles conhecidos nessas técnicas, de acordo com a formulação farmacêutica desejada e o modo de administração. Uma composição farmacêutica vantajosa de acordo com a invenção é uma formulação injetável adaptada para a via subcutânea.

A invenção será mais claramente entendida fazendo referência aos exemplos da invenção que se seguem, que estão incluídos neste relatório descritivo com o propósito meramente ilustrativo e não pretendem limitar a invenção.

15 1) Preparação de AVE5026

AVE5026 é preparado pela despolimerização de um sal de amônio quaternário do éster benzílico de heparina em um meio orgânico, por meio de uma base fosfazeno (BEMP: 2-t-butil-imino-2-dietil-amino-1,3-dimetil-peridro-1,2,3-diazafosforina), conversão do sal de amônio quaternário do éster benzílico da heparina despolimerizada em um sal de sódio, saponificação dos ésteres residuais e finalmente purificação.

A etapa de despolimerização é realizada vantajosamente em um solvente aprótico, tal como dicloro-metano, contendo uma porcentagem de água menor do que 0,6%. De preferência, esta porcentagem de água deve ser entre escolhida entre menos do que 0,3% e mais particularmente menos do que 0,2%.

Vantajosamente, a razão molar base fosfazeno/éster é entre 0,2 e 5, de preferência entre 0,6 e 2, e mais particularmente entre 0,8 e 1,2. O uso da razão equimolar é preferido.

O sal de amônio quaternário do éster benzílico de heparina é vantajosamente o sal de benzetônio.

O método para preparar AVE5026, portanto, compreende as

seguintes etapas:

a) transalifcação de heparina sódica pela ação de cloreto de benzetônio,

5 b) esterifcação de heparinato de benzetônio pela ação de cloreto de benzila,

c) transalifcação do éster benzílico de heparina obtido para um sal de amônio quaternário, por sais de benzetônio,

d) despolimerização do sal de benzetônio do éster benzílico de heparina pelo método definido acima,

10 e) conversão do sal de benzetônio em um sal de sódio,

f) saponifcação pela ação de uma base tal como hidróxido de sódio,

g) purifcação, particularmente pela ação de um agente oxidante tal como peróxido de hidrogênio.

15 A etapa e) é conduzida genericamente tratando o meio de reação com uma solução alcoólica de acetato de sódio e, de preferência, com uma solução a 10% de acetato de sódio em metanol (peso/volume), em uma temperatura entre 15 e 25 °C. O equivalente em peso de acetato adicionado é de preferência 3 vezes maior do que a massa de sal de benzetônio do éster benzílico de heparina usado na reação de despolimerização.

20 A saponifcação (etapa f) é conduzida genericamente por meio de hidróxido de metal alcalino, tal como hidróxido de sódio, hidróxido de potássio, ou hidróxido de lítio, em um meio aquoso, em uma temperatura entre 0 e 20 °C e, de preferência, entre 0 e 10 °C. 1 a 5 equivalentes molares de hidróxido de metal alcalino devem ser usados genericamente. De preferência, a saponifcação deve ser conduzida na presença de 1 a 2 equivalentes molares de hidróxido de metal alcalino.

30 A purifcação (etapa g) é conduzida por meio de peróxido de hidrogênio, em um meio aquoso, em uma temperatura de 10 a 50 °C. De preferência, esta operação é conduzida entre 20 e 40 °C.

O sal de amônio quaternário (sal de benzetônio) do éster benzílico de heparina é preparado de acordo com o esquema de reação que se

segue:

a) conversão da heparina na forma de um sal de sódio por meio de cloreto de benzetônio, para obter heparinato de benzetônio (transalifcação),

5 b) esterificação do sal de benzetônio obtido acima por meio de cloreto de benzila e tratamento com uma solução alcoólica de acetato de sódio, para obter o sal de sódio do éster benzílico de heparina, e

c) transalifcação do sal de sódio do éster benzílico de heparina para um sal de amônio quaternário (sal de benzetônio).

10 A reação da etapa a) é conduzida pela ação de cloreto de benzetônio em excesso, em heparina sódica, em uma temperatura na região de 15 a 25 °C. Vantajosamente, a razão molar de sal/heparina sódica é entre 3 e 4.

15 A heparina de partida usada é de preferência uma heparina porcina. Esta última pode ser purificada previamente para reduzir seu nível de sulfato de dermatano de acordo com o método descrito na patente nº FR2663639.

20 A esterificação da etapa b) é conduzida de preferência em um solvente orgânico clorado (por exemplo, clorofórmio ou cloreto de metileno), em uma temperatura entre 25 e 45 °C, e de preferência, entre 30 e 40 °C. O éster na forma de um sal de benzetônio é então recuperado na forma de um sal de sódio por precipitação por meio de acetato de sódio a 10% em peso em um álcool, tal como metanol. 1 a 1,2 volumes de álcool são usados genericamente por volume de meio de reação. A quantidade de cloreto de benzila e o tempo da reação são ajustados para obter um grau de esterificação entre 50 e 100% , e de preferência, entre 70 e 90%. De preferência, usa-se 0,5 a 1,5 parte em peso de cloreto de benzila por 1 parte em peso de sal de benzetônio de heparina. Similarmente, de preferência, o tempo da reação deve ser entre 10 e 35 horas.

30 A etapa de transalifcação c) é conduzida por meio de cloreto de benzetônio em um meio aquoso, em uma temperatura entre 10 e 25 °C. Vantajosamente, a razão molar de cloreto de amônio quaternário/sal de só-

dio do éster benzílico de heparina é entre 2 e 3.

Este processo, descrito no documento nº WO 2004/033503, permite obter uma heparina de baixo peso molecular com um peso molecular médio de 2.000-3.000 dáltons, uma atividade anti-Fator Xa entre 150-200 UI/mg (mais particularmente, entre 150-180 UI/mg), uma atividade anti-Fator IIa menor do que 5 UI/mg, e mais particularmente 0,5 a 3,5 UI/mg, e uma razão de atividade anti-Fator Xa/anti-Fator IIa maior do que 30.

A atividade anti-Xa é medida pelo método amidolítico sobre um substrato cromogênico descrito por Teien *et al.*, *Thromb. Res.*, 10:399-410 (1977), com, como padrão, o primeiro padrão internacional para heparinas de baixo peso molecular. A atividade anti-IIa é medida pela técnica descrita por Anderson, L.O. *et al.*, *Thromb. Res.*, 15:531-541 (1979), com, como padrão, o primeiro padrão internacional para heparinas de baixo peso molecular.

15 2) Métodos

2.1: Pacientes

Os pacientes foram considerados para inclusão no estudo caso eles tivessem uma idade ≥ 18 anos e estivessem sofrendo cirurgia de reposição total eletiva do joelho, ou revisão de um procedimento primário que foi realizado pelo menos 6 meses antes da entrada no estudo. Todos pacientes forneceram consentimento por escrito.

As razões principais para exclusão do estudo foram: qualquer cirurgia ortopédica grande nos 3 meses anteriores; sinais ou sintomas clínicos de VTE nos 12 meses anteriores; sangramento ativo; um distúrbio de sangramento congênito ou adquirido documentado; insuficiência renal grave; doença maligna progressiva; hipertensão arterial descontrolada; acidente vascular cerebral isquêmico ou infarto de miocárdio nos 3 meses anteriores; tratamento com anticoagulantes ou fármacos antiplaquetários durante a semana antes da cirurgia; traumatismo recente, cirurgia grande, cirurgia do olho, ou biópsia de órgão parenquimatoso; contra-indicação para terapia com heparina ou sensibilidade a meio de contraste iodado; trombocitopenia; e anemia significativa. As mulheres foram excluídas caso elas estivessem

grávidas ou amamentando, ou não usando contraceptivo eficaz.

2.2: Desenho do Estudo

Este foi um estudo aleatório, multicêntrico, duplo-cego, "double-dummy", em grupos paralelos, de resposta à dose AVE5026 (Sanofi-Aventis, França) com um braço calibrador de enoxaparina (Clexane[®]/Lovenox[®]), em 5 pacientes que sofreram reposição total eletiva do joelho. A enoxaparina foi incluída como um braço calibrador positivo visto que as heparinas de baixo peso molecular são uma terapia-padrão recomendada pelo ACCP para prevenção de VTE em pacientes que sofreram cirurgia de reposição do total do 10 joelho (Geerts, W.H. *et al.*, vide acima) e porque a enoxaparina demonstrou eficácia nesta população (Leclerc, J.R. *et al.*, *Ann. Int. Med.* 124:619–26 (1996); Brookenthal, K.R. *et al.*, *J. Arthroplasty* 16:293–300 (2001); Fitzgerald, R.H. Jr *et al.*, *J. Bone Joint Surg. Am.* 83-A:900–6 (2001); Howard, A.W. *et al.*, *Thromb. Haemost.* 79:902–6 (1998)).

15 Os pacientes foram designados aleatoriamente a seis grupos de tratamento (vide Figura 1), usando randomização centralizada por intermédio de um sistema de resposta de voz interativo. A randomização foi estratificada em grupos de tratamento pré-operatório e pós-operatório, de acordo com o fato de se o investigador desejava ou não realizar uma injeção pré- 20 operatória. Devido ao risco de hematoma epidural ou espinhal, os pacientes programados para receber anestesia loco-regional não puderam ser randomizados no estrato pré-operatório.

O dia da cirurgia foi definido como Dia 1. O tratamento foi continuado até o Dia 5–10, e uma venografia bilateral mandatória foi realizada 25 entre os Dias 5 e 11. Os pacientes foram acompanhados depois da cirurgia por 30 ± 3 dias.

Um Comitê de Monitoramento de Dados independente monitorou continuamente a segurança e a eficácia. O comitê pôde recomendar mudanças no protocolo, bem como a descontinuação de estudos de fármacos para um ou mais dos grupos de doses, caso considerasse que os 30 pacientes estavam correndo risco excessivo.

O estudo foi conduzido de acordo com as orientações da Confe-

rência Internacional sobre Harmonização para Boa Prática Clínica no espírito da Declaração de Helsinki. O protocolo da pesquisa foi aprovado por juntas de revisão institucional locais independentes.

2.3: Esquemas de Tratamento

5 AVE5026 em doses de 5, 10, 20, 40, e 60 mg (frascos de uso único) e enoxaparina em uma dose de 40 mg (seringas pré-carregadas) foram ambos administrados uma vez ao dia, pela via subcutânea. Os pacientes no estrato pré-operatório receberam sua primeira dose do fármaco em estudo 12 ± 1 h antes da cirurgia, sua segunda dose 8 ± 1 h depois da cirurgia, todas doses subseqüentes dentro de 24 ± 2 h da dose anterior. Os pa-
10 cientes no estrato pós-operatório receberam sua primeira dose do fármaco em estudo 8 ± 1 h depois da cirurgia, e todas doses subseqüentes dentro de 24 ± 2 h da dose anterior.

Durante o período de tratamento inteiro o uso de compressão pneumática intermitente e qualquer outro fármaco anticoagulante, trombolítico, ou antiplaquetário foi proibido, exceto por aspirina em dose baixa nos
15 pacientes com doença arterial coronariana. O uso de fármacos antiinflamatórios não-esteróides foi desencorajado.

2.4: Resultados do Estudo

20 Além da eficácia, que foi o resultado principal, a segurança também foi avaliada neste estudo.

O resultado final de segurança foi a incidência de sangramento grande, adjudicado por um comitê independente, entre a primeira dose do fármaco em estudo e 3 dias depois da última dose. Um sangramento grande
25 incluía sangramento fatal, sangramento no local da cirurgia, levando a uma intervenção, sangramento que foi retroperitoneal ou intracraniano, ou que envolvia qualquer outro órgão crítico (por exemplo, olho, glândula adrenal, pericárdio, ou espinha), e sangramento em local não cirúrgico, que requer intervenção cirúrgica ou sangramento em local manifesto não-cirúrgico com
30 um índice de sangramento de 2 ou mais. O índice de sangramento foi calculado como a diferença entre hemoglobina pré-sangramento e pós-sangramento mais o número de unidades sangüíneas transfundidas.

Um sangramento pequeno foi definido como sangramento clinicamente manifesto que não atendeu aos critérios para sangramento grande.

Outros episódios adversos também foram monitorados durante o estudo, como o foram as contagens de plaquetas e testes da função hepática.

2.5: Análise Estatística

A principal análise estatística foi uma avaliação da resposta à dose de AVE5026 no resultado principal. A determinação do tamanho da amostra baseou-se na presunção que a incidência da eficácia primária para os grupos de dose de AVE5026 ficaria na faixa entre 12,5% (dose mais alta) e 40% (dose mais baixa). Presumindo uma tendência linear na relação de resposta à dose e levando em consideração o modelo de regressão logarítmica que ia ser usado, concluiu-se que 100 pacientes eram necessários em cada um dos cinco grupos de doses de AVE5026 para detectar um efeito significativo da dose com 85% de potência (Patel, H.I., *J. Biopharm. Stat.* 2:1–8 (1992)). Um número similar de pacientes era para ser recrutado no braço de enoxaparina. O número-alvo de pacientes permitiu que uma falha para obter os dados de eficácia primária fosse de até 30%.

A população de eficácia primária incluiu pacientes randomizados que receberam pelo menos 1 dose do fármaco em estudo, que sofreram cirurgia de reposição total do joelho e que eram elegíveis para o resultado primário. A população de segurança incluiu todos pacientes que foram randomizados e tratados. A análise primária foi planejada nos estratos coletados (pré-operatórios e pós-operatórios).

A presença ou ausência de uma resposta à dose para o resultado de eficácia primária foi estimada usando um teste bilateral de Cochran-Armitage para tendência, usando os logaritmos das doses como pontuação e um modelo de regressão logística que inclui níveis de doses logarítmicos como co-variâncias. A incidência do resultado de eficácia primária também foi comparada entre cada um dos grupos de doses de AVE5026 e o grupo de enoxaparina, usando um teste bilateral de Cochran-Mantel-Haenszel ajustado ao estrato. Os efeitos de resposta à dose foram resultados de eficá-

cia secundária e resultados de segurança, como descrito para o resultado de eficácia primária. Todas analyses estatísticas foram conduzidas usando a versão SAS 8.2.

3) Resultados

5 3.1: Pacientes

Um total de 690 pacientes foi randomizado para receber os fármacos em estudo (vide Figura 1). 12 pacientes não receberam qualquer fármaco em estudo, deixando 678 disponíveis para a análise da segurança. 28 pacientes interromperam prematuramente o fármaco em estudo, 21 deles por causa de episódios adversos. Um total de 67,2% dos pacientes randomizados foram incluídos na população de eficácia primária. As exclusões se deveram principalmente aos venogramas não realizados (50 pacientes) ou porque os testes diagnósticos de VTE não eram avaliáveis (164 pacientes).

15 Os seis grupos de tratamento foram bem equiparados quanto às características demográficas e cirúrgicas basais, e perfis de fatores de risco de VTE. A maioria dos pacientes era de mulheres (76,8%) e caucasianos (78,2%). A idade média da população era de 66 anos (faixa: 27 a 85 anos), com 15,0% dos pacientes mais velhos do que 75 anos. Quase metade (45,0%) dos pacientes era obesa (índice de massa corporal ≥ 30 kg/m²), e 5,4% tinham insuficiência renal moderada (depuração de creatinina ≥ 30 a <50 mL/min). Um total de 28,5% dos pacientes tinha histórico anterior de cirurgia ortopédica grande e muito poucos (0,7%) tinham um histórico de VTE. As características dos pacientes excluídos da análise de eficácia primária não diferiam das daqueles pacientes incluídos na análise.

25 A maioria dos pacientes recebeu anestesia regional (83,0%). Apenas 5% dos pacientes receberam tratamento pré-operatório. A duração média do tratamento pós-operatório foi idêntica em todos grupos de tratamento (8 dias).

30 3.2: Segurança

Houve um efeito significativo de resposta à dose para AVE5026 para sangramento grande ($p = 0,0231$) e qualquer sangramento ($p = 0,0003$)

na população de segurança.

Seis pacientes experimentaram sangramentos grandes nos grupos de doses de AVE5026, 4 deles no grupo de 60 mg de AVE5026 (3 sangramentos cirúrgicos e 1 sangramento gastrointestinal). Um paciente no grupo de 40 mg de AVE5026 experimentou um sangramento no local cirúrgico, levando a uma intervenção, e 1 paciente no grupo de 20 mg teve sangramento gastrointestinal manifesto. Nenhum paciente no braço de enoxaparina experimentou sangramento grande. Um paciente no estrato pré-operatório que recebeu 60 mg de AVE5026 experimentou um episódio de sangramento grande; os episódios restantes de sangramento grande foram em pacientes no estrato pós-operatório. Um sangramento cirúrgico grande pós-operatório justificou descontinuação do tratamento para 2 pacientes, ambos no grupo de 60 mg de AVE5026. Nenhum caso de sangramento fatal ou sangramento em um órgão crítico foi observado.

Os resultados em termos de sangramentos grandes, pequenos e quaisquer sangramentos, como definidos acima, estão apresentados na Tabela 1 ($N = 678$).

Tabela 1:

	AVE5026					Enoxaparina
	5 mg (N = 92)	10 mg (N = 87)	20 mg (N = 130)	40 mg (N = 133)	60 mg (N = 117)	
Sangramentos grandes						
<i>n</i>	0	0	1	1	4	0
%	0	0	0,8	0,8	3,4	0
(95% CI)	0,0-3,9	0,0-4,2	0,0-4,2	0,0-4,1	0,9-8,5	0,0-3,1
Sangramentos pequenos						
<i>n</i>	5	4	4	9	20	6
%	5,4	4,6	3,1	6,8	17,1	5,0
(95% CI)	(1,8-12,2)	(1,3-11,4)	0,8-7,7	3,1-12,5	10,8-25,2	(1,9-10,7)
Quaisquer sangramentos						
<i>n</i>	5	4	5	10	24	6
%	5,4	4,6	3,8	7,5	20,5	5,0
(95% CI)	(1,8-12,2)	(1,3-11,4)	(1,3-8,7)	(3,7-13,4)	(13,6-29,0)	(1,9-10,7)

N: número total de pacientes

n: número de pacientes que experimentaram episódios de sangramento

CI: intervalo de confiança

Os resultados na Tabela 1 demonstram uma incidência mais baixa de quaisquer episódios de sangramentos para AVE5026 nas doses de 10 e 20 mg (especialmente na dose de 20 mg), em comparação com o braço de enoxaparina. Isto sugere um melhor perfil de segurança para A-

5 VE5026 nestas doses.

REIVINDICAÇÕES

1. Uso de AVE5026 para minimizar a incidência de sangramentos durante um tratamento antitrombótico.

5 2. Uso, de acordo com a reivindicação 1, onde a incidência de sangramentos é minimizada em comparação com um tratamento com enoxaparina.

3. Uso, de acordo com a reivindicação 1 ou 2 para minimizar a incidência de quaisquer sangramentos.

10 4. Uso de AVE5026 para melhorar a relação de risco/benefício durante um tratamento antitrombótico.

5. Uso, de acordo com a reivindicação 4, onde a relação risco/benefício é melhorada em comparação com um tratamento com enoxaparina.

15 6. Uso, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 5, onde o tratamento antitrombótico é um tratamento profilático para tromboembolia venosa.

7. Uso, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 6, onde o tratamento antitrombótico é um tratamento profilático para trombose venosa profunda que pode levar a uma embolia pulmonar.

20 8. Uso, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 7, onde o tratamento antitrombótico é administrado a uma população de pacientes escolhida entre:

25 - pacientes que sofrem cirurgia de reposição do joelho, cirurgia de reposição do quadril, ou cirurgia de fratura do quadril, incluindo uma profilaxia prolongada;

- pacientes que sofrem cirurgia abdominal que estão em risco de complicações tromboembólicas;

30 - pacientes com câncer que sofrem quimioterapia; e
- em pacientes médicos em risco de complicações tromboembólicas.

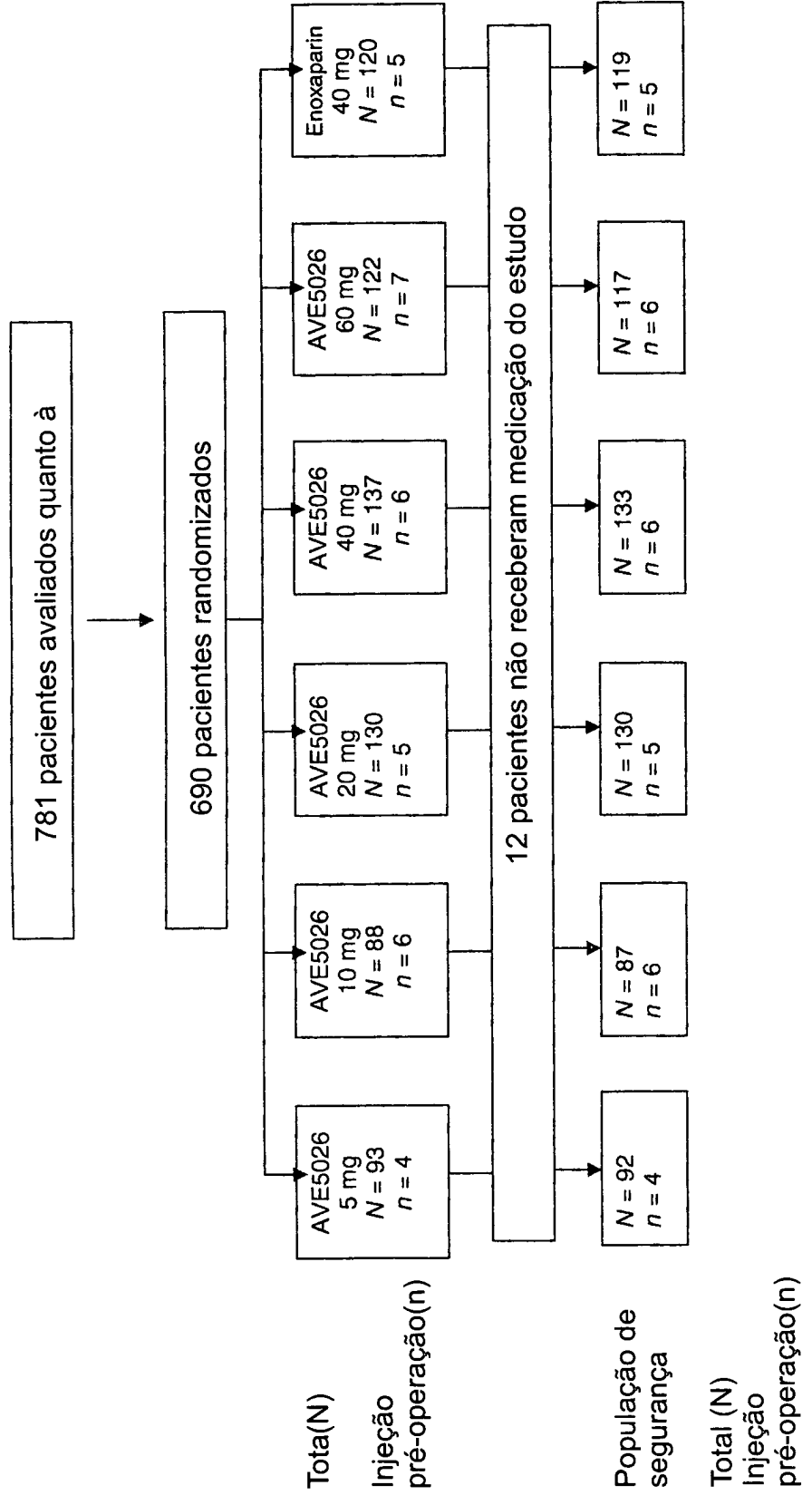
9. Uso, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 8, onde AVE5026 é administrado em uma dose entre 10 e 20 mg.

10. Uso, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 9, onde AVE5026 é administrado em uma dose de 20 mg.

11. Composição farmacêutica que compreende AVE5026, útil para minimizar a incidência de sangramentos durante um tratamento anti-trombótico.

5

FIG. 1



RESUMO

Patente de Invenção: "**USO DE AVE5026 PARA MINIMIZAR A INCIDÊNCIA DE SANGRAMENTOS DURANTE UM TRATAMENTO ANTITROMBÓTICO**".

5

A presente invenção refere-se ao uso de AVE5026 para minimizar a incidência de sangramentos durante um tratamento antitrombótico.