

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 600 912**

51 Int. Cl.:

A61K 9/14 (2006.01)
A61K 31/337 (2006.01)
A61K 31/555 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)
A61K 45/06 (2006.01)
A61N 5/10 (2006.01)
A61K 33/24 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **28.03.2011** **PCT/US2011/030209**
87 Fecha y número de publicación internacional: **06.10.2011** **WO11123395**
96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **28.03.2011** **E 11763292 (7)**
97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **07.09.2016** **EP 2552415**

54 Título: **Métodos para tratar el cáncer**

30 Prioridad:

29.03.2010 US 318774 P
14.01.2011 US 433132 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
13.02.2017

73 Titular/es:

ABRAXIS BIOSCIENCE, LLC (100.0%)
11755 Wilshire Boulevard, Suite 2100
Los Angeles, CA 90025, US

72 Inventor/es:

DESAI, NEIL, P. y
SOON-SHIONG, PATRICK

74 Agente/Representante:

DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto

ES 2 600 912 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre Concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Métodos para tratar el cáncer

Campo técnico

La presente invención se refiere a composiciones para utilizar en un método de tratamiento del cáncer de pulmón no microcítico (NSCLC, *non-small-cell lung cancer*), método que comprende administrar composiciones que comprenden nanopartículas que comprenden paclitaxel y una albúmina y un agente basado en platino (por ejemplo, carboplatino), y donde el NSCLC es un carcinoma de células escamosas.

Antecedentes

En los Estados Unidos, el cáncer de pulmón es la principal causa de muerte por cáncer, tanto en hombres como en mujeres. En 1998, se diagnosticaron aproximadamente 171.500 casos nuevos, lo que derivó en unas 160.100 muertes como consecuencia de esta enfermedad. Las mujeres mueren más de cáncer de pulmón que de cáncer de mama, ovario y útero combinados, y los hombres mueren cuatro veces como resultado del cáncer de pulmón que del cáncer de próstata. La mayoría de los pacientes a los que se les diagnostica NSCLC no pueden curarse con una cirugía y, en último término, fallecen de esta enfermedad. Véase SEER Cancer Statistics Review 2001. La mediana de la supervivencia de los pacientes con NSCLC metastásico no tratados es de solo cuatro a cinco meses; solo el 10 % alcanza una tasa de supervivencia de un año. Rapp E. et al. *J Clin Oncol.* 1988;6:633-41.

La quimioterapia mejora solo moderadamente la mediana de supervivencia (MST, *median survival time*) de pacientes con NSCLC localmente avanzado o metastásico, en comparación con el mejor tratamiento paliativo (BSC, *best supportive care*). Los agentes quimioterapéuticos de primera generación extendieron la supervivencia de los pacientes con NSCLC en estadios IIIB y IV en un porcentaje variable entre el 10 % y el 15 %, en comparación con el BSC. Varios metaanálisis indican que los regímenes que contienen cisplatino confieren un aumento de 6 a 8 semanas en la MST, y del 15 % al 25 % en la supervivencia de un año. Véase Non Small Cell Lung Cancer Collaborative Grupo. *Br Med J.* 1995;311:899-909; Grilli R. et al. *J Clin Oncol.* 1993;11:1866-1872; Souquet P.J. et al. *Lancet* 1993;342:19-21. Los agentes más utilizados para tratar el NSCLC incluyen: carboplatino (tasa de respuesta (RR, *tasa de respuesta*): 20 %-25 %; véase Bonomi P.D. et al. *J Clin Oncol.* 1989;7:1602-13), Taxol® (RR: 20 %-25 %; véase Gatzemeier U. et al. *Lung Cancer.* 1995;12(Suppl 2):S101-S106; Hainsworth J.D. et al. *J Clin Oncol.* 1995. 13(7):1609-1614), docetaxel (RR: 23%-33%; véase Fossella F.V. et al. *J Clin Oncol.* 1995;13(3):645-651; Cerny T. et al. *Br J Cancer.* 1994;70:384-387), gemcitabina (RR: 20 %-25 %; véase Shepherd F.A. *Anticancer Drugs.* 1995;6(Suppl 6):9- 25; Sorensen J.B. *Lung Cancer.* 1995;12 (Suppl 1):S173-S175) y vinorelbina (RR: 29,4 %; véase Depierre A. et al. *Proc ASCO,* 1988. 7:201). La MST para estos fármacos varía entre 7,5 y 9,5 meses.

La mayoría de las combinaciones de tratamientos que existen hasta la fecha se centran en el uso de regímenes basados en platino. Los agentes basados en platino son agentes alquilantes, que se unen covalentemente al ADN y entrecruzan las cadenas de ADN, lo cual da como resultado la inhibición de la función y síntesis de ADN, así como también, la inhibición de transcripción. Las combinaciones de quimioterapia basada en platino han demostrado mejoras respecto de las terapias con un solo agente en el NSCLC avanzado. Véase Dubey S. y Schiller J.H. *Hematol Oncol Clin N Am.* 2004;18:101-114. Por ejemplo, el Taxol® (200-225 mg/m²) en combinación con carboplatino (AUC = 6) administrado cada 3 semanas es un régimen de tratamiento bien aceptado y que se utiliza comúnmente para los pacientes con NSCLC, produciendo tasas de respuesta objetivas en estudios de fase III del 17 %, 25 %, 29 %, 32 %, y 37 %. Véase Schiller J.H. et al. *N Engl J Med.* 2002;346:92-98; Kelly K. et al. *J Clin Oncol.* 2001;19:3210-3218; Herbst R.S. et al. *J Clin Oncol.* 2004;22:785-794; Scagliotti G.V. et al. *J Clin Oncol.* 2002;20:4285-4291; Lilenbaum R.C. et al. Presentado en: *American Society of Clinical Oncology* (ASCO, Sociedad Estadounidense de Oncología Clínica), junio de 2002. Resumen 2. Las toxicidades asociadas con este régimen tuvieron una naturaleza similar a la de aquellas asociadas con Taxol® y carboplatino individualmente, y la combinación no demostró toxicidades nuevas ni imprevistas. Los parámetros de eficacia fueron similares entre el Taxol® 100 mg/m², una vez por semana durante 3 de 4 semanas, con carboplatino AUC = 6, y Taxol® 100 mg/m² y carboplatino AUC = 6 el día 1 de cada ciclo de 3 semanas. Véase Belani et al. *J Clin Oncol.* 2008;26(3):468-473.

Un reciente estudio de fase III que comparaba la combinación de carboplatino/Taxol® con otros dobletes (cisplatino/Taxol® frente a cisplatino/gemcitabina frente a cisplatino/docetaxel frente a carboplatino/Taxol®) demostraron que todas las combinaciones tienen una eficacia similar. Véase Schiller J.H. et al. *N Engl J Med.* 2002;346:92-98. Sin embargo, debido a su perfil de seguridad más favorable, el Eastern Collaborative Oncology Grupo (ECOG, Grupo de colaboración del Este en Oncología) seleccionaron al carboplatino/Taxol® como su régimen de referencia para futuros estudios. Véase Schiller J.H. et al. *N Engl J Med.* 2002;346:92-98.

El Taxol® (Bristol-Myers Squibb Co., Princeton, New Jersey) contiene el agente quimioterapéutico activo paclitaxel. El paclitaxel se une a la subunidad β de la tubulina, los bloques de construcción de los microtúbulos, lo cual causa la hiperestabilización de las estructuras de los microtúbulos. La estructura resultante de paclitaxel/microtúbulos no puede desarmarse, deteniendo así la mitosis e inhibiendo la angiogénesis. Como el paclitaxel es altamente hidrófobo, las formulaciones disponibles en plaza incluyen los disolventes sintéticos para posibilitar la administración parenteral: el Taxol® contiene una combinación de Cremophor® EL (aceite de ricino polietilado) y etanol como

vehículo del paclitaxel.

El disolvente empleado en el Taxol® provoca cierta preocupación debido a sus propiedades negativas intrínsecas. Los datos emergentes indican que el Cremophor es un compuesto biológica y farmacológicamente activo que contribuye directamente a las toxicidades severas observadas en pacientes tratados con Taxol®. Entre las toxicidades bien caracterizadas y relacionadas con el disolvente se encuentran las reacciones graves de hipersensibilidad (que pueden ser fatales, incluso con la medicación previa con esteroides); la liberación de histamina y la neuropatía periférica prolongada, y a veces irreversible, asociada con la desmielinización y la degeneración axonal. Véase Gelderblom H. et al. *Eur J Cancer*. 2001;37:1590-8. Review; Lorenz W. et al. *Agents and Actions* 1977;7:63-67; Weiss R.B. et al. *J Clin Oncol*. 1990;8:1263-1268. Por otra parte, estos solubilizantes afectan de manera adversa la eficacia debido a que el fármaco activo queda atrapado o encerrado en las micelas formadas en el compartimiento del plasma. Véase ten Tije A.J. et al. *Clin Pharmacokinet*. 2003;42:665-85. Review. Dicho encierro altera la farmacocinética (PK, *pharmacokinetics*) del fármaco, lo cual conduce a una mayor exposición sistémica al fármaco, una menor depuración del fármaco, una PK no lineal y la falta de actividad antitumoral dependiente de la dosis. Véase ten Tije A.J. et al. *Clin Pharmacokinet*. 2003;42:665-85. Review; Winer E. et al. *Proceedings of ASCO* 1998, Vol 17, Resumen 388; Sparreboom A. et al. *Cancer Res*. 1999; 59(7):1454-1457; van Tellingen O. et al. *Br J Cancer*. 1999;81:330-5. El encierro del fármaco no solo afecta a los taxanos sino también a los fármacos coadministrados (por ejemplo, antraciclinas, compuestos de platino) y de esta manera, es una consideración importante en el diseño de las terapias combinadas. Véase ten Tije A.J. et al. *Clin Pharmacokinet*. 2003;42:665-85. Review.

Dado que los datos emergentes indicaron que el disolvente empleado en el Taxol® puede incidir de manera negativa en la eficacia y perfil de toxicidad de la quimioterapia que comprende Taxol®, se han desarrollado nuevas formulaciones de paclitaxel. El Nab-paclitaxel (ABI-007 o Abraxane®; Abraxis BioScience, Los Ángeles, California) es una nueva partícula de paclitaxel, libre de disolventes, no cristalina, amorfa, ligada a la albúmina, con un tamaño medio de aproximadamente 130 nm suspendido en solución salina normal. Véase, por ejemplo, los documentos de patente de los EE. UU. con los números 5.916.596; 6.506.405; 6.749.868, 6.537.579 y 7.820.788 y también en la publicación del documento de patente de los EE. UU. con el número 2007/0082838. El Nab-paclitaxel es el cebador de una nueva clase de agentes anticancerígenos que incorporan la tecnología de las partículas y explotan las propiedades únicas de la albúmina, un portador natural de las moléculas lipofílicas en seres humanos. El Nab-paclitaxel utiliza la vía del receptor de la albúmina (gp60)/caveolina-1 (CAV1) logrando una alta acumulación de paclitaxel intratumoral. Véase Desai et al. *Clin Cancer Res* 2006; 12(4):1317-1324. El Nab-paclitaxel tiene ventajas en comparación con el Taxol® con respecto a la menor toxicidad, mayor facilidad de administración, menor duración de la infusión del fármaco y la facultad de evitar las reacciones de hipersensibilidad.

Cuando se administró Nab-paclitaxel a una dosis de 260 mg/m² cada 3 semanas a 43 pacientes con NSCLC como terapia de primera línea, se obtuvo una tasa de respuesta objetiva del 16 %, donde un 49 % adicional de los pacientes lograron controlar la enfermedad (lo cual se define como enfermedad estable durante al menos 16 semanas, además de lograr respuestas objetivas) y fue bien tolerado, sin que ningún paciente desarrollara ninguna toxicidad de grado 4 en ningún momento durante el curso del tratamiento. Véase Green M.R. et al. *Ann Oncol*. 2006;17:1263-8. Cuando el Nab-paclitaxel se administró a una dosis de 125 mg/m² una vez por semana, durante 3 semanas, seguido por una semana de reposo farmacológico, a 40 pacientes de edad avanzada con NSCLC en estadio IV (mediana de edad 70), las tasas de la respuesta objetiva y del control de la enfermedad fueron del 30 % y del 50 % respectivamente. Véase Rizvi N.A. et al. *J Clin Oncol*, 2006 Procedimientos post-encuentro anual de ASCO (edición post-encuentro). Vol 24, No 18S (Suplemento del 20 de junio), 2006: 7105.

Una alta tasa de respuesta a la monoterapia no necesariamente se traduce en una tasa de respuesta a la terapia combinada significativamente mayor en un ensayo de fase III; mucho menos deriva en una eficacia adicional. Véase Lynch et al. *J Clin Oncol*. 2010;28(6):911-917 ("Más de una docena de ensayos de fase III han investigado sin éxito abordajes dirigidos combinados con dobles de platino.").

En vista de las mejores tasas de respuesta objetivas en comparación con Taxol®, el Nab-paclitaxel se combinó con carboplatino para evaluar la eficacia y toxicidad en NSCLC. En 100 pacientes tratados con carboplatino (AUC 6) más Nab-paclitaxel cada 3 semanas, en dosis comprendidas entre 225 y 340 mg/m², la tasa de respuesta global fue del 27 % (véase Hawkins M.J. et al. *J Clin Oncol*, 2006 Procedimientos del Encuentro Anual de ASCO (Edición Post-encuentro). Vol 24, No 18S (Suplemento del 20 de junio), 2006: 7132) y se informó una tasa de respuesta del 50 % utilizando 100 mg/m² de Nab-paclitaxel una vez por semana, en combinación con carboplatino en pacientes con NSCLC (véase Allerton J.P. et al. *J Clin Oncol*, Procedimientos del Encuentro Anual 2006 de ASCO (Edición Post-encuentro). Vol 24, No 18S (Suplemento del 20 de junio), 2006: 7127). Además, en otro estudio, unos pacientes con NSCLC con confirmación histológica de adenocarcinoma que recibían Nab-paclitaxel una vez por semana en combinación con carboplatino lograron una ORR [*overall response rate*, tasa de respuesta global] del 59 %, en tanto que los pacientes con NSCLC con confirmación histológica de carcinoma de células escamosas lograron una ORR del 39 %. Véase Socinski M.A. et al. IASLC, 13.ª Conferencia Mundial sobre el Cáncer de pulmón. San Francisco, CA; 31 de julio al 4 de agosto de 2009.

Están surgiendo otros datos que indican que el NSCLC es un cáncer diverso, con resultados de tratamiento y supervivencia que a menudo dependen de la histología de la neoplasia maligna y del perfil de las moléculas del

NSCLC. Por ejemplo, el análisis de supervivencia demostró previamente una asociación significativa de la SPARC [Secreted Protein Acidic and Rich in Cysteine, proteína secretada ácida y rica en cisteína] estromal (también conocida como osteonectina y BM40) con los marcadores de hipoxia/acidez y con un mal pronóstico en el cáncer de pulmón no microcítico. Véase Koukourakis et al. *Cancer Research*. 2003. 63:53756-5380. Además, los estudios anteriores también indicaron que la histología puede ser un predictor importante para la respuesta clínica. En un ensayo de fase III del NSCLC que compara al cisplatino más gemcitabina con el cisplatino más pemetrexed, por ejemplo, el uso del cisplatino y del pemetrexed en un paciente con adenocarcinoma y carcinoma de células grandes dio como resultado una supervivencia significativamente mayor que la terapia de cisplatino y gemcitabina, en tanto que o se observó una diferencia significativa en el carcinoma de células escamosas. Véase Scagliotti et al. *J Clin Oncol*. 2008;26(21)3543-3551. El carcinoma de células escamosas de pulmón representa un tercio del cáncer de pulmón primario y un tumor maligno común, con un mal pronóstico. En el carcinoma de células escamosas, el estadio patológico avanzado y el mal pronóstico se han correlacionado con una mayor expresión de la caveolina-1. Yoo et al. *Lung Cancer*. 2003 42:195-202.

La evaluación continua de los nuevos abordajes para tratar el NSCLC resulta imperativa para aumentar la supervivencia y la calidad de vida para los pacientes con NSCLC.

El documento de patente de los EE. UU. con el número 2009/0304805 describe métodos de terapia combinada para el tratamiento de las enfermedades proliferativas (tales como el cáncer), que comprenden una primera terapia, que comprende administrar a un individuo una cantidad efectiva de un taxano en una composición de nanopartículas, y una segunda terapia, que puede incluir radiación, cirugía, administración de agentes quimioterapéuticos (tales como un anticuerpo anti-VEGF [*vascular endothelial growth factor*, factor de crecimiento endotelial vascular]), o combinaciones de los mismos. En Seong-Ho et al., 2003, los autores hallaron que la expresión de caveolina-1 se correlaciona de manera significativa con un estadio patológico avanzado y un mal pronóstico en el carcinoma pulmonar de células escamosas. Koukourakis et al., 2003, demostraron que una mayor expresión de SPARC/osteonectina en el estroma asociado con el tumor del cáncer de pulmón no microcítico se correlaciona con marcadores de hipoxia/acidez y con un mal pronóstico de los pacientes. El documento de patente con el número WO2006/089290 describe métodos de terapia combinada para el tratamiento de las enfermedades proliferativas (tales como el cáncer) que comprenden una primera terapia, la cual comprende administrar a un individuo una cantidad efectiva de un taxano en una composición de nanopartículas, y una segunda terapia, la cual puede incluir, por ejemplo, radiación, cirugía, administración de agentes quimioterapéuticos o combinaciones de los mismos. Hawkins et al., 2007, informan una ORR mejorada y una menor neuropatía periférica para los regímenes que consisten en *Nab*-paclitaxel administrado una vez por semana, en combinación con carboplatino como terapia de primera línea en el cáncer de pulmón no microcítico avanzado. Hay ensayos clínicos en curso que estudian el efecto de la combinación de la terapia con *Nab*-paclitaxel, carboplatino y radiación en el tratamiento de pacientes con NSCLC en estadio III que no puede extirparse quirúrgicamente (identificador de ClinicalTrials: NCT00544648). Reynolds et al., dan cuenta de un ensayo de fase II de *Nab*-paclitaxel, carboplatino, y bevacizumab en pacientes de primera línea con NSCLC avanzado, que da resultados alentadores respecto de la tasa de supervivencia. Socinski et al., 2010 describen un estudio de hallazgo de dosis de una vez por semana y *Nab*-paclitaxel cada 3 semanas, seguido por carboplatino como terapia de primera línea en pacientes con NSCLC avanzado. Keedy et al., 2010, informan sobre un estudio de fase I de *Nab*-paclitaxel con carboplatino y radiación torácica en pacientes con NSCLC localmente avanzado.

Breve compendio de la invención

En la presente memoria descriptiva se provee una composición para utilizar en métodos para tratar el cáncer de pulmón no microcítico (NSCLC) en un individuo que lo necesita, métodos que comprenden administrar al individuo: (a) una composición que comprende nanopartículas, las cuales comprenden paclitaxel y albúmina, (en adelante también denominada "la composición de nanopartículas" o "composición de nanopartículas de paclitaxel") y (b) un agente basado en platino, y donde el NSCLC es un carcinoma de células escamosas (es decir, carcinoma epidermoide).

Se sabe que el NSCLC también incluye: carcinoma de células grandes, adenocarcinoma, carcinoma adenoescamoso, carcinomas con elementos pleomórficos, sarcomatoides o sarcomatosos, tumor carcinoide o carcinoma de las glándulas salivales. Según la invención, el NSCLC es un carcinoma de células escamosas. En ciertas realizaciones, el NSCLC es un tumor oculto, un tumor de estadio 0, un tumor de estadio I, un tumor de estadio II, un tumor de estadio IIIA, un tumor de estadio IIIB o un tumor de estadio IV. En ciertas realizaciones, el NSCLC es un NSCLC de estadio precoz, NSCLC no metastásico, NSCLC primario, NSCLC avanzado, NSCLC localmente avanzado, NSCLC metastásico, NSCLC en remisión o NSCLC recurrente. En ciertas realizaciones, el NSCLC es localizado resecable, localizado no resecable o no resecable. En ciertas realizaciones, el NSCLC es NSCLC de estadio IIIA y/o IIIB inoperable, PS 0-1 y FEV 1 >800 ml. En ciertas realizaciones, el método es para tratar el NSCLC como terapia de primera línea o terapia de segunda línea. En ciertas realizaciones, el individuo a tratar no reúne los requisitos para la terapia dirigida al VEGF, por ejemplo, no reúne los requisitos para el tratamiento con bevacizumab. En ciertas realizaciones, el individuo corre el riesgo de sufrir hemorragias por la terapia dirigida al VEGF.

En ciertas realizaciones, la composición que comprende nanopartículas, las cuales comprenden paclitaxel y la

albúmina, se administra en una cantidad variable entre aproximadamente 50 y alrededor de 125 mg/m² (por ejemplo, 50 mg/m², 75 mg/m² o 100 mg/m²), y el agente basado en platino se administra en una cantidad variable entre aproximadamente AUC = 2 y alrededor de AUC = 6 (por ejemplo, AUC = 3, AUC = 4,5 o AUC = 6). En ciertas realizaciones, la composición que comprende nanopartículas, las cuales comprenden paclitaxel y la albúmina, se administra una vez por semana, y el agente basado en platino se administra cada tres semanas. En ciertas realizaciones, la composición que comprende nanopartículas, las cuales comprenden paclitaxel y la albúmina, se administra en una cantidad variable entre aproximadamente 50 y alrededor de 125 mg/m² una vez por semana, y el agente basado en platino se administra en una cantidad variable entre aproximadamente AUC = 2 y alrededor de AUC = 6 una vez cada tres semanas. En ciertas realizaciones, la composición que comprende nanopartículas, las cuales comprenden paclitaxel y la albúmina, se administra en una cantidad de aproximadamente 100 mg/m² una vez por semana, y el agente basado en platino se administra en una cantidad de aproximadamente AUC = 6 una vez cada tres semanas. En ciertas realizaciones, la composición que comprende nanopartículas, las cuales comprenden paclitaxel y la albúmina, se administra en una cantidad de aproximadamente 75 mg/m² una vez por semana, y el agente basado en platino se administra en una cantidad de aproximadamente AUC = 4,5 una vez cada tres semanas. En ciertas realizaciones, la composición que comprende nanopartículas, las cuales comprenden paclitaxel y la albúmina, se administra en una cantidad de aproximadamente 50 mg/m² una vez por semana, y el agente basado en platino se administra en una cantidad de aproximadamente AUC = 3 una vez cada tres semanas. En ciertas realizaciones, la composición de nanopartículas de paclitaxel y/o el agente basado en platino se administra por vía intravenosa. En ciertas realizaciones, la composición de nanopartículas de paclitaxel y el agente basado en platino se administran por vía intravenosa.

En ciertas realizaciones, la albúmina es albúmina de suero humano. En ciertas realizaciones, las nanopartículas comprenden paclitaxel recubierto con albúmina. En ciertas realizaciones, el tamaño de partícula promedio de las nanopartículas presentes en la composición de nanopartículas no supera un tamaño aproximado de 200 nm (por ejemplo, es menor que aproximadamente 200 nm). En ciertas realizaciones, la composición comprende la formulación de nanopartículas estabilizada con albúmina de paclitaxel (*Nab*-paclitaxel (Abraxane®)). En ciertas realizaciones, la composición es *Nab*-paclitaxel (Abraxane®).

En ciertas realizaciones, el agente basado en platino se une covalentemente al ADN y entrecruza las cadenas, inhibe la síntesis de ADN y/o inhibe la transcripción. En ciertas realizaciones, el agente basado en platino es carboplatino, cisplatino u oxaliplatino. En ciertas realizaciones, el agente basado en platino es carboplatino. En ciertas realizaciones, el agente basado en platino es cisplatino.

En ciertas realizaciones, la composición que comprende nanopartículas, las cuales comprenden paclitaxel y una albúmina, y el agente basado en platino se administran de manera secuencial, se administran de manera concurrente o se administran de manera simultánea.

Los métodos que se describen en la presente memoria descriptiva se pueden usar para uno cualquiera o más de los siguientes propósitos: aliviar uno o más síntomas del NSCLC, retrasar el avance del NSCLC, encoger el tamaño del tumor en el paciente con NSCLC, inhibir el crecimiento del tumor del NSCLC, prolongar la supervivencia global, prolongar la supervivencia sin avance, evitar o demorar las metástasis del tumor de NSCLC, reducir (por ejemplo, erradicar) las metástasis del tumor de NSCLC preexistente, reducir la incidencia o la carga de las metástasis del tumor de NSCLC preexistente o prevenir la recurrencia del NSCLC.

De este modo, por ejemplo, la invención provee una composición para utilizar en los métodos de tratamiento del NSCLC en un individuo que lo necesita, métodos que comprenden administrarle al individuo: (a) una composición que comprende nanopartículas, las cuales comprenden paclitaxel y albúmina; y (b) carboplatino, donde la cantidad efectiva de la composición que comprende nanopartículas, las cuales comprenden paclitaxel y albúmina, se administra en una cantidad de 100 mg/m² una vez por semana, y el carboplatino se administra en una cantidad de AUC = 6 una vez cada tres semanas, y donde el NSCLC es un carcinoma de células escamosas.

Por tanto, la invención también provee una composición para utilizar en los métodos de tratamiento del NSCLC avanzado en un individuo que lo necesita, métodos que comprenden administrarle al individuo: (a) una composición que comprende nanopartículas, las cuales comprenden paclitaxel y albúmina; y (b) carboplatino, donde la composición que comprende nanopartículas, las cuales comprenden paclitaxel y albúmina, se administra en una cantidad de 100 mg/m² una vez por semana, y el carboplatino se administra en una cantidad de AUC = 6 una vez cada tres semanas como terapia de primera línea, donde el NSCLC es un carcinoma de células escamosas.

De este modo, la invención se refiere a tratar el NSCLC en un individuo que lo necesita, que comprende administrarle al individuo: a) una cantidad efectiva de una composición que comprende nanopartículas, las cuales comprenden paclitaxel y una albúmina, y b) una cantidad efectiva de un agente basado en platino, donde el NSCLC es un carcinoma de células escamosas.

En ciertas realizaciones, el individuo a tratar no reúne los requisitos para la terapia dirigida al VEGF, por ejemplo, no reúne los requisitos para el tratamiento con bevacizumab. En ciertas realizaciones, el individuo corre el riesgo de sufrir hemorragias por la terapia dirigida al VEGF.

También se proporciona en la presente memoria descriptiva una composición para utilizar en los métodos de tratamiento del NSCLC en un individuo (por ejemplo, un ser humano), métodos que comprenden administrarle al individuo: a) una composición que comprende nanopartículas, las cuales comprenden paclitaxel y una albúmina; b) un agente basado en platino, y c) radiación (por ejemplo, radiación torácica), donde la composición que comprende nanopartículas, las cuales comprenden paclitaxel y albúmina, se administra en una cantidad variable entre 20 mg/m² y alrededor de 60 mg/m² (por ejemplo, 40 mg/m²) una vez por semana, el agente basado en platino se administra en una cantidad variable entre aproximadamente AUC = 2 y alrededor de AUC = 6 (por ejemplo, AUC = 2) una vez por semana, y la radiación torácica se administra en una cantidad variable entre aproximadamente 25 y alrededor de 40 (por ejemplo, de alrededor de 33) fracciones por técnicas conformales en 3D o bien, moduladas por la intensidad de manera concurrente, donde el NSCLC es un carcinoma de células escamosas. En ciertas realizaciones, el método comprende, asimismo, una terapia de consolidación, donde la terapia de consolidación comprende administrarle al individuo: a) una composición que comprende nanopartículas, las cuales comprenden paclitaxel y una albúmina, y b) un agente basado en platino, donde la composición que comprende nanopartículas, las cuales comprenden paclitaxel y albúmina, se administra en una cantidad variable entre aproximadamente 50 y alrededor de 125 mg/m² (por ejemplo, 50 mg/m², 75 mg/m² o 100 mg/m²) una vez por semana, y el agente basado en platino se administra en una cantidad variable entre aproximadamente AUC = 2 y alrededor de AUC = 6 (por ejemplo, AUC = 3, AUC = 4,5 o AUC = 6) una vez cada tres semanas, donde el NSCLC es un carcinoma de células escamosas. En ciertas realizaciones NSCLC es NSCLC de estadio IIIA y/o IIIB inoperable. En ciertas realizaciones, el NSCLC es NSCLC de estadio IIIA y/o IIIB inoperable, PS 0-1 y FEV 1 >800 ml. En ciertas realizaciones, el agente basado en platino es carboplatino.

En ciertas realizaciones, el tratamiento se basa en el carcinoma de células escamosas que tiene una o más de las características seleccionadas del grupo que consiste en lo siguiente: (i) niveles diferenciales de caveolina-1 (CAV1), (ii) niveles diferenciales de SPARC, (iii) niveles diferenciales de marcadores de hipoxia, (iv) niveles diferenciales de acidez del tumor, (v) niveles diferenciales de gp60, (vi) niveles diferenciales de timidilato sintasa (TS, *thymidylate synthase*), (vii) niveles diferenciales de proteína asociada con la cinasa de fase S (Skp2, *S phase kinase-associated protein*), (viii) pérdida diferencial de heterocigocidad (LOH, *loss of heterozygosity*) del polimorfismo de nucleótido único (SNP, *single-nucleotide polymorfismo*), (ix) mutaciones Kras diferenciales, (x) metilación diferencial de la región promotora de genes relacionados con el tumor y (xi) captación de la albúmina diferencial.

En ciertas realizaciones, se ha descubierto que el carcinoma de células escamosas tiene una o más características seleccionadas del grupo que consiste en lo siguiente: (a) niveles diferenciales de caveolina-1 (CAV1), (b) niveles diferenciales de SPARC, (c) niveles diferenciales de marcadores de hipoxia, (d) niveles diferenciales de acidez del tumor, (e) niveles diferenciales de gp60, (f) niveles diferenciales de timidilato sintasa (TS), (g) niveles diferenciales de proteína asociada con la cinasa de fase S (Skp2), (h) pérdida diferencial de heterocigocidad (LOH) del polimorfismo de nucleótido único (SNP), (i) mutaciones Kras diferenciales, (g) metilación diferencial de la región promotora de genes relacionados con el tumor y (k) captación de la albúmina diferencial.

Según otras realizaciones, los métodos para tratar el NSCLC, comprenden, asimismo: (a) seleccionar a un individuo que tiene carcinoma de células escamosas, donde el NSCLC tiene una o más características seleccionadas del grupo que consiste en lo siguiente: (i) niveles diferenciales de caveolina-1 (CAV1), (ii) niveles diferenciales de SPARC, (iii) niveles diferenciales de marcadores de hipoxia, (iv) niveles diferenciales de acidez del tumor, (v) niveles diferenciales de gp60, (vi) niveles diferenciales de timidilato sintasa (TS), (vii) niveles diferenciales de proteína asociada con la cinasa de fase S (Skp2), (viii) pérdida diferencial de heterocigocidad (LOH) del polimorfismo de nucleótido único (SNP), (ix) mutaciones Kras diferenciales, (x) metilación diferencial de la región promotora de genes relacionados con el tumor y (xi) captación de la albúmina diferencial.

En la presente memoria descriptiva también se proveen métodos de evaluación *in vitro* de si un individuo con NSCLC responderá al tratamiento, donde los métodos comprenden: evaluar una o más características del NSCLC seleccionadas del grupo que consiste en lo siguiente: (a) carcinoma de células escamosas, (b) niveles diferenciales de caveolina-1 (CAV1), (c) niveles diferenciales de SPARC, (d) niveles diferenciales de marcadores de hipoxia, (e) niveles diferenciales de acidez del tumor, (f) niveles diferenciales de gp60, (g) niveles diferenciales de timidilato sintasa (TS), (h) niveles diferenciales de proteína asociada con la cinasa de fase S (Skp2), (i) pérdida diferencial de heterocigocidad (LOH) del polimorfismo de nucleótido único (SNP), (j) mutaciones Kras diferenciales, (k) metilación diferencial de la región promotora de genes relacionados con el tumor, y (l) captación de la albúmina diferencial, donde una o más de las características del NSCLC indica que el individuo responderá al tratamiento y el tratamiento comprende i) una cantidad efectiva de una composición que comprende nanopartículas, las cuales comprenden paclitaxel y una albúmina, y ii) una cantidad efectiva de un agente basado en platino.

Asimismo, en la presente memoria descriptiva se proveen métodos para identificar a un individuo con NSCLC con probabilidades de responder al tratamiento, donde el tratamiento comprende: a) una composición que comprende nanopartículas, las cuales comprenden paclitaxel y una albúmina, y b) un agente basado en platino, donde los métodos comprenden: (A) evaluar una o más características del NSCLC seleccionadas del grupo que consiste en lo siguiente: (i) carcinoma de células escamosas, (ii) niveles diferenciales de caveolina-1 (CAV1), (iii) niveles diferenciales de SPARC, (iv) niveles diferenciales de marcadores de hipoxia, (v) niveles diferenciales de acidez del tumor, (vi) niveles diferenciales de gp60, (vii) niveles diferenciales de timidilato sintasa (TS), (viii) niveles

diferenciales de proteína asociada con la cinasa de fase S (Skp2), (ix) pérdida diferencial de heterocigocidad (LOH) del polimorfismo de nucleótido único (SNP), (x) mutaciones Kras diferenciales, (xi) metilación diferencial de la región promotora de genes relacionados con el tumor y (xii) captación de la albúmina diferencial; y (B) identificar al individuo que tiene una o más de las características del NSCLC seleccionadas del grupo que consiste en lo siguiente: (i) carcinoma de células escamosas, (ii) niveles diferenciales de caveolina-1 (CAV1), (iii) niveles diferenciales de SPARC, (iv) niveles diferenciales de marcadores de hipoxia, (v) niveles diferenciales de acidez del tumor, (vi) niveles diferenciales de gp60, (vii) niveles diferenciales de timidilato sintasa (TS), (viii) niveles diferenciales de proteína asociada con la cinasa de fase S (Skp2), (ix) pérdida diferencial de heterocigocidad (LOH) del polimorfismo de nucleótido único (SNP), (x) mutaciones Kras diferenciales, (xi) metilación diferencial de la región promotora de genes relacionados con el tumor y (xii) captación de la albúmina diferencial.

En la presente memoria descriptiva también se describen métodos para comercializar una terapia combinada, que comprende: a) una composición que comprende nanopartículas, las cuales comprenden paclitaxel y una albúmina, y b) un agente basado en platino para usar en una subpoblación individual de NSCLC, donde los métodos comprenden informar a un público objetivo acerca del uso de la terapia combinada para tratar a la subpoblación de individuos, caracterizada por los individuos de dicha subpoblación que tienen una o más de las características del NSCLC, seleccionadas del grupo que consiste en lo siguiente: (i) carcinoma de células escamosas, (ii) niveles diferenciales de caveolina-1 (CAV1), (iii) niveles diferenciales de SPARC, (iv) niveles diferenciales de marcadores de hipoxia, (v) niveles diferenciales de acidez del tumor, (vi) niveles diferenciales de gp60, (vii) niveles diferenciales de timidilato sintasa (TS), (viii) niveles diferenciales de proteína asociada con la cinasa de fase S (Skp2), (ix) pérdida diferencial de heterocigocidad (LOH) del polimorfismo de nucleótido único (SNP), (x) mutaciones Kras diferenciales, (xi) metilación diferencial de la región promotora de genes relacionados con el tumor y (xii) captación de la albúmina diferencial.

En ciertas realizaciones de la invención, los niveles diferenciales de acidez del tumor se evidencian por niveles diferenciales de anhidrasa-9 carbónica (CA-9, *carbonic anhydrase-9*) y/o niveles diferenciales de LDH (por ejemplo, LDH-5). En ciertas realizaciones, los niveles diferenciales de los marcadores de la hipoxia se evidencian por los niveles diferenciales de HIF-1 α , los niveles diferenciales de HIF-2 α y/o los niveles diferenciales de gen 1 expresado en los condrocitos embrionarios diferenciados (DEC-1).

En ciertas realizaciones, el tratamiento se traduce en una reducción mensurable del tamaño del tumor o de la evidencia de enfermedad o del avance de la enfermedad, en una respuesta completa, respuesta parcial, enfermedad estable, aumento o extensión de la supervivencia sin avance, aumento o extensión de la supervivencia global o reducción de la toxicidad.

En ciertas realizaciones, los niveles diferenciales son la sobreexpresión (alto nivel de expresión) o subexpresión (bajo nivel de expresión), en comparación con el nivel de expresión de una célula normal o de control, una población dada de pacientes o con un control interno. En ciertas realizaciones, los niveles se comparan entre el individuo y una población normal de pacientes, entre un individuo y una población de pacientes con NSCLC con una histología diferente del NSCLC, o entre un individuo y una población de pacientes con NSCLC con la misma histología del NSCLC.

En ciertas realizaciones, los niveles diferenciales se determinan en el tejido del tumor, en el tejido normal adyacente a dicho tumor, en el tejido normal distal a dicho tumor o en los linfocitos de la sangre periférica.

Según la invención, el NSCLC es un carcinoma de células escamosas. En ciertas realizaciones, el NSCLC es un tumor oculto, un tumor de estadio 0, un tumor de estadio I, un tumor de estadio II, un tumor de estadio IIIA, un tumor de estadio IIIB o un tumor de estadio IV. En ciertas realizaciones, el NSCLC es un NSCLC de estadio precoz, NSCLC no metastásico, NSCLC primario, NSCLC avanzado, NSCLC localmente avanzado, NSCLC metastásico, NSCLC en remisión, o NSCLC recurrente. En ciertas realizaciones, el NSCLC es localizado resecable, localizado no resecable, o no resecable. En ciertas realizaciones, el NSCLC es NSCLC de estadio IIIA y/o IIIB inoperable, PS 0-1 y FEV 1 >800 ml. En ciertas realizaciones, el tratamiento es terapia de primera línea o terapia de segunda línea.

En ciertas realizaciones, la composición que comprende nanopartículas, las cuales comprenden paclitaxel y la albúmina, se administra en una cantidad variable entre aproximadamente 50 y alrededor de 125 mg/m² (por ejemplo, 50 mg/m², 75 mg/m², o 100 mg/m²) y el agente basado en platino se administra en una cantidad variable entre aproximadamente AUC = 2 y alrededor de AUC = 6 (por ejemplo, AUC = 3, AUC = 4,5 o AUC = 6). En ciertas realizaciones, la composición que comprende nanopartículas, las cuales comprenden paclitaxel y la albúmina, se administra una vez por semana, y el agente basado en platino se administra cada tres semanas. En ciertas realizaciones, la composición que comprende nanopartículas, las cuales comprenden paclitaxel y la albúmina, se administra en una cantidad variable entre aproximadamente 50 y alrededor de 125 mg/m² una vez por semana, y el agente basado en platino se administra en una cantidad variable entre aproximadamente AUC = 2 y alrededor de AUC = 6 una vez cada tres semanas. En ciertas realizaciones, la composición que comprende nanopartículas, las cuales comprenden paclitaxel y la albúmina, se administra en una cantidad de aproximadamente 100 mg/m² una vez por semana, y el agente basado en platino se administra en una cantidad de aproximadamente AUC = 6 una vez cada tres semanas. En ciertas realizaciones, la cantidad efectiva de la composición que comprende nanopartículas, las cuales comprenden paclitaxel y la albúmina, se administra en una cantidad de aproximadamente 75 mg/m² una

vez por semana, y el agente basado en platino se administra en una cantidad de aproximadamente AUC = 4,5 una vez cada tres semanas. En ciertas realizaciones, la composición que comprende nanopartículas, las cuales comprenden paclitaxel y la albúmina, se administra en una cantidad de aproximadamente 50 mg/m² una vez por semana, y el agente basado en platino se administra en una cantidad de aproximadamente AUC = 3 una vez cada tres semanas. En ciertas realizaciones, la composición de nanopartículas de paclitaxel y/o el agente basado en platino se administra por vía intravenosa. En ciertas realizaciones, la composición de nanopartículas de paclitaxel y el agente basado en platino se administran por vía intravenosa.

En ciertas realizaciones, la albúmina es albúmina de suero humano. En ciertas realizaciones, las nanopartículas comprenden paclitaxel recubierto con albúmina. En ciertas realizaciones, el tamaño de partícula promedio de las nanopartículas presentes en la composición de nanopartículas no supera un tamaño aproximado de 200 nm (por ejemplo, es menor que aproximadamente 200 nm). En ciertas realizaciones, la composición comprende la formulación de nanopartículas estabilizada con albúmina de paclitaxel (*Nab-paclitaxel* (Abraxane®)). En ciertas realizaciones, la composición es *Nab-paclitaxel* (Abraxane®).

En ciertas realizaciones, el agente basado en platino se une covalentemente al ADN y entrecruza las cadenas, inhibe la síntesis de ADN y/o inhibe la transcripción. En ciertas realizaciones, el agente basado en platino es carboplatino, cisplatino u oxaliplatino. En ciertas realizaciones, el agente basado en platino es carboplatino. En ciertas realizaciones, el agente basado en platino es cisplatino.

En ciertas realizaciones, la composición que comprende nanopartículas, las cuales comprenden paclitaxel y una albúmina, y el agente basado en platino se administran de manera secuencial; se administran de manera concurrente o se administran de manera simultánea.

También se describen composiciones (tales como composiciones farmacéuticas), medicamentos, kits y dosificaciones unitarias, que son de utilidad para los métodos que se describen en la presente memoria descriptiva.

Estos y otros aspectos y ventajas de la presente invención resultarán evidentes a partir de la siguiente descripción detallada y las reivindicaciones adjuntas. También se debe entender que una, algunas o todas las propiedades de las diversas realizaciones que se describen en la presente memoria descriptiva se pueden combinar para conformar otras realizaciones de la presente invención.

Descripción detallada de la invención

La presente invención se refiere a una terapia combinada para tratar el NSCLC, mediante la administración de lo siguiente: a) una composición que comprende nanopartículas, las cuales comprenden paclitaxel y una albúmina, y b) un agente basado en platino (tal como carboplatino). De este modo, se provee una composición para usar en un método destinado al tratamiento del NSCLC en un individuo que lo necesita, método que comprende administrarle al individuo: (a) una composición que comprende nanopartículas, las cuales comprenden paclitaxel y albúmina; y (b) un agente basado en platino, donde el NSCLC es un carcinoma de células escamosas.

También se describen composiciones (tales como composiciones farmacéuticas), medicamentos, kits y dosificaciones unitarias de utilidad para los métodos que se describen en la presente memoria descriptiva.

Definiciones

Según se utiliza en la presente memoria descriptiva, “tratamiento” o “tratar” es un abordaje para obtener resultados beneficiosos o deseados, incluidos los resultados clínicos. A los efectos de esta invención, los resultados clínicos beneficiosos o deseados incluyen, aunque no taxativamente, uno o más de los siguientes: aliviar uno o más síntomas derivados de la enfermedad, disminuir el alcance de la enfermedad, estabilizar la enfermedad (por ejemplo, prevenir o demorar el empeoramiento de la enfermedad), prevenir o demorar la diseminación (por ejemplo, las metástasis) de la enfermedad, prevenir o demorar la recurrencia de la enfermedad, demorar o ralentizar el avance de la enfermedad, mejorar el estado patológico, lograr una remisión (parcial o total) de la enfermedad, reducir la dosis de una o más medicaciones adicionales requeridas para tratar la enfermedad, demorar el avance de la enfermedad, mejorar la calidad de vida y/o prolongar la supervivencia. El término “tratamiento” también abarca una reducción de la consecuencia patológica del NSCLC. Los métodos de la invención contemplan uno cualquiera o más de estos aspectos del tratamiento.

El término “individuo” se refiere a un mamífero e incluye, aunque no de manera taxativa, seres humanos, bovinos, caballos, felinos, caninos, roedores o primates. Preferiblemente, el individuo es un ser humano.

Según se utiliza en la presente memoria descriptiva, un individuo “en riesgo” es aquel que está en peligro de desarrollar NSCLC. Un individuo “en riesgo” puede o no tener una enfermedad detectable y puede o no haber manifestado una enfermedad detectable antes de aplicar los métodos de tratamiento que se describen en la presente memoria descriptiva. “En riesgo” denota que un individuo tiene uno o más de los denominados factores de riesgo, los cuales son parámetros mensurables que se correlacionan con el desarrollo del NSCLC, que son los que se describen en la presente memoria descriptiva. Un individuo que tiene uno o más de estos factores de riesgo tiene una mayor probabilidad de desarrollar cáncer que un individuo que carece de este o estos factores de riesgo.

“Cuadro adyuvante” se refiere a un cuadro clínico en el que un individuo tiene antecedentes de NSCLC y, por lo general (aunque no necesariamente), ha respondido a la terapia, la cual incluye, aunque no de manera taxativa, una cirugía (por ejemplo, resección quirúrgica), radioterapia y quimioterapia. Sin embargo, debido a sus antecedentes de NSCLC, estos individuos se consideran en riesgo de desarrollar la enfermedad. El tratamiento o la administración en el “cuadro adyuvante” se refiere a un modo de tratamiento posterior. El grado de riesgo (por ejemplo, cuando un individuo en el cuadro adyuvante se considera de “alto riesgo” o “bajo riesgo”) depende de diversos factores, más comúnmente, el grado de enfermedad cuando se lo trató por primera vez.

“Cuadro neoadyuvante” se refiere a un cuadro clínico en el que el método se lleva a cabo antes de la terapia primaria/definitiva.

Según se utiliza en la presente memoria descriptiva, “demorar” el desarrollo del NSCLC significa diferir, obstaculizar, ralentizar, retrasar, estabilizar y/o posponer el desarrollo de la enfermedad. Esta demora puede tener diversas duraciones, dependiendo de los antecedentes de la enfermedad y/o del individuo que se está tratando. Según resulta evidente para un experto en la técnica, una demora suficiente o significativa, en efecto, puede abarcar la prevención, en el sentido que el individuo no desarrolla la enfermedad. Un método que “demora” el desarrollo del NSCLC es un método que reduce la probabilidad de que se desarrolle la enfermedad en un período dado y/o reduce el grado de la enfermedad en un período dado, en comparación no utilizar el método. Dichas comparaciones típicamente se basan en estudios clínicos, usando un número de sujetos estadísticamente significativo. El desarrollo de NSCLC puede ser detectable usando métodos estándar, los cuales incluyen, aunque no taxativamente, tomografía axial computarizada (TAC), resonancia magnética nuclear (RMN), ecografía abdominal, pruebas de coagulación, arteriografía o biopsia. El desarrollo también se puede referir al avance del NSCLC que inicialmente puede ser no detectable e incluye la ocurrencia, recurrencia y el inicio.

Según se utiliza en la presente memoria descriptiva, por “terapia combinada” debe entenderse que un cebador agente debe ser administrado de manera conjunta con otro agente. “De manera conjunta con” se refiere a la administración de una modalidad de tratamiento además de otra modalidad de tratamiento, tales como la administración de una composición de nanopartículas que se describe en la presente memoria descriptiva, además de la administración del otro agente al mismo individuo. En tal sentido, “de manera conjunta con” se refiere a la administración de una modalidad de tratamiento antes, durante el transcurso o después del suministro de la otra modalidad de tratamiento al individuo. Dichas combinaciones se consideran parte de un solo régimen de tratamiento o régimen terapéutico.

La frase “cantidad efectiva” empleada en la presente memoria descriptiva se refiere a una cantidad de un compuesto o de una composición que baste para tratar un trastorno, afección o enfermedad especificados, tales como mejorar, paliar, disminuir y/o demorar uno o más de sus síntomas. Con referencia al NSCLC, una cantidad efectiva comprende una cantidad suficiente para contraer el tumor y/o desacelerar el crecimiento del tumor (por ejemplo, suprimir el crecimiento del tumor) o impedir o demorar otra proliferación celular no deseada en el NSCLC. En ciertas realizaciones, una cantidad efectiva es una cantidad suficiente para demorar el desarrollo del NSCLC. En ciertas realizaciones, una cantidad efectiva es una cantidad suficiente para prevenir o demorar la recurrencia. Una cantidad efectiva se puede dar en una o más administraciones. En el caso del NSCLC, la cantidad efectiva del fármaco o de la composición puede: (i) reducir el número de células del NSCLC; (ii) reducir el tamaño del tumor; (iii) inhibir, retardar, ralentizar en cierta medida y, preferiblemente, detener la infiltración de las células cancerosas del NSCLC en los órganos periféricos; (iv) inhibir (es decir, ralentizar en cierta medida y, preferiblemente, detener) las metástasis del tumor; (v) inhibir el crecimiento del tumor; (vi) prevenir o demorar la ocurrencia y/o recurrencia del tumor y/o (vii) aliviar en cierta medida uno o más de los síntomas asociados con el NSCLC.

La frase “administración simultánea,” según se utiliza en la presente memoria descriptiva, significa que una primera terapia y una segunda terapia dentro de una terapia combinada se administran con una separación en el tiempo que no supera los 15 minutos aproximadamente, por ejemplo, que no es mayor que 10, 5 o 1 minuto aproximadamente. Cuando la primera y la segunda terapias se administran de manera simultánea, la primera y la segunda terapias pueden estar contenidas en la misma composición (por ejemplo, una composición que comprenda tanto una primera como una segunda terapia) o en composiciones separadas (por ejemplo, una primera terapia en una composición y una segunda terapia contenida en otra composición).

Según se utiliza en la presente memoria descriptiva, la frase “administración secuencial” significa que la primera terapia y la segunda terapia en una terapia combinada se administran con una separación en el tiempo que supera los 15 minutos aproximadamente, por ejemplo, que se administran con una separación en el tiempo mayor que 20, 30, 40, 50, 60 minutos o más. En lugar se puede administrar la primera terapia o la segunda terapia. La primera y la segunda terapias están contenidas en composiciones separadas, que pueden estar contenidas en el mismo envase o kit o en envases o kits diferentes.

Según se utiliza en la presente memoria descriptiva, la frase “administración concurrente” significa que la administración de la primera terapia y la de una segunda terapia en una terapia combinada se superponen entre sí.

Según se utiliza en la presente memoria descriptiva, por “farmacéuticamente aceptable” o “farmacológicamente compatible” debe entenderse un material que no es biológicamente indeseable o inconveniente por otros motivos,

por ejemplo, el material se puede incorporar en una composición farmacéutica administrada a un paciente sin causar ningún efecto biológico indeseado significativo ni interactuar de una manera perjudicial con cualquier otro de los componentes de la composición en la que está contenido. Los portadores o excipientes farmacéuticamente aceptables preferiblemente han satisfecho las normas requeridas de pruebas toxicológicas y de fabricación y/o están incluidos en la Guía de Principios Inactivos de la Administración de Alimentos y Fármacos de los EE. UU.

Un “acontecimiento adverso” o “AE” [*Adverse Event*], según se utiliza en la presente memoria descriptiva, se refiere a cualquier evento médico no deseado que se produce en un paciente que recibe un producto farmacéutico comercial o en un paciente que está participando en un ensayo clínico y que está recibiendo un agente farmacéutico en investigación o no investigado. El AE no necesariamente tiene una relación causal con el tratamiento del paciente. Por tanto, un AE puede ser cualquier signo, síntoma o enfermedad desfavorable y accidental temporalmente vinculado con el uso de un medicamento, independientemente de que se considere o no relacionado con el medicamento. Muchos AE se pueden relacionar con el avance de la neoplasia maligna subyacente del paciente. Un AE incluye, aunque no de manera taxativa: una exacerbación de una enfermedad preexistente; un aumento en la frecuencia o intensidad de un acontecimiento o afección episódico preexistente; una condición detectada o diagnosticada después de la administración del fármaco del estudio, pese a que pudo haber estado presente antes del comienzo del estudio, y una enfermedad o síntomas continuamente persistentes que estaban presentes en la visita inicial y que empeoraron después del comienzo del estudio. Un AE, por lo general, no incluye: procedimientos médicos o quirúrgicos (por ejemplo, cirugía, endoscopia, extracción de piezas dentales o transfusión); no obstante, la afección que conduce al procedimiento es un acontecimiento adverso; enfermedades, afecciones o anomalías de laboratorio preexistentes, presentes o detectadas al comienzo del estudio que no empeoran; hospitalizaciones o procedimientos que se hacen con fines electivos, no relacionados en una ocurrencia médica no deseada (por ejemplo, hospitalizaciones por cirugías cosméticas o electivas o admisiones sociales/por conveniencia); la enfermedad que se está estudiando o los signos/síntomas asociados con la enfermedad, salvo que sea más grave de lo previsto para la afección del paciente y la sobredosis del fármaco del estudio sin ningún signo o síntoma clínico.

Un “acontecimiento adverso serio” o (SAE, *Serious Adverse Event*), según se utiliza en la presente memoria descriptiva, se refiere a cualquier evento médico desfavorable en cualquier dosis, incluso, aunque no taxativamente: a) que sea fatal; b) que ponga en riesgo la vida (lo cual se define como un riesgo inmediato de muerte por el evento tal como se produjo); c) que dé como resultado una discapacidad o incapacidad persistente o significativa; d) que requiera la internación del paciente o prolongue una hospitalización existente (excepción: la hospitalización por un tratamiento electivo de una afección preexistente que no empeoró durante el estudio no se considera un acontecimiento adverso. Las complicaciones que se producen durante hospitalización son AE y si una complicación prolonga la hospitalización, el acontecimiento es grave); e) que sea una anomalía congénita/un defecto de nacimiento en los hijos de un paciente que recibió la medicación o f) afecciones no incluidas en las definiciones anteriores que puedan poner en riesgo al paciente o que puedan requerir la intervención para evitar uno de los desenlaces enumerados anteriormente, salvo que se relacionen claramente con la enfermedad subyacente del paciente. La “falta de eficacia” (enfermedad progresiva) no se considera un AE. Los signos y síntomas o las secuelas clínicas que resulten de la falta de eficacia deben informarse si satisfacen las definiciones de AE o SAE.

Las siguientes definiciones pueden usarse para evaluar la respuesta basada en las lesiones diana: “respuesta completa” o “CR” [*complete response*] se refiere a la desaparición de todas las lesiones diana; “respuesta parcial” o “PR” [*partial response*] se refiere a una reducción de al menos un 30 % en la suma de los diámetros más largos (SLD, *sum of longest diameters*) de las lesiones diana, tomando como referencia la SLD de la visita inicial; “enfermedad estable” o “SD” [*stable disease*] se refiere a que no hay ni una contracción suficiente de las lesiones diana como para lograr una PR, ni un aumento suficiente como para llegar a la PD [*progressive disease*, enfermedad progresiva], tomando como referencia la SLD del nadir desde que el tratamiento comenzó; la “enfermedad progresiva” o “PD” se refiere a un aumento de al menos un 20 % en la SLD de las lesiones diana, tomando como referencia la SLD del nadir registrada desde que comenzó el tratamiento o la presencia de una o más lesiones nuevas; “imposible de evaluar” o “UE” [*unable to evaluate*] se refiere a una lesión diana presente en la visita inicial que no se midió o que no pudo ser evaluada, por lo que fue imposible determinar el estado de ese tumor en particular para el punto temporal en cuestión (si no se puede determinar la SLD en un punto temporal, y las reglas de PD no se aplican, es imposible asignar una respuesta del tipo CR, PR o SD para ese punto temporal y la respuesta del punto temporal será un UE); “no aplica” o “NA” se refiere a que no se identificaron lesiones diana en la visita inicial (los pacientes sin lesiones diana identificadas en la visita inicial no pueden ser evaluados para determinar la respuesta. Estos pacientes serán evaluados solamente para determinar el avance) y “no realizados” o “ND” [*not done*] se refiere a que no se realizaron los estudios por imágenes en este punto temporal para evaluar las lesiones diana.

Se pueden usar las siguientes definiciones de evaluaciones de la respuesta para evaluar una lesión no diana: “respuesta completa” o “CR” se refiere a la desaparición de todas las lesiones no diana; “enfermedad estable” o “SD” se refiere a la persistencia de una o más lesiones no diana que no califican para una CR o PD; “enfermedad progresiva” o “PD” se refiere al “avance inequívoco” de la o las lesiones no diana existentes; alternatively, la aparición de una o más lesiones nuevas se considera enfermedad progresiva (si la PD para el sujeto debe ser evaluada para un punto temporal sobre la base exclusivamente del avance de la o las lesiones no diana, entonces

habrá que cumplir criterios adicionales. En este caso, la o las lesiones sobre las que se hace la evaluación de la PD se deben evaluar de manera retrospectiva desde la visita inicial (o el nadir) y compararse con el punto temporal en cuestión. La PD de la o las lesiones no diana en este caso se pueden evaluar cuando la SLD de la o las lesiones haya aumentado en un 20 % o más y la o las lesiones midan 10 mm o más en su dimensión más larga (LD, *longest dimension*) en el momento del avance. Si la o las lesiones no diana no cumplen los criterios cuantitativos tal como se describió, no serán evaluados como que han avanzado. Para el líquido pleural, ascitis, efusiones pericárdicas y otras acumulaciones de líquidos, el avance se evaluará en un sujeto que por lo demás sea estable o respondedor cuando el incremento del líquido se estime superior a los 500 cc., y no pueda atribuirse a una causa benigna identificada radiográficamente); “imposible de evaluar” o “UE” se refiere a cualquier lesión no diana presente en la visita inicial que no se midió o no se pudo medir por lo cual fue imposible determinar el estado de este tumor en particular para el punto temporal en cuestión; “no aplica” o “NA” se refiere a que no se identificaron lesiones no diana en la visita inicial; y “no realizados” o “ND” se refiere a que no se realizaron los estudios por imágenes en este punto temporal para evaluar las lesiones no diana.

Según se utiliza en la presente memoria descriptiva, “en el momento de comenzar el tratamiento” o “visita inicial” se refiere al período previo al cual o durante el cual se produce la primera exposición a un tratamiento que comprende: a) una composición que comprende nanopartículas, las cuales comprenden paclitaxel y una albúmina; y b) un agente basado en platino. En ciertas realizaciones, “en el momento de comenzar el tratamiento” o “visita inicial” es un período aproximado de seis meses, tres meses, dos meses, un mes o algunos días antes de un tratamiento que comprende: a) una composición que comprende nanopartículas, las cuales comprenden paclitaxel y una albúmina; y b) un agente basado en platino. En ciertas realizaciones, “en el momento de comenzar el tratamiento” es inmediatamente anterior o coincidente con la primera exposición a un tratamiento que comprende: a) una composición que comprende nanopartículas, las cuales comprenden paclitaxel y una albúmina; y b) un agente basado en platino.

Según se utiliza en la presente memoria descriptiva, “sobre la base de” incluye evaluar, determinar o medir las características del paciente que se describen en la presente memoria descriptiva (y, preferiblemente, seleccionar a un paciente adecuado para recibir el tratamiento).

“Con probabilidad de respuesta” o “capacidad de respuesta”, según se utiliza en la presente memoria descriptiva se refiere a cualquier clase de mejora o respuesta positiva, ya sea clínica o no clínica, seleccionada entre las siguientes, aunque no taxativamente: reducción mensurable en el tamaño del tumor o de la evidencia de enfermedad o del avance de la enfermedad, de la respuesta completa, de la respuesta parcial, de la enfermedad estable, del aumento o de la extensión de la supervivencia sin avance o del aumento o de la extensión de la supervivencia global.

“Supervivencia sin avance” (PFS, *Progression free survival*) indica el período durante el tratamiento y después de este durante el cual el cáncer no crece. La supervivencia sin avance incluye la cantidad de tiempo durante el cual los pacientes han experimentado una respuesta completa o una respuesta parcial, así como también, la cantidad de tiempo durante el cual los pacientes han tenido una enfermedad estable.

Una “respuesta completa” (CR, *complete response*) a una terapia define a los pacientes con enfermedad evaluable pero no mensurable, cuyo tumor y toda evidencia de enfermedad hayan desaparecido.

Una “respuesta parcial” (PR, *partial response*) a una terapia define a los pacientes que no alcanzan la respuesta completa y que simplemente se categorizan como que demuestran una respuesta parcial.

“Enfermedad estable” (SD, *stable disease*) indica que el paciente está estable.

Cuando la calidad de vida del paciente relacionada con su salud “se utiliza como base” para la administración de los métodos de tratamiento que se describen en la presente memoria descriptiva, o para la selección de los métodos de tratamiento que se describen en la presente memoria descriptiva, la calidad de vida del paciente relacionada con su salud o sus limitaciones se evalúan antes y/o durante el transcurso del tratamiento, y las conclusiones obtenidas son usadas por un clínico para evaluar cualquiera de las siguientes circunstancias: (a) aptitud probable o presumible de un individuo para recibir inicialmente el o los tratamientos; (b) incapacidad probable o presumible de un individuo para recibir inicialmente el o los tratamientos; (c) capacidad de respuesta al tratamiento; (d) aptitud probable o presumible de un individuo para continuar recibiendo el o los tratamientos; (e) incapacidad probable o presumible de un individuo para continuar recibiendo el o los tratamientos; (f) ajuste de dosis o (g) predicción de la probabilidad de los beneficios clínicos. Como lo entendería cualquier persona en la técnica, una evaluación de un calidad de vida del paciente relacionada con su salud en un cuadro clínico es una clara indicación de que este parámetro se usó como una base para iniciar, continuar, ajustar y/o detener la administración del o de los tratamientos que se describen en la presente memoria descriptiva.

“Células,” “células hospedadoras” o “células hospedadoras recombinantes” son términos y expresiones que se utilizan como sinónimos en la presente memoria descriptiva. Se entiende que estas frases no solo se refieren a la célula de interés en particular sino a la progenie o potencial progenie de dicha célula. Dado que ciertas modificaciones pueden tener lugar en futuras generaciones debido a una mutación o bien a las influencias

ambientales, dicha progenie, de hecho, no puede ser idéntica a la célula madre, pero de todos modos está incluida en el alcance del término según se utiliza en la presente memoria descriptiva.

Se entiende que el aspecto y las realizaciones de la invención que se describen en la presente memoria descriptiva incluyen los aspectos y las realizaciones “que consiste/n” y/o “que consiste/n esencialmente de”.

- 5 La referencia a frases tales como “aproximadamente/alrededor de” un valor o parámetro de la presente incluye (y describe) variaciones que están dirigidas a un valor o parámetro propiamente dicho. Por ejemplo, la descripción que haga referencia a “aproximadamente/alrededor de X” incluye la descripción de “X”.

Según se utiliza en la presente memoria descriptiva y en las reivindicaciones adjuntas, las formas en singular “un/una/uno” “o” [SIC] y “el/la” incluyen los referentes en plural, salvo que el contexto indique claramente lo contrario.

- 10 Según será evidente para un experto en la técnica, un individuo evaluado, seleccionado para un tratamiento y/o que lo recibe es un individuo que necesita estas actividades.

Métodos de tratamiento del NSCLC

- 15 La presente invención provee una composición para utilizar en los métodos de tratamiento del NSCLC en un individuo (por ejemplo, un ser humano), métodos que comprenden administrarle al individuo: a) una composición que comprende nanopartículas, las cuales comprenden paclitaxel y una albúmina; y b) un agente basado en platino, donde el NSCLC es un carcinoma de células escamosas. En ciertas realizaciones, el carcinoma de células escamosas es papilar, de células claras, de células pequeñas o basaloide.

- 20 Los métodos pueden aplicarse a múltiples tipos histológicos del NSCLC. El NSCLC puede ser un carcinoma de células grandes, adenocarcinoma, carcinoma adenoescamoso, carcinomas con elementos pleomórficos, sarcomatoides o sarcomatosos, tumor carcinoide o un carcinoma de las glándulas salivales. El adenocarcinoma puede ser un carcinoma acinar, papilar, bronquioloalveolar (por ejemplo, del tipo no mucinoso, mucinoso, mucinoso y no mucinoso combinado o de células indeterminadas), adenocarcinoma sólido con mucina, adenocarcinoma con subtipos mixtos, adenocarcinoma fetal bien diferenciada, adenocarcinoma mucinoso (coloide), cistoadenocarcinoma mucinoso, adenocarcinoma de anillo de sello o adenocarcinoma de células claras. El carcinoma de células grandes
25 puede ser carcinoma neuroendócrino de células grandes, carcinoma neuroendócrino de células grandes combinado, carcinoma basaloide, carcinoma del tipo linfopitelioma, carcinoma de células claras o carcinoma de células grandes con fenotipo rabdoide. El carcinoma con elementos pleomórficos, sarcomatoides o sarcomatosos puede ser un carcinoma con células fusiformes y/o gigantes, carcinoma de células fusiformes, carcinoma de células gigantes, carcinosarcoma o blastoma pulmonar. El carcinoma del tipo de glándulas salivales puede ser un mucocarcinoma epidermoide o carcinoma adenoide quístico.

- 30 El NSCLC puede ser un tumor oculto, un tumor de estadio 0, un tumor de estadio I (estadio IA (T1, N0, M0) o estadio IB (T2, N0, M0)), un tumor de estadio II (estadio IIA (T1, N1, M0) y estadio IIB (T2, N1, M0)), un tumor de estadio IIIA (T1, N2, M0, T2, N2, M0, T3, N1, M0, o T3, N2, M0), un tumor de estadio IIIB (cualquier T, N3, M0 o T4, cualquier N, M0), o un tumor de estadio IV (cualquier T, cualquier N, M1). En ciertas realizaciones, el NSCLC es un
35 NSCLC de estadio precoz, NSCLC no metastásico, NSCLC primario, NSCLC avanzado, NSCLC localmente avanzado, NSCLC metastásico, NSCLC en remisión, o NSCLC recurrente. En ciertas realizaciones, el NSCLC es localizado resecable, localizado no resecable, o no resecable. En ciertas realizaciones, el NSCLC es no resecable NSCLC en estadio IV. En ciertas realizaciones, el NSCLC es NSCLC de estadio IIIA y/o IIIB inoperable, PS 0-1 y FEV 1 >800 ml.

- 40 Los métodos pueden llevarse a la práctica en un cuadro adyuvante. En ciertas realizaciones, el método se lleva a la práctica en un cuadro neoadyuvante, es decir, el método se puede implementar antes de la terapia primaria/definitiva. En ciertas realizaciones, el método se usa para tratar a un individuo que se ha tratado previamente. Se puede usar cualquiera de los métodos de tratamiento para tratar a un individuo que no se trató anteriormente. En ciertas realizaciones, el método se usa como una terapia de primera línea. En ciertas
45 realizaciones, el método se usa como una terapia de segunda línea.

- En ciertas realizaciones, la composición comprende nanopartículas que comprenden paclitaxel y una albúmina (tal como la albúmina de suero humano), donde el paclitaxel en las nanopartículas está recubierto con la albúmina. En ciertas realizaciones, el tamaño de partícula promedio de las nanopartículas presentes en la composición no supera un tamaño aproximado de 200 nm (por ejemplo, es menor que aproximadamente 200 nm). En ciertas realizaciones,
50 la composición comprende *Nab*-paclitaxel (Abraxane®). En ciertas realizaciones, la composición es el *Nab*-paclitaxel (Abraxane®). En ciertas realizaciones, la composición de nanopartículas y el agente basado en platino tienen un efecto sinérgico en el tratamiento del NSCLC.

- El agente basado en platino se une covalentemente al ADN y entrecruza las cadenas, inhibe la síntesis de ADN y/o inhibe la transcripción. En ciertas realizaciones, el agente basado en platino es carboplatino, cisplatino u oxaliplatino.
55 En ciertas realizaciones, el agente basado en platino es carboplatino. En ciertas realizaciones, el agente basado en platino es cisplatino.

En ciertas realizaciones, la composición que comprende nanopartículas, las cuales comprenden paclitaxel y la albúmina, se administra en una cantidad variable entre aproximadamente 50 y alrededor de 125 mg/m² (por ejemplo, 50 mg/m², 75 mg/m², o 100 mg/m²) y el agente basado en platino se administra en una cantidad variable entre aproximadamente AUC = 2 y alrededor de AUC = 6 (por ejemplo, AUC = 3, AUC = 4,5 o AUC = 6). En ciertas realizaciones, la composición que comprende nanopartículas, las cuales comprenden paclitaxel y la albúmina, se administra una vez por semana, y el agente basado en platino se administra cada tres semanas. En ciertas realizaciones, la composición que comprende nanopartículas, las cuales comprenden paclitaxel y la albúmina, se administra en una cantidad variable entre aproximadamente 50 y alrededor de 125 mg/m² una vez por semana, y el agente basado en platino se administra en una cantidad variable entre aproximadamente AUC = 2 y alrededor de AUC = 6 una vez cada tres semanas. En ciertas realizaciones, la composición que comprende nanopartículas, las cuales comprenden paclitaxel y la albúmina, se administra en una cantidad de aproximadamente 100 mg/m² una vez por semana y la cantidad efectiva del agente basado en platino se administra en una cantidad de aproximadamente AUC = 6 una vez cada tres semanas. En ciertas realizaciones, la composición que comprende nanopartículas, las cuales comprenden paclitaxel y la albúmina, se administra en una cantidad de aproximadamente 75 mg/m² una vez por semana, y el agente basado en platino se administra en una cantidad de aproximadamente AUC = 4,5 una vez cada tres semanas. En ciertas realizaciones, la composición que comprende nanopartículas, las cuales comprenden paclitaxel y la albúmina, se administra en una cantidad de aproximadamente 50 mg/m² una vez por semana y la cantidad efectiva del agente basado en platino se administra en una cantidad de aproximadamente AUC = 3 una vez cada tres semanas. En ciertas realizaciones, la composición que comprende nanopartículas, las cuales comprenden paclitaxel y la albúmina, se administra en una cantidad de aproximadamente 40 mg/m² una vez por semana, y el agente basado en platino se administra en una cantidad de aproximadamente AUC = 2 una vez por semana. En ciertas realizaciones, la composición de nanopartículas de paclitaxel y/o el agente basado en platino se administra por vía intravenosa. En ciertas realizaciones, la composición de nanopartículas de paclitaxel y el agente basado en platino se administran por vía intravenosa.

En ciertas realizaciones, la composición que comprende nanopartículas, las cuales comprenden paclitaxel y la albúmina, y el agente basado en platino se administran de manera secuencial; se administran de manera concurrente o se administran de manera simultánea.

En ciertas realizaciones, la composición que comprende nanopartículas, las cuales comprenden paclitaxel y albúmina, se administra sin ninguna medicación esteroidea previa y/o sin profilaxis con el G-CSF.

Por ejemplo, se provee una composición para utilizar en un método destinado al tratamiento del NSCLC en un individuo que lo necesita, método que comprende administrarle al individuo: (a) una composición que comprende nanopartículas, las cuales comprenden paclitaxel y albúmina; y (b) un agente basado en platino, donde la composición que comprende nanopartículas, las cuales comprenden paclitaxel y albúmina, se administra en una cantidad de 100 mg/m² una vez por semana, y el agente basado en platino se administra en una cantidad de AUC = 6, donde el NSCLC es un carcinoma de células escamosas. En ciertas realizaciones, la composición que comprende nanopartículas, las cuales comprenden paclitaxel y albúmina, se administra una vez por semana, y el agente basado en platino se administra una vez cada tres semanas. En ciertas realizaciones, la composición que comprende nanopartículas, las cuales comprenden paclitaxel y albúmina, y el agente basado en platino se administran por vía intravenosa. En ciertas realizaciones NSCLC es NSCLC avanzado. En ciertas realizaciones, el método se utiliza como terapia de primera línea. En ciertas realizaciones, el agente basado en platino es carboplatino. En ciertas realizaciones, el NSCLC es un carcinoma de células escamosas.

En ciertas realizaciones, se provee una composición para utilizar en los métodos destinados al tratamiento del NSCLC en un individuo que lo necesita, métodos que comprenden administrarle al individuo: (a) una composición que comprende nanopartículas, las cuales comprenden paclitaxel recubierto con albúmina; y (b) un agente basado en platino, donde la composición que comprende nanopartículas, las cuales comprenden paclitaxel recubierto con albúmina se administra en una cantidad de 100 mg/m² una vez por semana, y el agente basado en platino se administra en una cantidad de AUC = 6, donde el NSCLC es un carcinoma de células escamosas. En ciertas realizaciones, la composición que comprende nanopartículas, las cuales comprenden paclitaxel recubierto con albúmina se administra una vez por semana, y el agente basado en platino se administra una vez cada tres semanas. En ciertas realizaciones, la composición que comprende nanopartículas, las cuales comprenden paclitaxel recubierto con albúmina y el agente basado en platino se administran por vía intravenosa. En ciertas realizaciones NSCLC es NSCLC avanzado. En ciertas realizaciones, el método se utiliza como terapia de primera línea. En ciertas realizaciones, el agente basado en platino es carboplatino.

En ciertas realizaciones, se provee una composición para utilizar en los métodos de tratamiento del NSCLC en un individuo que lo necesita, métodos que comprenden administrarle al individuo: (a) una composición que comprende nanopartículas, las cuales comprenden paclitaxel y albúmina, donde el tamaño promedio de las nanopartículas presentes en la composición de nanopartículas no supera un tamaño aproximado de 200 nm; y (b) un agente basado en platino, donde la composición que comprende nanopartículas, las cuales comprenden paclitaxel y albúmina, se administra en una cantidad de 100 mg/m² una vez por semana, y el agente basado en platino se administra en una cantidad de AUC = 6, donde el NSCLC es un carcinoma de células escamosas. En ciertas realizaciones, la composición que comprende nanopartículas, las cuales comprenden paclitaxel y albúmina, se

administra una vez por semana, y el agente basado en platino se administra una vez cada tres semanas. En ciertas realizaciones, la composición que comprende nanopartículas, las cuales comprenden paclitaxel y albúmina, y el agente basado en platino se administran por vía intravenosa. En ciertas realizaciones NSCLC es NSCLC avanzado. En ciertas realizaciones, el método se utiliza como terapia de primera línea. En ciertas realizaciones, el agente basado en platino es carboplatino.

En ciertas realizaciones, se provee una composición para utilizar en los métodos destinados al tratamiento del NSCLC en un individuo que lo necesita, métodos que comprenden administrarle al individuo: (a) una composición que comprende nanopartículas, las cuales comprenden paclitaxel recubierto con albúmina, donde el tamaño promedio de las nanopartículas presentes en la composición de nanopartículas no supera un tamaño aproximado de 200 nm; y (b) un agente basado en platino, donde la composición que comprende nanopartículas, las cuales comprenden paclitaxel recubierto con albúmina se administra en una cantidad de 100 mg/m² una vez por semana, y el agente basado en platino se administra en una cantidad de AUC = 6, donde el NSCLC es un carcinoma de células escamosas. En ciertas realizaciones, la composición que comprende nanopartículas, las cuales comprenden paclitaxel recubierto con albúmina se administra una vez por semana, y el agente basado en platino se administra una vez cada tres semanas. En ciertas realizaciones, la composición que comprende nanopartículas, las cuales comprenden paclitaxel recubierto con albúmina y el agente basado en platino se administran por vía intravenosa. En ciertas realizaciones NSCLC es NSCLC avanzado. En ciertas realizaciones, el método se utiliza como terapia de primera línea. En ciertas realizaciones, el agente basado en platino es carboplatino.

En ciertas realizaciones, se provee una composición para utilizar en los métodos destinados al tratamiento del NSCLC en un individuo que lo necesita, métodos que comprenden administrarle al individuo: (a) una composición que comprende *Nab*-paclitaxel (Abraxane®); y (b) un agente basado en platino, donde el *Nab*-paclitaxel (Abraxane®) se administra en una cantidad de 100 mg/m² una vez por semana, y el agente basado en platino se administra en una cantidad de AUC = 6, donde el NSCLC es un carcinoma de células escamosas. En ciertas realizaciones, el *Nab*-paclitaxel (Abraxane®) se administra una vez por semana, y el agente basado en platino se administra una vez cada tres semanas. En ciertas realizaciones, *Nab*-paclitaxel (Abraxane®) y el agente basado en platino se administran por vía intravenosa. En ciertas realizaciones NSCLC es NSCLC avanzado. En ciertas realizaciones, el método se utiliza como terapia de primera línea. En ciertas realizaciones, el agente basado en platino es carboplatino.

En ciertas realizaciones, se provee una composición para utilizar en los métodos destinados al tratamiento del NSCLC en un individuo que lo necesita, métodos que comprenden administrarle al individuo: (a) una composición que comprende *Nab*-paclitaxel (Abraxane®); y (b) carboplatino, donde la cantidad efectiva del *Nab*-paclitaxel (Abraxane®) se administra en una cantidad de 100 mg/m² una vez por semana y la cantidad efectiva de carboplatino se administra en una cantidad de AUC = 6, donde el NSCLC es un carcinoma de células escamosas. En ciertas realizaciones, el *Nab*-paclitaxel (Abraxane®) se administra una vez por semana y el carboplatino se administra una vez cada tres semanas. En ciertas realizaciones, *Nab*-paclitaxel (Abraxane®) y el carboplatino se administran por vía intravenosa. En ciertas realizaciones NSCLC es NSCLC avanzado. En ciertas realizaciones, el método se utiliza como terapia de primera línea.

También se provee una composición para utilizar en los métodos de tratamiento del NSCLC en un individuo que lo necesita, métodos que comprenden administrarle al individuo: a) una composición que comprende nanopartículas, las cuales comprenden paclitaxel y una albúmina, y b) un agente basado en platino, donde el NSCLC es un carcinoma de células escamosas. En ciertas realizaciones, la composición que comprende nanopartículas, las cuales comprenden paclitaxel y albúmina, se administra en una cantidad de 100 mg/m² una vez por semana, y el agente basado en platino se administra en una cantidad de AUC = 6. En ciertas realizaciones, la composición que comprende nanopartículas, las cuales comprenden paclitaxel y albúmina, se administra una vez por semana, y el agente basado en platino se administra una vez cada tres semanas. En ciertas realizaciones, la composición que comprende nanopartículas, las cuales comprenden paclitaxel y albúmina, y el agente basado en platino se administran por vía intravenosa. En ciertas realizaciones NSCLC es NSCLC avanzado. En ciertas realizaciones, el método se utiliza como terapia de primera línea. En ciertas realizaciones, el agente basado en platino es carboplatino.

En ciertas realizaciones, se provee una composición para utilizar en los métodos de tratamiento del NSCLC en un individuo que lo necesita, métodos que comprenden administrarle al individuo: a) una composición que comprende nanopartículas, las cuales comprenden paclitaxel recubierto con albúmina y b) un agente basado en platino, donde el NSCLC es un carcinoma de células escamosas. En ciertas realizaciones, la composición que comprende nanopartículas, las cuales comprenden paclitaxel recubierto con albúmina se administra en una cantidad de 100 mg/m² una vez por semana, y el agente basado en platino se administra en una cantidad de AUC = 6. En ciertas realizaciones, la composición que comprende nanopartículas, las cuales comprenden paclitaxel recubierto con albúmina se administra una vez por semana, y el agente basado en platino se administra una vez cada tres semanas. En ciertas realizaciones, la composición que comprende nanopartículas, las cuales comprenden paclitaxel recubierto con albúmina y el agente basado en platino se administran por vía intravenosa. En ciertas realizaciones NSCLC es NSCLC avanzado. En ciertas realizaciones, el método se utiliza como terapia de primera línea. En ciertas realizaciones, el agente basado en platino es carboplatino.

En ciertas realizaciones, se provee una composición para utilizar en los métodos de tratamiento del NSCLC en un

individuo que lo necesita, métodos que comprenden administrarle al individuo: a) una composición que comprende nanopartículas, las cuales comprenden paclitaxel y una albúmina, donde el tamaño promedio de las nanopartículas presentes en la composición de nanopartículas no supera un tamaño aproximado de 200 nm, y b) un agente basado en platino, donde el NSCLC es un carcinoma de células escamosas. En ciertas realizaciones, la composición que comprende nanopartículas, las cuales comprenden paclitaxel y albúmina, se administra en una cantidad de 100 mg/m² una vez por semana, y el agente basado en platino se administra en una cantidad de AUC = 6. En ciertas realizaciones, la composición que comprende nanopartículas, las cuales comprenden paclitaxel y albúmina, se administra una vez por semana, y el agente basado en platino se administra una vez cada tres semanas. En ciertas realizaciones, la composición que comprende nanopartículas, las cuales comprenden paclitaxel y albúmina, y el agente basado en platino se administran por vía intravenosa. En ciertas realizaciones NSCLC es NSCLC avanzado. En ciertas realizaciones, el método se utiliza como terapia de primera línea. En ciertas realizaciones, el agente basado en platino es carboplatino.

En ciertas realizaciones, se provee una composición para utilizar en los métodos de tratamiento del NSCLC en un individuo que lo necesita, métodos que comprenden administrarle al individuo: a) una composición que comprende nanopartículas, las cuales comprenden paclitaxel recubierto con albúmina, donde el tamaño promedio de las nanopartículas presentes en la composición de nanopartículas no supera un tamaño aproximado de 200 nm, y b) un agente basado en platino, donde el NSCLC es un carcinoma de células escamosas. En ciertas realizaciones, la cantidad efectiva de la composición que comprende nanopartículas, las cuales comprenden paclitaxel recubierto con albúmina se administra en una cantidad de 100 mg/m² una vez por semana y la cantidad efectiva de un agente basado en platino se administra en una cantidad de AUC = 6. En ciertas realizaciones, la composición que comprende nanopartículas, las cuales comprenden paclitaxel recubierto con albúmina se administra una vez por semana, y el agente basado en platino se administra una vez cada tres semanas. En ciertas realizaciones, la composición que comprende nanopartículas, las cuales comprenden paclitaxel recubierto con albúmina y el agente basado en platino se administran por vía intravenosa. En ciertas realizaciones NSCLC es NSCLC avanzado. En ciertas realizaciones, el método se utiliza como terapia de primera línea. En ciertas realizaciones, el agente basado en platino es carboplatino.

En ciertas realizaciones, se provee una composición para utilizar en los métodos de tratamiento del NSCLC en un individuo que lo necesita, métodos que comprenden administrarle al individuo: a) una composición que comprende *Nab*-paclitaxel (Abraxane®) y b) un agente basado en platino, donde el NSCLC es un carcinoma de células escamosas. En ciertas realizaciones, el *Nab*-paclitaxel (Abraxane®) se administra en una cantidad de 100 mg/m² una vez por semana, y el agente basado en platino se administra en una cantidad de AUC = 6. En ciertas realizaciones, el *Nab*-paclitaxel (Abraxane®) se administra una vez por semana, y el agente basado en platino se administra una vez cada tres semanas. En ciertas realizaciones, el *Nab*-paclitaxel (Abraxane®) y el agente basado en platino se administran por vía intravenosa. En ciertas realizaciones NSCLC es NSCLC avanzado. En ciertas realizaciones, el método se utiliza como terapia de primera línea.

En ciertas realizaciones, se provee una composición para utilizar en los métodos de tratamiento del NSCLC en un individuo que lo necesita, que comprende administrarle al individuo: a) una composición que comprende *Nab*-paclitaxel (Abraxane®) y b) carboplatino, donde el NSCLC es un carcinoma de células escamosas. En ciertas realizaciones, el *Nab*-paclitaxel (Abraxane®) se administra en una cantidad de 100 mg/m² una vez por semana y el carboplatino se administra en una cantidad de AUC = 6. En ciertas realizaciones, el *Nab*-paclitaxel (Abraxane®) se administra una vez por semana y el carboplatino se administra una vez cada tres semanas. En ciertas realizaciones, el *Nab*-paclitaxel (Abraxane®) y el carboplatino se administran por vía intravenosa. En ciertas realizaciones NSCLC es NSCLC avanzado. En ciertas realizaciones, el método se utiliza como terapia de primera línea.

En ciertas realizaciones, los métodos para tratar el NSCLC comprenden, asimismo, radiación. En ciertas realizaciones, los métodos comprenden, asimismo, radiación torácica. Por ejemplo, métodos de tratamiento del NSCLC en un individuo (por ejemplo, un ser humano) pueden comprender administrarle al individuo: a) una composición que comprende nanopartículas, las cuales comprenden paclitaxel y una albúmina (tales como nanopartículas que comprenden paclitaxel recubierto con albúmina, por ejemplo *Nab*-paclitaxel (Abraxane®)); b) un agente basado en platino (tales como carboplatino), y c) radiación (por ejemplo, radiación torácica). En ciertas realizaciones, la composición que comprende nanopartículas, las cuales comprenden paclitaxel y albúmina, se administra en una cantidad variable entre 20 mg/m² y alrededor de 60 mg/m² (por ejemplo, 40 mg/m²), una vez por semana, el agente basado en platino se administra en una cantidad variable entre aproximadamente AUC = 2 to AUC = 6 (por ejemplo, AUC = 2), y la radiación torácica se administra en una cantidad variable entre aproximadamente 25 y alrededor de 40 (por ejemplo, aproximadamente 33) fracciones por técnicas conformales en 3D o bien, moduladas por la intensidad. En ciertas realizaciones, la composición que comprende nanopartículas, las cuales comprenden paclitaxel y albúmina, se administra una vez por semana, y el agente basado en platino se administra una vez por semana. En ciertas realizaciones, el período de tratamiento es de siete semanas y la radiación torácica es concurrente. En ciertas realizaciones, la composición que comprende nanopartículas, las cuales comprenden paclitaxel y albúmina, y el agente basado en platino se administran por vía intravenosa. En ciertas realizaciones, el método destinado al tratamiento del NSCLC en un individuo (por ejemplo, un ser humano) que comprende administrarle al individuo: a) una composición que comprende nanopartículas, las cuales comprenden paclitaxel y una albúmina (tales como nanopartículas que comprenden paclitaxel recubierto con

albúmina, por ejemplo *Nab*-paclitaxel (Abraxane®); b) un agente basado en platino (tales como carboplatino), y c) radiación (por ejemplo, radiación torácica) comprende, asimismo, una terapia de consolidación. En ciertas realizaciones, la terapia de consolidación comprende administrarle al individuo: a) una composición que comprende nanopartículas, las cuales comprenden paclitaxel y una albúmina (tales como nanopartículas que comprenden paclitaxel recubierto con albúmina, por ejemplo *Nab*-paclitaxel (Abraxane®)) y b) un agente basado en platino (tales como carboplatino). En ciertas realizaciones de la terapia de consolidación, la composición que comprende nanopartículas, las cuales comprenden paclitaxel y albúmina, se administra en una cantidad variable entre aproximadamente 50 y alrededor de 125 mg/m² (por ejemplo, 50 mg/m², 75 mg/m², o 100 mg/m²) una vez por semana, y el agente basado en platino se administra en una cantidad variable entre aproximadamente AUC = 2 y alrededor de AUC = 6 (por ejemplo, AUC = 3, AUC = 4,5 o AUC = 6). En ciertas realizaciones, la composición que comprende nanopartículas, las cuales comprenden paclitaxel y albúmina, se administra una vez por semana, y el agente basado en platino se administra una vez cada tres semanas. En ciertas realizaciones, la terapia de consolidación comprende dos ciclos. En ciertas realizaciones, la composición que comprende nanopartículas, las cuales comprenden paclitaxel y albúmina, y el agente basado en platino se administran por vía intravenosa. En ciertas realizaciones NSCLC es NSCLC de estadio IIIA y/o IIIB inoperable. En ciertas realizaciones, el NSCLC es NSCLC de estadio IIIA y/o IIIB inoperable, PS 0-1 y FEV 1 >800 ml. En ciertas realizaciones, el agente basado en platino es carboplatino.

Asimismo, en la presente memoria descriptiva se provee una composición para utilizar en los métodos de tratamiento del NSCLC en un individuo (por ejemplo, un ser humano), métodos que comprenden administrarle al individuo: a) una cantidad efectiva de una composición que comprende nanopartículas, las cuales comprenden paclitaxel y una albúmina (tales como nanopartículas que comprenden paclitaxel recubierto con albúmina, por ejemplo *Nab*-paclitaxel (Abraxane®)), b) un agente basado en platino, y c) radiación (por ejemplo, radiación torácica). En ciertas realizaciones, la composición que comprende nanopartículas, las cuales comprenden paclitaxel y albúmina, se administra en una cantidad variable entre 20 mg/m² y alrededor de 60 mg/m² (por ejemplo, 40 mg/m²) una vez por semana y la radiación torácica se administra en una cantidad variable entre aproximadamente 25 y alrededor de 40 (por ejemplo, aproximadamente 33) fracciones por técnicas conformales en 3D o bien, moduladas por la intensidad. En ciertas realizaciones, el período de tratamiento es de siete semanas y la radiación torácica es concurrente. En ciertas realizaciones, la composición que comprende nanopartículas, las cuales comprenden paclitaxel y albúmina, y el agente basado en platino se administran por vía intravenosa. En ciertas realizaciones, la composición que comprende nanopartículas, las cuales comprenden paclitaxel y albúmina, se administra por vía intravenosa. En ciertas realizaciones NSCLC es NSCLC de estadio IIIA y/o IIIB inoperable. En ciertas realizaciones, el NSCLC es NSCLC de estadio IIIA y/o IIIB inoperable, PS 0-1 y FEV 1 >800 ml.

Asimismo, en la presente memoria descriptiva se provee una composición para utilizar en métodos de tratamiento del NSCLC en un individuo (por ejemplo, un ser humano) que comprende administrarle al individuo: a) una composición que comprende nanopartículas, las cuales comprenden paclitaxel y una albúmina (tales como nanopartículas que comprenden paclitaxel recubierto con albúmina, por ejemplo *Nab*-paclitaxel (Abraxane®)), y b) un agente basado en platino, y c) radiación (por ejemplo, radiación torácica). En ciertas realizaciones, la composición que comprende nanopartículas, las cuales comprenden paclitaxel y albúmina, se administra en una cantidad variable entre 20 mg/m² y alrededor de 60 mg/m² (por ejemplo, 40 mg/m²) una vez por semana y la radiación torácica se administra en una cantidad variable entre aproximadamente 25 y alrededor de 40 (por ejemplo, aproximadamente 33) fracciones por técnicas conformales en 3D o bien, moduladas por la intensidad. En ciertas realizaciones, el período de tratamiento es de siete semanas y la radiación torácica es concurrente. En ciertas realizaciones, la composición que comprende nanopartículas, las cuales comprenden paclitaxel y albúmina, y el agente basado en platino se administran por vía intravenosa. En ciertas realizaciones, la composición que comprende nanopartículas, las cuales comprenden paclitaxel y albúmina, se administra por vía intravenosa. En ciertas realizaciones NSCLC es NSCLC de estadio IIIA y/o IIIB inoperable. En ciertas realizaciones, el NSCLC es NSCLC de estadio IIIA y/o IIIB inoperable, PS 0-1 y FEV 1 >800 ml.

Los métodos que se describen en la presente memoria descriptiva resultan de utilidad para varios aspectos del tratamiento del NSCLC. En ciertas realizaciones, el método comprende inhibir la proliferación celular del NSCLC (tales como crecimiento del tumor del NSCLC) en un individuo. En ciertas realizaciones, se inhibe al menos el 10 % aproximadamente (lo cual incluye, por ejemplo al menos cualquiera de los siguientes porcentajes 20 %, 30 %, 40 %, 60 %, 70 %, 80 %, 90 %, o 100 %) de la proliferación celular.

En ciertas realizaciones, el método comprende inhibir las metástasis del tumor del NSCLC en un individuo. En ciertas realizaciones, se inhibe al menos el 10 % aproximadamente (lo cual incluye, por ejemplo, al menos cualquiera de los siguientes porcentajes aproximados 20 %, 30 %, 40 %, 60 %, 70 %, 80 %, 90 %, o 100 %) de las metástasis. En ciertas realizaciones, se provee un método para inhibir las metástasis hacia los ganglios linfáticos.

En ciertas realizaciones, el método comprende reducir el tamaño del tumor del NSCLC en un individuo. En ciertas realizaciones, el tamaño del tumor se reduce en al menos el 10 % aproximadamente (lo cual incluye, por ejemplo, al menos cualquiera de los siguientes porcentajes aproximados 20 %, 30 %, 40 %, 60 %, 70 %, 80 %, 90 %, o 100 %).

En ciertas realizaciones, el método comprende prolongar la supervivencia sin avance del NSCLC en un individuo. En ciertas realizaciones, el método prolonga el tiempo hasta el avance de la enfermedad en al menos cualquiera de los

siguientes plazos 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, o 12 semanas.

En ciertas realizaciones, el método comprende prolongar la supervivencia de un individuo que tiene NSCLC. En ciertas realizaciones, el método prolonga la supervivencia del individuo en al menos uno cualquiera de los siguientes plazos 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 18, o 24 meses.

- 5 En ciertas realizaciones, el método comprende aliviar uno o más síntomas en un individuo que tiene NSCLC.

En ciertas realizaciones, el método comprende reducir los AE y SAE en un individuo que tiene NSCLC, donde la reducción se basa en una comparación con los AE y SAE resultantes de la administración al individuo de lo siguiente: a) Taxol® y b) un agente basado en platino.

- 10 En ciertas realizaciones, el método de tratamiento da como resultado una respuesta objetiva (tales como una respuesta parcial o respuesta completa).

En ciertas realizaciones, el método de tratamiento deriva en una mejora en la calidad de vida.

- 15 En ciertas realizaciones, se puede tratar a un individuo (por ejemplo, a un ser humano) a quien se le ha diagnosticado NSCLC o de quien se sospecha que lo padece. En ciertas realizaciones, el individuo es un ser humano. En ciertas realizaciones, el individuo tiene al menos una de estas edades 35, 40, 45, 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80 u 85 años. En ciertas realizaciones, el individuo es de sexo masculino. En ciertas realizaciones, el individuo es de sexo femenino. En ciertas realizaciones, el individuo tiene cualquiera de los tipos de NSCLC que se describen en la presente memoria descriptiva. En ciertas realizaciones, el individuo tiene una sola lesión en la presentación. En ciertas realizaciones, el individuo tiene múltiples lesiones en la presentación. En ciertas realizaciones, el individuo es resistente al tratamiento del NSCLC con otros agentes (tales como una formulación de taxano sin nanopartículas, por ejemplo, Taxol® o Taxotere®). En ciertas realizaciones, el individuo responde inicialmente al tratamiento del NSCLC con otros agentes (tales como una formulación de taxano sin nanopartículas, por ejemplo, Taxol® o Taxotere®) pero su enfermedad ha avanzado después del tratamiento.

- 20 En ciertas realizaciones, los métodos incluyen, asimismo, la administración de una cantidad efectiva de un agente anti-angiogénico (por ejemplo, un inhibidor de la angiogénesis). En ciertas realizaciones, el agente anti-angiogénico es bevacizumab, sunitinib o tosilato de sorafenib. En ciertas realizaciones, el agente anti-angiogénico es bevacizumab. En ciertas realizaciones, la cantidad efectiva de bevacizumab varía entre aproximadamente 5 mg/kg y alrededor de 15 mg/kg. En ciertas realizaciones, la cantidad efectiva de bevacizumab es aproximadamente cualquiera de las siguientes 5 mg/kg, 7,5 mg/kg, 10 mg/kg o 15 mg/kg.

- 25 En ciertas realizaciones, se utiliza una cantidad menor de cada compuesto farmacéuticamente activo como parte de una terapia combinada en comparación con la cantidad usada generalmente para la terapia individual. En ciertas realizaciones, se logra el mismo beneficio terapéutico o uno mayor si se utiliza una terapia combinada en lugar de emplear cualquiera de los compuestos individuales solos. En ciertas realizaciones, se logra el mismo beneficio terapéutico o uno mayor si se utiliza una cantidad menor (por ejemplo, una dosis menor o un esquema de dosis menos frecuentes) de un compuesto farmacéuticamente activo en una terapia combinada, que con la cantidad usada generalmente para la terapia individual. Por ejemplo, el uso de una pequeña cantidad del compuesto farmacéuticamente activo puede derivar en una reducción en la cantidad, gravedad, frecuencia o duración de uno o más de los efectos colaterales relacionados con el compuesto.

- 30 Los métodos que se describen en la presente memoria descriptiva se pueden usar para uno cualquiera o más de los siguientes propósitos: aliviar uno o más síntomas del NSCLC, demorar el avance del NSCLC, encoger el tamaño del tumor en el paciente con NSCLC, inhibir el crecimiento del tumor del NSCLC, prolongar la supervivencia global, prolongar la supervivencia sin avance, evitar o demorar las metástasis del tumor de NSCLC, reducir (por ejemplo, erradicar) las metástasis del tumor de NSCLC preexistente, reducir la incidencia o la carga de las metástasis del tumor de NSCLC preexistente o prevenir la recurrencia del NSCLC.

- 35 En ciertas realizaciones de cualquiera de los métodos que se describen en la presente memoria descriptiva, el individuo es un ser humano que exhibe uno o más síntomas asociados con el NSCLC. En algunas de las realizaciones, el individuo tiene una predisposición genética o de otra naturaleza (por ejemplo, tiene un factor de riesgo) a desarrollar NSCLC. Estos factores de riesgo incluyen, aunque no taxativamente: la edad, el sexo, la raza, la dieta, los antecedentes de una enfermedad anterior, la presencia de una enfermedad precursora, consideraciones genéticas (por ejemplo, hereditarias) y exposición ambiental (por ejemplo, exposición al tabaquismo por fumar cigarrillos, pipa o cigarros, exposición al tabaquismo pasivo, radón, arsénico, amianto, cromatos, ésteres de clorometilo, níquel, hidrocarburos aromáticos policíclicos, progenie del radón, otros agentes o contaminación del aire). En ciertas realizaciones, los individuos en riesgo para el NSCLC incluyen, por ejemplo, los que tienen parientes que padecieron NSCLC, y aquellos cuyo riesgo se determina mediante un análisis de marcadores genéticos o bioquímicos.

- 40 También se provee una composición para utilizar en los métodos de tratamiento del NSCLC en un individuo, métodos que comprenden administrarle al individuo: a) una composición que comprende nanopartículas, las cuales

comprenden paclitaxel y una albúmina, y b) un agente basado en platino, donde el tratamiento se basa en que el NSCLC tenga una o más (tales como cualquier cantidad de las siguientes: 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 o 11) características seleccionadas del grupo que consiste en lo siguiente: (i) niveles diferenciales de caveolina-1 (CAV1), (ii) niveles diferenciales de SPARC, (iii) niveles diferenciales de marcadores de hipoxia, (iv) niveles diferenciales de acidez del tumor, (v) niveles diferenciales de gp60, (vi) niveles diferenciales de timidilato sintasa (TS), (vii) niveles diferenciales de proteína asociada con la cinasa de fase S (Skp2), (viii) pérdida diferencial de heterocigocidad (LOH) del polimorfismo de nucleótido único (SNP), (ix) mutaciones Kras diferenciales, (x) metilación diferencial de la región promotora de genes relacionados con el tumor y (xi) captación de la albúmina diferencial, donde el NSCLC es un carcinoma de células escamosas.

Asimismo, en la presente memoria descriptiva se provee una composición para utilizar en los métodos de tratamiento del NSCLC en un individuo, siempre y cuando se haya descubierto que el NSCLC tiene una o más (tales como cualquier cantidad de las siguientes: 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 o 11) características seleccionadas del grupo que consiste en lo siguiente: (a) niveles diferenciales de caveolina-1 (CAV1), (b) niveles diferenciales de SPARC, (c) niveles diferenciales de marcadores de hipoxia, (d) niveles diferenciales de acidez del tumor, (e) niveles diferenciales de gp60, (f) niveles diferenciales de timidilato sintasa (TS), (g) niveles diferenciales de proteína asociada con la cinasa de fase S (Skp2), (h) pérdida diferencial de heterocigocidad (LOH) del polimorfismo de nucleótido único (SNP), (i) mutaciones Kras diferenciales, (j) metilación diferencial de la región promotora de genes relacionados con el tumor y (k) captación de la albúmina diferencial, donde el tratamiento comprende administrarle al individuo: i) una composición que comprende nanopartículas, las cuales comprenden paclitaxel y una albúmina, y ii) un agente basado en platino, donde el NSCLC es un carcinoma de células escamosas.

En la presente memoria descriptiva también se provee una composición para utilizar en los métodos de tratamiento del NSCLC, que comprende: (a) seleccionar a un individuo que tiene NSCLC, donde el NSCLC tiene una o más (tales como cualquiera de las siguientes cantidades 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 o 11) características seleccionadas del grupo que consiste en lo siguiente: (i) niveles diferenciales de caveolina-1 (CAV1), (ii) niveles diferenciales de SPARC, (iii) niveles diferenciales de marcadores de hipoxia, (iv) niveles diferenciales de acidez del tumor, (v) niveles diferenciales de gp60, (vi) niveles diferenciales de timidilato sintasa (TS), (vii) niveles diferenciales de proteína asociada con la cinasa de fase S (Skp2), (viii) pérdida diferencial de heterocigocidad (LOH) del polimorfismo de nucleótido único (SNP), (ix) mutaciones Kras diferenciales, (x) metilación diferencial de la región promotora de genes relacionados con el tumor y (xi) captación de la albúmina diferencial; y (b) administrarle al individuo seleccionado de este modo: i) una composición que comprende nanopartículas, las cuales comprenden paclitaxel y una albúmina, y ii) un agente basado en platino, donde el NSCLC es un carcinoma de células escamosas.

En la presente memoria descriptiva también se proveen métodos para evaluar *in vitro* si un individuo con NSCLC responderá al tratamiento, que comprenden evaluar una o más (tales como cualquiera de las siguientes cantidades 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 o 12) características del NSCLC seleccionadas del grupo que consiste en lo siguiente: (a) carcinoma de células escamosas, (b) niveles diferenciales de caveolina-1 (CAV1), (c) niveles diferenciales de SPARC, (d) niveles diferenciales de marcadores de hipoxia, (e) niveles diferenciales de acidez del tumor, (f) niveles diferenciales de gp60, (g) niveles diferenciales de timidilato sintasa (TS), (h) niveles diferenciales de proteína asociada con la cinasa de fase S (Skp2), (i) pérdida diferencial de heterocigocidad (LOH) del polimorfismo de nucleótido único (SNP), (j) mutaciones Kras diferenciales, (k) metilación diferencial de la región promotora de genes relacionados con el tumor, y (l) captación de la albúmina diferencial, donde una o más de las características del NSCLC indica que el individuo responderá al tratamiento, donde el tratamiento comprende: i) una cantidad efectiva de una composición que comprende nanopartículas, las cuales comprenden paclitaxel y una albúmina, y ii) una cantidad efectiva de un agente basado en platino.

Asimismo, en la presente memoria descriptiva se proveen métodos para identificar *in vitro* a un individuo con NSCLC con probabilidad de respuesta al tratamiento, donde el tratamiento comprende: a) una composición que comprende nanopartículas, las cuales comprenden paclitaxel y una albúmina, y b) un agente basado en platino, método que comprende: (A) evaluar una o más (tales como cualquiera de las siguientes cantidades 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 o 12) características del NSCLC seleccionadas del grupo que consiste en lo siguiente: (i) carcinoma de células escamosas, (ii) niveles diferenciales de caveolina-1 (CAV1), (iii) niveles diferenciales de SPARC, (iv) niveles diferenciales de marcadores de hipoxia, (v) niveles diferenciales de acidez del tumor, (vi) niveles diferenciales de gp60, (vii) niveles diferenciales de timidilato sintasa (TS), (viii) niveles diferenciales de proteína asociada con la cinasa de fase S (Skp2), (ix) pérdida diferencial de heterocigocidad (LOH) del polimorfismo de nucleótido único (SNP), (x) mutaciones Kras diferenciales, (xi) metilación diferencial de la región promotora de genes relacionados con el tumor y (xii) captación de la albúmina diferencial; y (B) identificar al individuo que tiene una o más de las características del NSCLC seleccionadas del grupo que consiste en lo siguiente: (i) carcinoma de células escamosas, (ii) niveles diferenciales de caveolina-1 (CAV1), (iii) niveles diferenciales de SPARC, (iv) niveles diferenciales de marcadores de hipoxia, (v) niveles diferenciales de acidez del tumor, (vi) niveles diferenciales de gp60, (vii) niveles diferenciales de timidilato sintasa (TS), (viii) niveles diferenciales de proteína asociada con la cinasa de fase S (Skp2), (ix) pérdida diferencial de heterocigocidad (LOH) del polimorfismo de nucleótido único (SNP), (x) mutaciones Kras diferenciales, (xi) metilación diferencial de la región promotora de genes relacionados con el tumor y (xii) captación de la albúmina diferencial.

En la presente memoria descriptiva también se describen métodos para comercializar una terapia combinada, que comprende: a) una composición que comprende nanopartículas, las cuales comprenden paclitaxel y una albúmina, y b) un agente basado en platino para usar en una subpoblación de individuos con NSCLC, donde los métodos comprenden informar a un público objetivo acerca del uso de la terapia combinada para tratar a la subpoblación de individuos caracterizada porque los individuos de dicha subpoblación tienen una o más (tales como cualquiera de las siguientes cantidades 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 o 12) características del NSCLC seleccionadas del grupo que consiste en lo siguiente: (i) carcinoma de células escamosas, (ii) niveles diferenciales de caveolina-1 (CAV1), (iii) niveles diferenciales de SPARC, (iv) niveles diferenciales de marcadores de hipoxia, (v) niveles diferenciales de acidez del tumor, (vi) niveles diferenciales de gp60, (vii) niveles diferenciales de timidilato sintasa (TS), (viii) niveles diferenciales de proteína asociada con la cinasa de fase S (Skp2), (ix) pérdida diferencial de heterocigocidad (LOH) del polimorfismo de nucleótido único (SNP), (x) mutaciones Kras diferenciales, (xi) metilación diferencial de la región promotora de genes relacionados con el tumor y (xii) captación de la albúmina diferencial.

En ciertas realizaciones, la o las características del NSCLC incluyen 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, o 12 características del NSCLC. En ciertas realizaciones, la o las características incluyen, por ejemplo, al menos dos o más características, al menos tres o más características, al menos cuatro o más características, o al menos cinco o más características. Por ejemplo, en ciertas realizaciones, el NSCLC se caracteriza por niveles diferenciales de CAV-1 y carcinoma de células escamosas. En ciertas realizaciones, el NSCLC se caracteriza por niveles diferenciales de CAV-1, carcinoma de células escamosas y niveles diferenciales de SPARC. En ciertas realizaciones, el NSCLC se caracteriza por niveles diferenciales de CAV-1, carcinoma de células escamosas, niveles diferenciales de SPARC y niveles diferenciales de marcadores de hipoxia. En ciertas realizaciones, el NSCLC se caracteriza por (i) carcinoma de células escamosas, (ii) niveles diferenciales de caveolina-1 (CAV1), (iii) niveles diferenciales de SPARC, (iv) niveles diferenciales de marcadores de hipoxia, (v) niveles diferenciales de acidez del tumor, (vi) niveles diferenciales de gp60, (vii) niveles diferenciales de timidilato sintasa (TS), (viii) niveles diferenciales de proteína asociada con la cinasa de fase S (Skp2), (ix) pérdida diferencial de heterocigocidad (LOH) del polimorfismo de nucleótido único (SNP), (x) mutaciones Kras diferenciales, (xi) metilación diferencial de la región promotora de genes relacionados con el tumor y (xii) captación de la albúmina diferencial.

Los niveles diferenciales de acidez del tumor pueden evidenciarse, por ejemplo, por niveles diferenciales de anhidrasa-9 carbónica (CA-9) y/o niveles diferenciales de LDH (por ejemplo, LDH-5).

Los niveles diferenciales de marcadores de la hipoxia pueden evidenciarse, por ejemplo, por niveles diferenciales de HIF-1 α , niveles diferenciales de HIF-2 α , y/o niveles diferenciales de gen 1 expresado en los condrocitos embrionarios diferenciados (DEC-1).

En ciertas realizaciones, la o las características del NSCLC comprenden niveles diferenciales de SPARC. La SPARC (*Secreted Protein, Acidic and Rich in Cysteine*, proteína secretada ácida y rica en cisteína) es una proteína matricelular regulada a la alta en varios tipos de cáncer progresivos. Véase Porter et al., *J. Histochem. Cytochem.* 1995;43:791. El gen de SPARC humano codifica proteínas SPARC de 303 aminoácidos, en tanto que la SPARC madura es una glucoproteína de 285 aminoácidos. Tras la escisión de la secuencia de señales, se produce una forma secretada de 32-kD que migra en 43 kD en la SDA-PAGE [*sodium dodecyl sulfate polyacrylamide gel electrophoresis*, electroforesis en gel de poliacrilamida con dodecilsulfato sódico] debido a la glucosilación. En ciertas realizaciones, se determinan niveles diferenciales en el tejido del tumor, en el tejido normal adyacente a dicho tumor, en el tejido normal distal a dicho tumor o en los linfocitos de la sangre periférica. En ciertas realizaciones, la capacidad de captación de la droga se basa en el nivel de SPARC en el estroma del tumor.

En ciertas realizaciones de cualquiera de los métodos, se determinan niveles diferenciales en el tejido del tumor, en el tejido normal adyacente a dicho tumor, en el tejido normal distal a dicho tumor o en los linfocitos de la sangre periférica.

Las frases “niveles diferenciales” o “diferencial” tal como se aplica a un gen, se pueden referir a una variación en la secuencia de ácido nucleico, estado de metilación o grado de metilación, o a la producción del ácido nucleico transcrito desde el gen o el producto proteico codificado por el gen. En ciertas realizaciones, un gen expresado diferencialmente puede estar sobreexpresado (alto nivel de expresión) o subexpresado (bajo nivel de expresión) en comparación con el nivel de expresión de un célula normal o de control, en una población dada de pacientes, o con un control interno. En ciertas realizaciones, el diferencial es aproximadamente 1,5 veces, 2,0 veces, 2,5 veces, 3,0 veces, 5,0 veces, 10 veces, 50 veces o 100 veces mayor que el nivel de expresión detectado en una muestra de control. En ciertas realizaciones, el diferencial es aproximadamente 1,5 veces, 2,0 veces, 2,5 veces, 3,0 veces, 5,0 veces, 10 veces, 50 veces o 100 veces menor que el nivel de expresión detectado en una muestra de control. En ciertas realizaciones, las secuencias de nucleótidos en una célula o en un tejido que se expresaron fueron silentes en una célula de control o no se expresaron en una célula de control.

En ciertas realizaciones, el nivel de expresión se determina midiendo el nivel de expresión de un gen de interés para una población dada de pacientes, determinando la mediana del nivel de expresión de ese gen para la población, y comparando el nivel de expresión del mismo gen para un solo paciente con la mediana del nivel de expresión para la población dada de pacientes. Por ejemplo, si se determina que el nivel de expresión de un gen de interés para un único paciente es superior a la mediana del nivel de expresión de la población de pacientes, se establece que dicho

paciente tiene un alto nivel de expresión del gen de interés. De un modo alternativo, si se determina que el nivel de expresión de un gen de interés para el único paciente es inferior a la mediana del nivel de expresión de la población de pacientes, se determina que ese paciente tiene un bajo nivel de expresión del gen de interés. En ciertas realizaciones, el único paciente tiene NSCLC y la población de pacientes no tiene cáncer (es decir, es normal). En ciertas realizaciones, el único paciente tiene un tipo histológico de NSCLC (por ejemplo, carcinoma de células escamosas) y la población de pacientes tiene un segundo tipo histológico de NSCLC (por ejemplo, adenocarcinoma). En ciertas realizaciones, el único paciente y la población de pacientes tienen el mismo tipo histológico de NSCLC (por ejemplo, carcinoma de células escamosas).

Para llevar a la práctica este método, la muestra es una muestra del paciente que contiene el tejido del tumor, el tejido normal adyacente a dicho tumor, el tejido normal distal a dicho tumor o linfocitos de la sangre periférica. El ácido nucleico de la muestra para usar en los métodos antes descritos puede obtenerse de cualquier tipo de célula o de un tejido de un sujeto. Por ejemplo, se puede obtener un líquido del cuerpo del sujeto (por ejemplo, la sangre) mediante cualquier técnica conocida (por ejemplo, venopunción). De un modo alternativo, se pueden realizar los análisis sobre muestras secas (por ejemplo, el cabello o la piel).

En ciertas realizaciones, el método comprende aislar una muestra que contiene el material genético a analizar. En ciertas realizaciones, el método comprende determinar los niveles diferenciales *in situ*. Por consiguiente, los métodos de esta solicitud no deben limitarse a requerir el aislamiento del material genético antes del análisis.

Estos métodos para identificar los niveles de expresión no están limitados por la técnica que se utiliza para identificar el nivel de expresión del gen de interés. Es posible medir los niveles de ácido nucleico (por ejemplo, ARN o ADN) o proteínas del gen de interés. Los métodos para medir la expresión del gen y/o determinar la secuencia para la detección del polimorfismo son ampliamente conocidos en la técnica e incluyen, aunque no taxativamente, inmunoensayos, ensayos de protección de la nucleasa, *northern blots*, hibridización *in situ*, ELISA, reacción en cadena de la polimerasa de la transcriptasa inversa (RT-PCR, *reverse transcriptase Polymerase Chain Reaction*), reacción en cadena de la polimerasa en tiempo real, secuenciación por etiqueta de secuencia expresada (EST, *expressed secuencia tag*), hibridización de microarreglos de ADNc o análisis de chip genético, clonación de sustracción, análisis serial de expresión genética (SAGE, *Serial Analysis of Gene Expression*), secuenciación masiva de firmas en paralelo (MPSS, *Massively Parallel Signature Sequencing*) y secuenciación por síntesis (SBS, *Sequencing-By-Synthesis*). También pueden llevarse a cabo procedimientos de diagnóstico *in situ* directamente sobre secciones tisulares (fijadas y/o congeladas) del tejido del paciente obtenido por biopsias o resecciones.

La amplificación de polinucleótidos incluye métodos tales como PCR, amplificación por ligación (o reacción en cadena de la ligasa, LCR (*ligase chain reaction*)) y métodos de amplificación. Estos métodos son conocidos y ampliamente implementados en la técnica. En general, el procedimiento de PCR describe un método de amplificación genética que comprende: (i) hibridización específica de la secuencia de los cebadores con genes específicos dentro de una muestra de ADN (o biblioteca), (ii) amplificación posterior que implica múltiples rondas de reasociación, elongación y desnaturalización usando una polimerasa de ADN y (iii) selección de los productos de la PCR para una banda del tamaño correcto. Los cebadores empleados son oligonucleótidos con la extensión suficiente y la secuencia apropiada como para instar el inicio de la polimerización, es decir, cada cebador está diseñado específicamente a ser complementario con cada cadena del *locus* genómico que se debe amplificar.

Hay reactivos y hardware comerciales disponibles para realizar la PCR. Los cebadores útiles para amplificar las secuencias de una región genética particular son preferiblemente complementarios a las secuencias en la región diana o en sus regiones flanco y se hibridizan específicamente con ellas. Es posible secuenciar directamente las secuencias de ácido nucleicos generadas por amplificación. De un modo alternativo la o las secuencias amplificadas se pueden clonar antes de realizar el análisis de secuencias. Un método para la clonación directa y el análisis de secuencias de los segmentos genómicos enzimáticamente amplificados es conocido en la técnica.

En ciertas realizaciones de cualquiera de los métodos descritos en la presente memoria descriptiva, los métodos se traducen en una reducción mensurable del tamaño del tumor o de la evidencia de enfermedad o del avance de la enfermedad, la respuesta completa, la respuesta parcial, la enfermedad estable, el aumento o la extensión de la supervivencia sin avance o el aumento o de la extensión de la supervivencia global. En ciertas realizaciones de cualquiera de los métodos antes citados, un paciente presenta probabilidades de respuesta según se evidencia por una reducción mensurable en el tamaño del tumor o de la evidencia de enfermedad o del avance de la enfermedad, respuesta completa, respuesta parcial, enfermedad estable, aumento o extensión de la supervivencia sin avance, aumento o extensión de la supervivencia global. En ciertas realizaciones, se inhibe al menos el 10 % aproximadamente (lo cual incluye, por ejemplo, al menos cualquiera de los siguientes porcentajes aproximados 20 %, 30 %, 40 %, 60 %, 70 %, 80 %, 90 %, o 100 %) de la proliferación celular. En ciertas realizaciones, se inhibe al menos el 10 % aproximadamente (lo cual incluye, por ejemplo, al menos cualquiera de los siguientes porcentajes aproximados 20 %, 30 %, 40 %, 60 %, 70 %, 80 %, 90 %, o 100 %) de las metástasis. En ciertas realizaciones, se provee un método para inhibir las metástasis hacia los ganglios linfáticos. En ciertas realizaciones, el tamaño del tumor se reduce en al menos el 10 % aproximadamente (lo cual incluye, por ejemplo, al menos cualquiera de los siguientes porcentajes aproximados 20 %, 30 %, 40 %, 60 %, 70 %, 80 %, 90 %, o 100 %). En ciertas realizaciones, el método prolonga la supervivencia sin avance en cualquiera de estos períodos: 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 o 12 semanas. En ciertas realizaciones, el método prolonga la supervivencia sin avance del individuo en al menos

cualquiera de estos períodos: 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 18 o 24 meses. En ciertas realizaciones, el método prolonga la supervivencia del individuo en cualquiera de estos períodos: 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 18 o 24 meses.

5 En ciertas realizaciones de cualquiera de los métodos descritos en la presente memoria descriptiva, los métodos se traducen en una mejor calidad de vida.

Los métodos descritos en la presente memoria descriptiva se pueden aplicar a múltiples tipos histológicos del NSCLC. El NSCLC puede ser carcinoma de células escamosas (es decir, carcinoma epidermoide), carcinoma de células grandes, adenocarcinoma, carcinoma adenoescamoso, carcinomas con elementos pleomórficos, sarcomatoides o sarcomatosos, tumor carcinoide, o carcinoma de las glándulas salivales. En ciertas realizaciones el NSCLC es un carcinoma de células escamosas. En ciertas realizaciones, el carcinoma de células escamosas es papilar, de células claras, de células pequeñas o basaloide. En ciertas realizaciones, el NSCLC es adenocarcinoma. En ciertas realizaciones, el adenocarcinoma es carcinoma acinar, papilar, bronquioloalveolar (por ejemplo, no mucinoso, mucinoso, mucinoso y no mucinoso combinado o del tipo de células indeterminadas), adenocarcinoma sólido con mucina, adenocarcinoma con subtipos mixtos, adenocarcinoma fetal bien diferenciada, adenocarcinoma mucinoso (coloide), cistoadenocarcinoma mucinoso, adenocarcinoma de anillo de sello, o adenocarcinoma de células claras. En ciertas realizaciones, el carcinoma de células grandes es carcinoma neuroendócrino de células grandes, carcinoma neuroendócrino de células grandes combinado, carcinoma basaloide, carcinoma del tipo linfopitelioma, carcinoma de células claras o carcinoma de células grandes con fenotipo rabdoide. En ciertas realizaciones, el carcinoma con elementos pleomórficos, sarcomatoides o sarcomatosos es carcinoma con células fusiformes y/o gigantes, carcinoma de células fusiformes, carcinoma de células gigantes, carcinosarcoma o blastoma pulmonar. En ciertas realizaciones, el carcinoma del tipo de glándulas salivales es mucocarcinoma epidermoide o carcinoma adenoide quístico.

El NSCLC de cualquiera de los métodos descritos en la presente memoria descriptiva puede ser un tumor oculto, un tumor de estadio 0, un tumor de estadio I (estadio IA (T1, N0, M0) o estadio IB (T2, N0, M0)), un tumor de estadio II (estadio IIA (T1, N1, M0) y estadio IIB (T2, N1, M0)), un tumor de estadio IIIA (T1, N2, M0, T2, N2, M0, T3, N1, M0, o T3, N2, M0), un tumor de estadio IIIB (cualquier T, N3, M0 o T4, cualquier N, M0), o un tumor de estadio IV (cualquier T, cualquier N, M1). En ciertas realizaciones de cualquiera de los métodos que se describen en la presente memoria descriptiva, el NSCLC es un NSCLC de estadio precoz, NSCLC no metastásico, NSCLC primario, NSCLC avanzado, NSCLC localmente avanzado, NSCLC metastásico, NSCLC en remisión, o NSCLC recurrente. En ciertas realizaciones, el NSCLC es localizado resecable, localizado no resecable o no resecable.

Los métodos provistos en la presente memoria descriptiva se pueden llevar a la práctica en un cuadro adyuvante. En ciertas realizaciones, el método se lleva a la práctica en un cuadro neoadyuvante, es decir, el método se puede llevar a cabo antes que la terapia primaria/definitiva. En ciertas realizaciones, el método se utiliza para tratar a un individuo que ya ha sido tratado previamente. Cualquiera de los métodos de tratamiento que se proveen en la presente memoria descriptiva se puede usar para un individuo que no ha recibido un tratamiento previo. En ciertas realizaciones, el método se utiliza como una terapia de primera línea. En ciertas realizaciones, el método se utiliza como una terapia de segunda línea.

En ciertas realizaciones de cualquiera de los métodos que se describen en la presente memoria descriptiva, la composición que comprende nanopartículas, las cuales comprenden paclitaxel y una albúmina (tal como la albúmina de suero humano), donde el paclitaxel en las nanopartículas está recubierto con la albúmina. En ciertas realizaciones, el tamaño de partícula promedio de las nanopartículas presentes en la composición no supera un tamaño aproximado de 200 nm (por ejemplo, es menor que aproximadamente 200 nm). En ciertas realizaciones, la composición comprende *Nab*-paclitaxel (Abraxane®). En ciertas realizaciones, la composición es el *Nab*-paclitaxel (Abraxane®). En ciertas realizaciones, la composición de nanopartículas y el agente basado en platino tienen un efecto sinérgico en el tratamiento del NSCLC.

El agente basado en platino se une covalentemente al ADN y entrecruza las cadenas, inhibe la síntesis de ADN y/o inhibe la transcripción. En ciertas realizaciones, el agente basado en platino es carboplatino, cisplatino u oxaliplatino. En ciertas realizaciones, el agente basado en platino es carboplatino. En ciertas realizaciones, el agente basado en platino es cisplatino.

En ciertas realizaciones, la composición que comprende nanopartículas, las cuales comprenden paclitaxel y la albúmina, se administra en una cantidad variable entre aproximadamente 40 y alrededor de 125 mg/m² o entre aproximadamente 50 y alrededor de 125 mg/m² (por ejemplo, 40 mg/m², 50 mg/m², 60 mg/m², 75 mg/m², o 100 mg/m²) y el agente basado en platino se administra en una cantidad variable entre aproximadamente AUC = 2 y alrededor de AUC = 6 (por ejemplo, AUC = 2, AUC = 3, AUC = 4,5 o AUC = 6). En ciertas realizaciones, la composición que comprende nanopartículas, las cuales comprenden paclitaxel y la albúmina, se administra una vez por semana, y el agente basado en platino se administra cada tres semanas. En ciertas realizaciones, la composición que comprende nanopartículas, las cuales comprenden paclitaxel y la albúmina, se administra una vez por semana, y el agente basado en platino se administra una vez por semana. En ciertas realizaciones, la composición que comprende nanopartículas, las cuales comprenden paclitaxel y la albúmina, se administra en una cantidad variable entre aproximadamente 50 y alrededor de 125 mg/m² una vez por semana, y el agente basado en

- platino se administra en una cantidad variable entre aproximadamente AUC = 2 y alrededor de AUC = 6 una vez cada tres semanas. En ciertas realizaciones, la composición que comprende nanopartículas, las cuales comprenden paclitaxel y la albúmina, se administra en una cantidad variable entre aproximadamente 40 y alrededor de 125 mg/m² una vez por semana, y el agente basado en platino se administra en una cantidad variable entre aproximadamente AUC = 2 y alrededor de AUC = 6 una vez por semana. En ciertas realizaciones, la composición que comprende nanopartículas, las cuales comprenden paclitaxel y la albúmina, se administra en una cantidad de aproximadamente 100 mg/m² una vez por semana, y el agente basado en platino se administra en una cantidad aproximada de AUC = 6 una vez cada tres semanas. En ciertas realizaciones, la composición que comprende nanopartículas, las cuales comprenden paclitaxel y la albúmina, se administra en una cantidad de aproximadamente 75 mg/m² una vez por semana, y el agente basado en platino se administra en una cantidad de aproximadamente AUC = 4,5 una vez cada tres semanas. En ciertas realizaciones, la composición que comprende nanopartículas, las cuales comprenden paclitaxel y la albúmina, se administra en una cantidad de aproximadamente 50 mg/m² una vez por semana, y el agente basado en platino se administra en una cantidad de aproximadamente AUC = 3 una vez cada tres semanas. En ciertas realizaciones, la composición que comprende nanopartículas, las cuales comprenden paclitaxel y la albúmina, se administra en una cantidad de aproximadamente 40 mg/m² una vez por semana, y el agente basado en platino se administra en una cantidad de aproximadamente AUC = 2 una vez por semana. En ciertas realizaciones, la composición de nanopartículas de paclitaxel y/o el agente basado en platino se administra por vía intravenosa. En ciertas realizaciones, la composición de nanopartículas de paclitaxel y el agente basado en platino se administran por vía intravenosa.
- En ciertas realizaciones, la composición que comprende nanopartículas, las cuales comprenden paclitaxel y albúmina, se administra sin ninguna medicación esteroidea previa y/o sin profilaxis con el G-CSF.

En ciertas realizaciones, los métodos incluyen, asimismo, la administración de una cantidad efectiva de un agente anti-angiogénico (por ejemplo, inhibidor de la angiogénesis). En ciertas realizaciones, el agente anti-angiogénico es bevacizumab, sunitinib, o tosilato de sorafenib. En ciertas realizaciones, el agente anti-angiogénico es bevacizumab. En ciertas realizaciones, la cantidad efectiva de bevacizumab varía entre aproximadamente 5 mg/kg y alrededor de 15 mg/kg. En ciertas realizaciones, la cantidad efectiva de bevacizumab es aproximadamente cualquiera de las siguientes 5 mg/kg, 7,5 mg/kg, 10 mg/kg o 15 mg/kg.

Cáncer de próstata

La presente solicitud describe métodos para tratar el cáncer de próstata en un individuo (por ejemplo, un ser humano), que comprende administrarle al individuo: a) una cantidad efectiva de una composición que comprende nanopartículas, las cuales comprenden docetaxel y una albúmina; y b) una cantidad efectiva de un esteroide (por ejemplo, prednisona). La presente solicitud describe métodos para tratar el cáncer de próstata en un individuo (por ejemplo, un ser humano) que comprende administrarle al individuo: a) una cantidad efectiva de una composición que comprende nanopartículas, las cuales comprenden docetaxel y una albúmina; y b) una cantidad efectiva de un esteroide (por ejemplo, prednisona). Un método para tratar el cáncer de próstata en un individuo (por ejemplo, un ser humano) pueden comprender administrarle al individuo: a) una cantidad efectiva de una composición que comprende nanopartículas, las cuales comprenden docetaxel recubierto con una albúmina; y b) una cantidad efectiva de un esteroide (por ejemplo, prednisona). Un método para tratar el cáncer de próstata en un individuo (por ejemplo, un ser humano) pueden comprender administrarle al individuo: a) una cantidad efectiva de una composición que comprende nanopartículas, las cuales comprenden docetaxel y una albúmina, donde el tamaño promedio de las nanopartículas presentes en la composición de nanopartículas no supera un tamaño aproximado de 200 nm; y b) una cantidad efectiva de un esteroide (por ejemplo, prednisona). Un método para tratar el cáncer de próstata en un individuo (por ejemplo, un ser humano) pueden comprender administrarle al individuo: a) una cantidad efectiva de una composición que comprende nanopartículas, las cuales comprenden docetaxel recubierto con una albúmina, donde el tamaño promedio de las nanopartículas presentes en la composición de nanopartículas no supera un tamaño aproximado de 200 nm; y b) una cantidad efectiva de un esteroide (por ejemplo, prednisona). Un método para tratar el cáncer de próstata en un individuo (por ejemplo, un ser humano) pueden comprender administrarle al individuo: a) una cantidad efectiva de *Nab*-paclitaxel donde el tamaño promedio de las nanopartículas presentes en la composición de nanopartículas no supera un tamaño aproximado de 200 nm; y b) una cantidad efectiva de un esteroide (por ejemplo, prednisona).

Se describen también métodos para tratar el cáncer de próstata en un individuo, que comprende administrarle al individuo: a) una cantidad efectiva de una composición que comprende nanopartículas, las cuales comprenden docetaxel y una albúmina y b) una cantidad efectiva de un esteroide (por ejemplo, prednisona), donde el tratamiento se basa en que el cáncer de próstata tenga una o más de las características seleccionadas del grupo que consiste en lo siguiente: (i) adenocarcinoma, (ii) niveles diferenciales de caveolina-1 (CAV1), (iii) niveles diferenciales de SPARC, (iv) niveles diferenciales de gp60, y (v) captación de la albúmina diferencial. Un método para tratar el cáncer de próstata en un individuo pueden comprender administrarle al individuo: a) una cantidad efectiva de una composición que comprende nanopartículas, las cuales comprenden docetaxel recubierto con albúmina y b) una cantidad efectiva de un esteroide (por ejemplo, prednisona), donde el tratamiento se basa en que el cáncer de próstata tenga una o más de las características seleccionadas del grupo que consiste en lo siguiente: (i) adenocarcinoma, (ii) niveles diferenciales de caveolina-1 (CAV1), (iii) niveles diferenciales de SPARC, (iv) niveles

diferenciales de gp60 y (v) captación de la albúmina diferencial. Un método para tratar el cáncer de próstata en un individuo pueden comprender administrarle al individuo: a) una cantidad efectiva de una composición que comprende nanopartículas, las cuales comprenden docetaxel y una albúmina, donde el tamaño promedio de las nanopartículas presentes en la composición de nanopartículas no supera un tamaño aproximado de 200 nm, y b) una cantidad efectiva de un esteroide (por ejemplo, prednisona), donde el tratamiento se basa en que el cáncer de próstata tenga una o más de las características seleccionadas del grupo que consiste en lo siguiente: (i) adenocarcinoma, (ii) niveles diferenciales de caveolina-1 (CAV1), (iii) niveles diferenciales de SPARC, (iv) niveles diferenciales de gp60, y (v) captación de la albúmina diferencial. Un método para tratar el cáncer de próstata en un individuo pueden comprender administrarle al individuo: a) una cantidad efectiva de una composición que comprende nanopartículas, las cuales comprenden docetaxel recubierto con albúmina, donde el tamaño promedio de las nanopartículas presentes en la composición de nanopartículas no supera un tamaño aproximado de 200 nm, y b) una cantidad efectiva de un esteroide (por ejemplo, prednisona), donde el tratamiento se basa en que el cáncer de próstata tenga una o más de las características seleccionadas del grupo que consiste en lo siguiente: (i) adenocarcinoma, (ii) niveles diferenciales de caveolina-1 (CAV1), (iii) niveles diferenciales de SPARC, (iv) niveles diferenciales de gp60, y (v) captación de la albúmina diferencial. Un método para tratar el cáncer de próstata en un individuo pueden comprender administrarle al individuo: a) una cantidad efectiva de *Nab*-docetaxel, y b) una cantidad efectiva de un esteroide (por ejemplo, prednisona), donde el tratamiento se basa en que el cáncer de próstata tenga una o más de las características seleccionadas del grupo que consiste en lo siguiente: (i) adenocarcinoma, (ii) niveles diferenciales de caveolina-1 (CAV1), (iii) niveles diferenciales de SPARC, (iv) niveles diferenciales de gp60, y (v) captación de la albúmina diferencial.

También se describen en la presente memoria descriptiva métodos para tratar el cáncer de próstata, que comprenden: (a) seleccionar a un individuo que tiene cáncer de próstata, donde el cáncer de próstata tiene una o más características seleccionadas del grupo que consiste en lo siguiente: (i) adenocarcinoma, (ii) niveles diferenciales de caveolina-1 (CAV1), (iii) niveles diferenciales de SPARC, (iv) niveles diferenciales de gp60, y (v) captación de la albúmina diferencial; y (b) administrarle al individuo seleccionado de este modo: i) una cantidad efectiva de una composición que comprende nanopartículas, las cuales comprenden docetaxel y una albúmina y ii) una cantidad efectiva de un esteroide. Un método para tratar el cáncer de próstata puede comprender: (a) seleccionar a un individuo que tiene cáncer de próstata, donde el cáncer de próstata tiene una o más características seleccionadas del grupo que consiste en lo siguiente: (i) adenocarcinoma, (ii) niveles diferenciales de caveolina-1 (CAV1), (iii) niveles diferenciales de SPARC, (iv) niveles diferenciales de gp60, y (v) captación de la albúmina diferencial; y (b) administrarle al individuo seleccionado de este modo: i) una cantidad efectiva de una composición que comprende nanopartículas, las cuales comprenden docetaxel recubierto con una albúmina y ii) una cantidad efectiva de un esteroide. Un método para tratar el cáncer de próstata puede comprender: (a) seleccionar a un individuo que tiene cáncer de próstata, donde el cáncer de próstata tiene una o más características seleccionadas del grupo que consiste en lo siguiente: (i) adenocarcinoma, (ii) niveles diferenciales de caveolina-1 (CAV1), (iii) niveles diferenciales de SPARC, (iv) niveles diferenciales de gp60, y (v) captación de la albúmina diferencial; y (b) administrarle al individuo seleccionado de este modo: i) una cantidad efectiva de una composición que comprende nanopartículas, las cuales comprenden docetaxel y una albúmina, donde el tamaño promedio de las nanopartículas presentes en la composición de nanopartículas no supera un tamaño aproximado de 200 nm, y ii) una cantidad efectiva de un esteroide. Un método para tratar el cáncer de próstata puede comprender: (a) seleccionar a un individuo que tiene cáncer de próstata, donde el cáncer de próstata tiene una o más características seleccionadas del grupo que consiste en lo siguiente: (i) adenocarcinoma, (ii) niveles diferenciales de caveolina-1 (CAV1), (iii) niveles diferenciales de SPARC, (iv) niveles diferenciales de gp60, y (v) captación de la albúmina diferencial; y (b) administrarle al individuo seleccionado de este modo: i) una cantidad efectiva de una composición que comprende nanopartículas, las cuales comprenden docetaxel recubierto con albúmina, donde el tamaño promedio de las nanopartículas presentes en la composición de nanopartículas no supera un tamaño aproximado de 200 nm, y ii) una cantidad efectiva de un esteroide. Un método para tratar el cáncer de próstata puede comprender: (a) seleccionar a un individuo que tiene cáncer de próstata, donde el cáncer de próstata tiene una o más características seleccionadas del grupo que consiste en lo siguiente: (i) adenocarcinoma, (ii) niveles diferenciales de caveolina-1 (CAV1), (iii) niveles diferenciales de SPARC, (iv) niveles diferenciales de gp60, y (v) captación de la albúmina diferencial; y (b) administrarle al individuo seleccionado de este modo: i) una cantidad efectiva de *Nab*-docetaxel y ii) una cantidad efectiva de un esteroide.

En cualquiera de los métodos, la o las características de cáncer de próstata pueden incluir 1, 2, 3, 4 o 5 características de cáncer de próstata. La o las características pueden incluir, por ejemplo, al menos dos o más características, al menos tres o más características o al menos cuatro o más características. Por ejemplo, el cáncer de próstata se caracteriza por niveles diferenciales de CAV-1. Por ejemplo, el cáncer de próstata se caracteriza por niveles diferenciales de CAV-1 y gp60. Por ejemplo, el cáncer de próstata se caracteriza por niveles diferenciales de caveolina-1 (CAV1), niveles diferenciales de SPARC, niveles diferenciales de gp60, y captación de la albúmina diferencial.

En cualquiera de los métodos, el cáncer de próstata puede ser un adenocarcinoma. Por ejemplo, el cáncer de próstata es un sarcoma, un tumor neuroendócrino, cáncer de células pequeñas, cáncer ductal o un linfoma. Se describen métodos para tratar el cáncer de próstata en cualquiera de los cuatro estadios, A, B, C o D, según el sistema de clasificación de estadios de Jewett. El cáncer de próstata puede ser un cáncer de próstata de estadio A

(el cáncer no se puede palpar en un examen rectal). El cáncer de próstata puede ser un cáncer de próstata de estadio B (el tumor compromete más tejido dentro de la próstata, puede palparse durante un examen rectal o se encuentra con una biopsia que se hace por haberse detectado un nivel alto de PSA.). El cáncer de próstata puede ser cáncer de próstata de estadio C (el cáncer se ha diseminado fuera de la próstata, hacia los tejidos cercanos.). El cáncer de próstata puede ser cáncer de próstata de estadio D.

El cáncer de próstata puede ser cáncer de próstata andrógeno independiente (AIPC, *androgen independent prostate cancer*). El cáncer de próstata puede ser cáncer de próstata andrógeno dependiente. El cáncer de próstata puede ser refractario a la terapia hormonal. El cáncer de próstata puede ser sustancialmente refractario a la terapia hormonal. El individuo puede ser un ser humano que tiene un gen, una mutación genética o un polimorfismo asociado con el cáncer de próstata (por ejemplo, RNASEL/HPC1, ELAC2/HPC2, SR-A/MSR1, CHEK2, BRCA2, PON1, OGG 1, MIC-1, TLR4 y/o PTEN) o tiene una o más copias extra de un gen asociado con el cáncer de próstata.

El cáncer de próstata puede ser cáncer de próstata en estadio precoz, cáncer de próstata no metastásico, cáncer de próstata primario, cáncer de próstata avanzado, cáncer de próstata localmente avanzado, cáncer de próstata metastásico, cáncer de próstata en remisión o cáncer de próstata recurrente. El cáncer de próstata puede ser localizado resecable, localizado no resecable o no resecable.

Los métodos descritos en la presente memoria descriptiva pueden llevarse a la práctica en un cuadro adyuvante. En ocasiones, el método se lleva a la práctica en un cuadro neoadyuvante, es decir, el método se puede llevar a cabo antes de la terapia primaria/definitiva. A veces, el método se utiliza para tratar un individuo que ha sido tratado previamente. Cualquiera de los métodos de tratamiento descritos en la presente memoria descriptiva se puede usar para tratar a un individuo que no ha sido tratado previamente. En ciertas realizaciones, el método se utiliza como una terapia de primera línea. A veces, el método se utiliza como una terapia de segunda línea.

En cualquiera de los métodos que se describen en la presente memoria descriptiva, la composición puede comprender nanopartículas que comprenden docetaxel y una albúmina (tal como la albúmina de suero humano), donde el docetaxel presente en las nanopartículas está recubierto con la albúmina. En ciertos casos, el tamaño de partícula promedio de las nanopartículas presentes en la composición no supera un tamaño aproximado de 200 nm (por ejemplo, es menor que aproximadamente 200 nm). En ciertos casos, la composición comprende *Nab*-docetaxel. En ciertos casos, la composición es el *Nab*-docetaxel. En ciertos casos, la composición de nanopartículas de docetaxel y el esteroide tienen un efecto sinérgico en el tratamiento del cáncer de próstata. En ciertos casos, el esteroide es prednisona.

En cualquiera de los métodos que se describen en la presente memoria descriptiva, la cantidad efectiva de una composición que comprende nanopartículas, las cuales comprenden docetaxel y la albúmina puede ubicarse entre aproximadamente 30 mg/m² y alrededor de 200 mg/m² (por ejemplo, 60 mg/m², 75 mg/m² o 100 mg/m²) y la cantidad efectiva del esteroide puede ubicarse entre aproximadamente 2,5 mg y alrededor de 20 mg (por ejemplo, 2,5 mg, 5 mg o 10 mg). En ciertos casos de cualquiera de los métodos que se describen en la presente memoria descriptiva, la cantidad efectiva de la composición que comprende nanopartículas, las cuales comprenden docetaxel y la albúmina se administra una vez cada tres semanas y la cantidad efectiva del esteroide se administra dos veces al día. En ciertos casos, la cantidad efectiva de la composición que comprende nanopartículas, las cuales comprenden docetaxel y la albúmina, varía entre aproximadamente 30 y alrededor de 200 mg/m², administrada una vez cada tres semanas, y la cantidad efectiva del esteroide varía entre aproximadamente 2,5 mg y alrededor de 20 mg, administrada dos veces al día. En ciertos casos, la cantidad efectiva de la composición que comprende nanopartículas, las cuales comprenden docetaxel y la albúmina, es de aproximadamente 75 mg/m², administrada una vez cada tres semanas y la cantidad efectiva de un esteroide es de aproximadamente 5 mg, administrada dos veces al día. En ciertos casos, la composición de nanopartículas de docetaxel se administra por vía intravenosa. En ciertos casos, el esteroide se administra por vía oral. En ciertos casos, la composición que comprende nanopartículas, las cuales comprenden docetaxel y la albúmina y el esteroide, se administra de manera secuencial; se administra de manera concurrente o se administra de manera simultánea.

De este modo, por ejemplo, se describe un método para tratar el cáncer de próstata en un individuo, que comprende administrarle al individuo: a) entre aproximadamente 30 mg/m² y alrededor de 200 mg/m² (por ejemplo, 60 mg/m², 75 mg/m² o 100 mg/m²) de nanopartículas que comprenden docetaxel y una albúmina (tales como nanopartículas que comprenden docetaxel recubierto con albúmina, por ejemplo *Nab*-docetaxel) y b) entre aproximadamente 2,5 mg y alrededor de 20 mg (por ejemplo, 2,5 mg, 5 mg o 10 mg) de un esteroide (tales como prednisona). También se describe un método para tratar el cáncer de próstata en un individuo, que comprende administrarle al individuo: a) entre aproximadamente 30 mg/m² y alrededor de 200 mg/m² (por ejemplo, 60 mg/m², 75 mg/m² o 100 mg/m²) nanopartículas que comprenden docetaxel y una albúmina (tales como nanopartículas que comprenden docetaxel recubierto con albúmina, por ejemplo *Nab*-docetaxel) una vez cada tres semanas, y b) entre aproximadamente 2,5 mg y alrededor de 20 mg (por ejemplo, 2,5 mg, 5 mg o 10 mg) de un esteroide (tales como prednisona) dos veces al día. También se describe un método para tratar el cáncer de próstata en un individuo, que comprende administrarle al individuo: a) entre aproximadamente 30 mg/m² y alrededor de 200 mg/m² (por ejemplo, 60 mg/m², 75 mg/m² o 100 mg/m²) nanopartículas que comprenden docetaxel y una albúmina (tales como nanopartículas que comprenden docetaxel recubierto con albúmina, por ejemplo *Nab*-docetaxel) una vez cada tres semanas por vía intravenosa, y b)

entre aproximadamente 2,5 mg y alrededor de 20 mg (por ejemplo, 2,5 mg, 5 mg o 10 mg) de un esteroide (tales como prednisona) dos veces al día por vía oral.

Se puede tratar a un individuo (por ejemplo, un ser humano) que tenga un diagnóstico o presunto diagnóstico de cáncer de próstata. En ciertos casos, el individuo es un ser humano. En ciertos casos, el individuo tiene al menos alguna de estas edades: 35, 40, 45, 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80 o 85 años aproximadamente. El individuo puede ser de sexo masculino. El individuo puede tener cualquiera de los tipos de cáncer de próstata que se describen en la presente memoria descriptiva. El individuo puede tener una sola lesión en la presentación. De un modo alternativo, el individuo puede tener lesiones múltiples en la presentación. El individuo puede ser resistente al tratamiento de cáncer de próstata con otros agentes (tales como una formulación de taxano sin nanopartículas, por ejemplo, Taxol® o Taxotere®). El individuo puede responder en un principio al tratamiento de cáncer de próstata con otros agentes (tales como una formulación de taxano sin nanopartículas, por ejemplo, Taxol® o Taxotere®) pero que haya avanzado después del tratamiento.

A veces, se utiliza una cantidad menor de cada compuesto farmacéuticamente activo como parte de una terapia combinada, en comparación con la cantidad usada generalmente para la terapia individual. A veces, se logra el mismo beneficio terapéutico o uno mayor si se utiliza una terapia combinada en lugar de emplear cualquiera de los compuestos individuales solos. En ciertas realizaciones, se logra el mismo beneficio terapéutico o uno mayor si se utiliza una cantidad menor (por ejemplo, una dosis menor o un esquema de dosis menos frecuentes) de un compuesto farmacéuticamente activo en una terapia combinada que la cantidad usada generalmente para la terapia individual. Por ejemplo, el uso de una pequeña cantidad el compuesto farmacéuticamente activo puede traducirse en una reducción en la cantidad, gravedad, frecuencia o duración de uno o más de los efectos colaterales relacionados con el compuesto.

Los métodos que se describen en la presente memoria descriptiva se pueden usar para uno cualquiera o más de los siguientes propósitos: aliviar uno o más síntomas de cáncer de próstata, demorar el avance del cáncer de próstata, encoger el tamaño del tumor en el paciente con cáncer de próstata, inhibir el crecimiento del tumor del cáncer de próstata, prolongar la supervivencia global, prolongar la supervivencia sin avance, prevenir o demorar las metástasis del tumor del cáncer de próstata, reducir (por ejemplo, erradicar) las metástasis del tumor del cáncer de próstata preexistente, reducir la incidencia o la carga de metástasis del tumor del cáncer de próstata preexistente o prevenir la recurrencia de cáncer de próstata.

Posología y método para administrar las composiciones de nanopartículas

Pese a que este apartado aborda los métodos de tratamiento del NSCLC mediante la utilización de composiciones de nanopartículas que comprenden paclitaxel, se debe entender que la descripción también se aplica al tratamiento de otros tipos de cáncer que se describen en la presente memoria descriptiva, por ejemplo, el tratamiento del cáncer de próstata usando nanopartículas que comprenden docetaxel.

La dosis de las composiciones de nanopartículas de paclitaxel administradas a un individuo (por ejemplo, a un ser humano) puede variar según la composición en particular, el modo de administración y el tipo del NSCLC que se está tratando. En ciertas realizaciones, la cantidad de la composición de nanopartículas de paclitaxel y/o la cantidad del agente basado en platino (por ejemplo, carboplatino) son eficaces para lograr una respuesta objetiva (por ejemplo, una respuesta parcial o una respuesta completa). En ciertas realizaciones, la cantidad de la composición de nanopartículas de paclitaxel y/o la cantidad del agente basado en platino (por ejemplo, carboplatino) bastan para lograr una respuesta completa en el individuo. En ciertas realizaciones, la cantidad de la composición de nanopartículas de paclitaxel y/o la cantidad del agente basado en platino (por ejemplo, carboplatino) bastan para lograr una respuesta parcial en el individuo. En ciertas realizaciones, la cantidad de la composición de nanopartículas de paclitaxel y la cantidad del agente basado en platino (por ejemplo, carboplatino) bastan para lograr una respuesta objetiva superior (tales como una respuesta completa o una respuesta parcial) en el individuo, en comparación con: una composición de nanopartículas de paclitaxel sola, Taxol® solo, un agente basado en platino (por ejemplo, carboplatino) solo y/o una combinación de Taxol® y el agente basado en platino (por ejemplo, carboplatino). Las respuestas de un individuo al tratamiento de los métodos que se describen en la presente memoria descriptiva se pueden determinar, por ejemplo, de acuerdo con los niveles de los RECIST [*Response Evaluation Criteria in Solid Tumors*, Criterios de evaluación de la respuesta en los tumores sólidos].

En ciertas realizaciones, la cantidad de la composición de nanopartículas de paclitaxel y/o la cantidad del agente basado en platino (por ejemplo, carboplatino) son suficientes para incrementar la supervivencia sin avance del individuo. En ciertas realizaciones, la cantidad de la composición de nanopartículas de paclitaxel y/o la cantidad del agente basado en platino (por ejemplo, carboplatino) son suficientes para prolongar la supervivencia global del individuo. En ciertas realizaciones, la cantidad de la composición de nanopartículas de paclitaxel y la cantidad del agente basado en platino (por ejemplo, carboplatino) son suficientes para incrementar la supervivencia sin avance del individuo, en comparación con: una composición de nanopartículas de paclitaxel sola, Taxol® solo, un agente basado en platino (por ejemplo, carboplatino) solo y/o la combinación de Taxol® y el agente basado en platino (por ejemplo, carboplatino).

En ciertas realizaciones, la cantidad de la composición de nanopartículas de paclitaxel y/o la cantidad del agente

basado en platino (por ejemplo, carboplatino) es una cantidad suficiente para reducir el tamaño de un tumor, reducir el número de células cancerígenas o reducir la velocidad de crecimiento de un tumor en al menos cualquiera de estos porcentajes aproximados: 10 %, 20 %, 30 %, 40 %, 50 %, 60 %, 70 %, 80 %, 90 %, 95 % o 100 %, en comparación con los correspondientes porcentajes de [reducción del] tamaño del tumor, número de células de NSCLC o crecimiento del tumor en el mismo sujeto, en el momento de comenzar el tratamiento o en comparación con la correspondiente actividad en otros sujetos que no reciben el tratamiento. En ciertas realizaciones, la cantidad de la composición de nanopartículas de paclitaxel y la cantidad del agente basado en platino (por ejemplo, carboplatino) bastan para reducir el tamaño de un tumor, reducir el número de células cancerígenas o reducir la velocidad de crecimiento de un tumor en el momento de comenzar el tratamiento en más que cualquiera de estos porcentajes aproximados como mínimo: 10 %, 20 %, 30 %, 40 %, 50 %, 60 %, 70 %, 80 %, 90 %, 95 % o 100 % en comparación con una composición de nanopartículas de paclitaxel sola, Taxol® solo, un agente basado en platino (por ejemplo, carboplatino) solo y/o la combinación de Taxol® y agente basado en platino (por ejemplo, carboplatino). Se pueden usar métodos estándar para medir la magnitud de este efecto.

En ciertas realizaciones, la cantidad de paclitaxel presente en la composición de nanopartículas es inferior al nivel que induce un efecto toxicológico (es decir, un efecto superior a un nivel de toxicidad clínicamente aceptable) o se encuentra en un nivel en el cual se puede controlar o tolerar un potencial efecto colateral cuando la composición de nanopartículas se administra al individuo.

En ciertas realizaciones, la cantidad de la composición de nanopartículas de paclitaxel y/o la cantidad del agente basado en platino (por ejemplo, carboplatino) se aproxima una dosis máxima tolerada (MTD, *maximum tolerated dose*) de la composición siguiendo el mismo esquema posológico. En ciertas realizaciones, la cantidad de composición supera cualquiera de estos porcentajes, aproximadamente: de 80 %, 90 %, 95 % o 98 % de la MTD.

En ciertas realizaciones, la cantidad de paclitaxel presente en la composición de nanopartículas se incluye en cualquiera de los siguientes intervalos: entre aproximadamente 0,1 mg y alrededor de 500 mg, entre aproximadamente 0,1 mg y alrededor de 2,5 mg, entre aproximadamente 0,5 y alrededor de 5 mg, entre aproximadamente 5 y alrededor de 10 mg, entre aproximadamente 10 y alrededor de 15 mg, entre aproximadamente 15 y alrededor de 20 mg, entre aproximadamente 20 y alrededor de 25 mg, entre aproximadamente 20 y alrededor de 50 mg, entre aproximadamente 25 y alrededor de 50 mg, entre aproximadamente 50 y alrededor de 75 mg, entre aproximadamente 50 y alrededor de 100 mg, entre aproximadamente 75 y alrededor de 100 mg, entre aproximadamente 100 y alrededor de 125 mg, entre aproximadamente 125 y alrededor de 150 mg, entre aproximadamente 150 y alrededor de 175 mg, entre aproximadamente 175 y alrededor de 200 mg, entre aproximadamente 200 y alrededor de 225 mg, entre aproximadamente 225 y alrededor de 250 mg, entre aproximadamente 250 y alrededor de 300 mg, entre aproximadamente 300 y alrededor de 350 mg, entre aproximadamente 350 y alrededor de 400 mg, entre aproximadamente 400 y alrededor de 450 mg o entre aproximadamente 450 y alrededor de 500 mg. En ciertas realizaciones, la cantidad de paclitaxel presente en la cantidad efectiva de la composición de nanopartículas (por ejemplo, una forma farmacéutica de dosis unitaria) se ubica en el intervalo de entre aproximadamente 5 mg y alrededor de 500 mg, tales como entre aproximadamente 30 mg y alrededor de 300 mg o entre aproximadamente 50 mg y alrededor de 200 mg. En ciertas realizaciones, la concentración de paclitaxel presente en la composición de nanopartículas se encuentra diluida (aproximadamente 0,1 mg/ml) o concentrada (aproximadamente 100 mg/ml), lo cual incluye, por ejemplo, cualquiera de los siguientes intervalos: entre aproximadamente 0,1 y alrededor de 50 mg/ml, entre aproximadamente 0,1 y alrededor de 20 mg/ml, entre aproximadamente 1 y alrededor de 10 mg/ml, entre aproximadamente 2 mg/ml y alrededor de 8 mg/ml, entre aproximadamente 4 y alrededor de 6 mg/ml o entre aproximadamente 5 mg/ml. En ciertas realizaciones, la concentración de paclitaxel es al menos una de las siguientes, aproximadamente: 0,5 mg/ml, 1,3 mg/ml, 1,5 mg/ml, 2 mg/ml, 3 mg/ml, 4 mg/ml, 5 mg/ml, 6 mg/ml, 7 mg/ml, 8 mg/ml, 9 mg/ml, 10 mg/ml, 15 mg/ml, 20 mg/ml, 25 mg/ml, 30 mg/ml, 40 mg/ml o 50 mg/ml.

Las cantidades efectivas ejemplares de paclitaxel en la composición de nanopartículas incluyen, aunque no taxativamente, al menos cualquiera de las siguientes, todas ellas aproximadamente: 25 mg/m², 30 mg/m², 50 mg/m², 60 mg/m², 75 mg/m², 80 mg/m², 90 mg/m², 100 mg/m², 120 mg/m², 125 mg/m², 150 mg/m², 160 mg/m², 175 mg/m², 180 mg/m², 200 mg/m², 210 mg/m², 220 mg/m², 250 mg/m², 260 mg/m², 300 mg/m², 350 mg/m², 400 mg/m², 500 mg/m², 540 mg/m², 750 mg/m², 1000 mg/m² o 1080 mg/m² de paclitaxel. En diversas realizaciones, la composición incluye menos que cualquiera de las siguientes, aproximadamente: 350 mg/m², 300 mg/m², 250 mg/m², 200 mg/m², 150 mg/m², 120 mg/m², 100 mg/m², 90 mg/m², 50 mg/m² o 30 mg/m² de paclitaxel. En ciertas realizaciones, la cantidad de paclitaxel por administración es menor que aproximadamente cualquiera de las siguientes 25 mg/m², 22 mg/m², 20 mg/m², 18 mg/m², 15 mg/m², 14 mg/m², 13 mg/m², 12 mg/m², 11 mg/m², 10 mg/m², 9 mg/m², 8 mg/m², 7 mg/m², 6 mg/m², 5 mg/m², 4 mg/m², 3 mg/m², 2 mg/m² o 1 mg/m². En ciertas realizaciones, la cantidad efectiva de paclitaxel en la composición de nanopartículas se incluye en cualquiera de los siguientes intervalos: entre aproximadamente 1 y alrededor de 5 mg/m², entre aproximadamente 5 y alrededor de 10 mg/m², entre aproximadamente 10 y alrededor de 25 mg/m², entre aproximadamente 25 y alrededor de 50 mg/m², entre aproximadamente 50 y alrededor de 75 mg/m², entre aproximadamente 75 y alrededor de 100 mg/m², entre aproximadamente 100 y alrededor de 125 mg/m², entre aproximadamente 125 y alrededor de 150 mg/m², entre aproximadamente 150 y alrededor de 175 mg/m², entre aproximadamente 175 y alrededor de 200 mg/m², entre aproximadamente 200 y alrededor de 225 mg/m², entre aproximadamente 225 y alrededor de 250 mg/m², entre

aproximadamente 250 y alrededor de 300 mg/m², entre aproximadamente 300 y alrededor de 350 mg/m² o entre aproximadamente 350 y alrededor de 400 mg/m². En ciertas realizaciones, la cantidad efectiva de paclitaxel presente en la composición de nanopartículas varía entre aproximadamente 5 y alrededor de 300 mg/m², por ejemplo, entre aproximadamente 20 y alrededor de 60 mg/m², entre aproximadamente 100 y alrededor de 150 mg/m², 120 mg/m² aproximadamente, 130 mg/m² aproximadamente o 140 mg/m² aproximadamente.

En ciertas realizaciones de cualquiera de los aspectos antes citados, la cantidad efectiva de paclitaxel presente en la composición de nanopartículas incluye al menos cualquiera de las siguientes, aproximadamente: 1 mg/kg, 2,5 mg/kg, 3,5 mg/kg, 5 mg/kg, 6,5 mg/kg, 7,5 mg/kg, 10 mg/kg, 15 mg/kg, 20 mg/kg, 25 mg/kg, 30 mg/kg, 35 mg/kg, 40 mg/kg, 45 mg/kg, 50 mg/kg, 55 mg/kg o 60 mg/kg. En diversas realizaciones, la cantidad efectiva de paclitaxel presente en la composición de nanopartículas incluye menos que cualquiera de las siguientes, todas ellas aproximadamente: 350 mg/kg, 300 mg/kg, 250 mg/kg, 200 mg/kg, 150 mg/kg, 100 mg/kg, 50 mg/kg, 25 mg/kg, 20 mg/kg, 10 mg/kg, 7,5 mg/kg, 6,5 mg/kg, 5 mg/kg, 3,5 mg/kg, 2,5 mg/kg o 1 mg/kg de paclitaxel.

Las frecuencias posológicas ejemplares para la administración de las composiciones de nanopartículas de paclitaxel incluyen, aunque no taxativamente: una vez por día, cada dos días, cada tres días, cada cuatro días, cada cinco días, cada seis días, una vez por semana sin pausa, tres de cuatro semanas, una vez cada tres semanas, una vez cada dos semanas o dos de tres semanas. En ciertas realizaciones, la composición de nanopartículas de paclitaxel se administra aproximadamente una vez cada 2 semanas, una vez cada 3 semanas, una vez cada 4 semanas, una vez cada 6 semanas o una vez cada 8 semanas. En ciertas realizaciones, la composición de nanopartículas de paclitaxel se administra al menos de cualquiera de las siguientes maneras, aproximadamente: 1 vez, 2 veces, 3 veces, 4 veces, 5 veces, 6 veces o 7 veces (es decir, a diario) por semana. En ciertas realizaciones, la composición de nanopartículas de paclitaxel se administra una vez por semana. En ciertas realizaciones, los intervalos entre cada administración son inferiores a cualquiera de los siguientes, aproximadamente: 6 meses, 3 meses, 1 mes, 20 días, 15 días, 14 días, 13 días, 12 días, 11 días, 10 días, 9 días, 8 días, 7 días, 6 días, 5 días, 4 días, 3 días, 2 días o 1 día. En ciertas realizaciones, los intervalos entre cada administración son superiores a cualquiera de los siguientes, aproximadamente: 1 mes, 2 meses, 3 meses, 4 meses, 5 meses, 6 meses, 8 meses o 12 meses. En ciertas realizaciones, no hay pausas en el esquema posológico. En ciertas realizaciones, el intervalo entre cada administración no es mayor que una semana, aproximadamente.

En ciertas realizaciones, la frecuencia posológica es de una vez cada dos días por una vez, dos veces, tres veces, cuatro veces, cinco veces, seis veces, siete veces, ocho veces, nueve veces, diez veces y once veces. En ciertas realizaciones, la frecuencia posológica es una vez cada dos días por cinco veces. En ciertas realizaciones, el paclitaxel presente en la composición de nanopartículas se administra durante un período de al menos diez días, donde el intervalo entre cada administración no es mayor que aproximadamente dos días, y donde la dosis de paclitaxel en cada administración varía entre aproximadamente 0,25 mg/m² y alrededor de 250 mg/m², entre aproximadamente 0,25 mg/m² y alrededor de 150 mg/m², entre aproximadamente 0,25 mg/m² y alrededor de 75 mg/m², tales como entre aproximadamente 0,25 mg/m² y alrededor de 25 mg/m², entre aproximadamente 20 mg/m² y alrededor de 60 mg/m² o entre aproximadamente 25 mg/m² y alrededor de 50 mg/m².

La administración de la composición de nanopartículas de paclitaxel puede extenderse por un período prolongado, tales como entre aproximadamente un mes y alrededor de siete años como máximo. En ciertas realizaciones, la composición de nanopartículas de paclitaxel se administra por un lapso que ronda al menos cualquiera de los siguientes: 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 18, 24, 30, 36, 48, 60, 72 o 84 meses.

En ciertas realizaciones, la posología del paclitaxel presente en una composición de nanopartículas puede variar en el intervalo de 5-400 mg/m², cuando se administra en un esquema de 3 semanas, o 5-250 mg/m² (tales como 40-100 mg/m², 50-125 mg/m², por ejemplo 50-100 mg/m²), cuando se administra en un esquema de una vez por semana. Por ejemplo, la cantidad de paclitaxel varía entre aproximadamente 50 y alrededor de 125 mg/m² (por ejemplo, es de 100 mg/m² aproximadamente), en un esquema de una vez por semana, por ejemplo, una vez por semana sin pausa.

Otros esquemas posológicos ejemplares para la administración de paclitaxel presente en la composición de nanopartículas incluyen, aunque no taxativamente, 100 mg/m², una vez por semana, sin pausa; 75 mg/m², una vez por semana, sin pausa; 50 mg/m², una vez por semana, sin pausa; 100 mg/m² una vez por semana, 3 de 4 semanas; 75 mg/m² una vez por semana, 3 de cuatro semanas; o 50 mg/m² una vez por semana, 3 de 4 semanas. La frecuencia posológica de la composición puede ajustarse durante el curso del tratamiento, según el criterio del médico que realiza la administración.

En ciertas realizaciones de cualquiera de los siguientes aspectos anteriores, la dosis acumulativa del paclitaxel en la composición de nanopartículas administrada incluye al menos cualquiera de las siguientes, aproximadamente: 1000 mg/m², 1100 mg/m², 1200 mg/m², 1300 mg/m², 1400 mg/m², 1450 mg/m², 1500 mg/m², 1600 mg/m² o 1700 mg/m². En ciertas realizaciones, la dosis acumulativa de paclitaxel en la composición de nanopartículas varía entre aproximadamente cualquiera de las siguientes: 1000 mg/m² a 1700 mg/m², 1100 mg/m² a 1600 mg/m², 1200 mg/m² a 1600 mg/m², 1300 mg/m² a 1600 mg/m² o 1400 mg/m² a 1500 mg/m².

En ciertas realizaciones, el individuo es tratado durante al menos cualquiera de los siguientes, aproximadamente: uno, dos, tres, cuatro, cinco, seis, siete, ocho, nueve o diez ciclos de tratamiento.

Las composiciones de nanopartículas de paclitaxel que se describen en la presente memoria descriptiva permiten la infusión de la composición de nanopartículas de paclitaxel a un individuo durante un período de infusión más corto que aproximadamente 24 horas. Por ejemplo, en ciertas realizaciones, la composición de nanopartículas de paclitaxel se administra durante un período de infusión menor que aproximadamente cualquiera de los siguientes: 24 horas, 12 horas, 8 horas, 5 horas, 3 horas, 2 horas, 1 hora, 30 minutos, 20 minutos o 10 minutos. En ciertas realizaciones, la composición se administra durante un período de infusión de aproximadamente 30 minutos.

En ciertas realizaciones, la cantidad del agente basado en platino (por ejemplo, carboplatino) varía entre aproximadamente cualquiera de las siguientes: AUC = 1 a AUC = 10, AUC = 2 a AUC = 8 o AUC = 3 a AUC = 6. En ciertas realizaciones, la cantidad del agente basado en platino (por ejemplo, carboplatino) es aproximadamente cualquiera de las siguientes: AUC = 2, AUC = 2,5, AUC = 3, AUC = 3,5, AUC = 4, AUC = 4,5, AUC = 5, AUC = 5,5, AUC = 6, AUC = 6,5 o AUC = 7. Las frecuencias posológicas ejemplares para la administración del agente basado en platino (por ejemplo, carboplatino) incluyen, aunque no taxativamente, administraciones diarias, cada dos días, cada tres días, cada cuatro días, cada cinco días, cada seis días, una vez por semana sin pausa, tres de cuatro semanas, una vez cada tres semanas, una vez cada dos semanas o dos de tres semanas. En ciertas realizaciones, el agente basado en platino (por ejemplo, carboplatino) se administra aproximadamente una vez cada 2 semanas, una vez cada 3 semanas, una vez cada 4 semanas, una vez cada 6 semanas o una vez cada 8 semanas. En ciertas realizaciones, los intervalos entre cada administración son inferiores a cualquiera de los siguientes, aproximadamente: 6 meses, 3 meses, 1 mes, 20 días, 15 días, 14 días, 13 días, 12 días, 11 días, 10 días, 9 días, 8 días, 7 días, 6 días, 5 días, 4 días, 3 días, 2 días o 1 día. En ciertas realizaciones, los intervalos entre cada administración superan a cualquiera de los siguientes, aproximadamente: 1 mes, 2 meses, 3 meses, 4 meses, 5 meses, 6 meses, 8 meses o 12 meses. En ciertas realizaciones, no hay pausa en el esquema posológico. En ciertas realizaciones, el intervalo entre cada administración no supera de una semana aproximadamente.

En ciertas realizaciones, la posología del agente basado en platino (por ejemplo, carboplatino) puede variar entre aproximadamente AUC = 2 y alrededor de AUC = 6 (por ejemplo, puede ser cualquiera de las siguientes, aproximadamente: AUC = 2, AUC = 3, AUC = 4,5 o AUC = 6) cuando se administra en un esquema de 3 semanas o AUC = 2 y alrededor de AUC = 6 (por ejemplo, puede ser cualquiera de las siguientes, aproximadamente: AUC = 2, AUC = 3, AUC = 4,5 o AUC = 6) cuando se administra en un esquema de tres de cuatro semanas. Por ejemplo, la cantidad de paclitaxel varía entre aproximadamente 50 y alrededor de 125 mg/m² (por ejemplo, es de aproximadamente 100 mg/m²) en un esquema de una vez por semana, por ejemplo, una vez por semana sin pausa. En ciertas realizaciones, la posología del agente basado en platino (por ejemplo, carboplatino) puede variar entre aproximadamente AUC = 2 y alrededor de AUC = 6 (por ejemplo, puede ser cualquiera de las siguientes: AUC = 2, AUC = 3, AUC = 4,5 o AUC = 6) en un esquema de una vez por semana.

La composición de nanopartículas y el agente basado en platino (por ejemplo, carboplatino) se puede administrar usando la misma vía de administración o vías de administración diferentes. Las composiciones de nanopartículas de paclitaxel y/o el agente basado en platino (por ejemplo, carboplatino) se pueden administrar a un individuo (por ejemplo, un ser humano) por diversas vías, incluidas, por ejemplo, las vías intravenosa, intraarterial, intraperitoneal, intrapulmonar, oral, por inhalación, intravesicular, intramuscular, intratraqueal, subcutánea, intraocular, intratecal, transmucosa y transdérmica. En ciertas realizaciones, se puede usar una formulación de liberación continua y sostenida de la composición de nanopartículas de paclitaxel y/o del agente basado en platino. En ciertas realizaciones, la composición de nanopartículas de paclitaxel y/o el agente basado en platino (por ejemplo, carboplatino) se administran por vía intravenosa. En ciertas realizaciones, la composición de nanopartículas de paclitaxel y/o el agente basado en platino (por ejemplo, carboplatino) se administran por vía intravenosa. En ciertas realizaciones, la composición de nanopartículas de paclitaxel y/o el agente basado en platino (por ejemplo, carboplatino) se administran de manera intraportal. En ciertas realizaciones, la composición de nanopartículas de paclitaxel y/o el agente basado en platino (por ejemplo, carboplatino) se administran intraarterial. En ciertas realizaciones, la composición de nanopartículas de paclitaxel y/o el agente basado en platino (por ejemplo, carboplatino) se administran por vía intraperitoneal. En ciertas realizaciones, la composición de nanopartículas de paclitaxel y/o el agente basado en platino (por ejemplo, carboplatino) se administran por inhalación.

En ciertas realizaciones, la composición de nanopartículas de paclitaxel y el agente basado en platino (por ejemplo, carboplatino) se administran en simultáneo. Cuando los fármacos se administran en simultáneo, el paclitaxel presente en las nanopartículas y el agente basado en platino están contenidos en la misma composición (por ejemplo, una composición que comprende tanto las nanopartículas como el agente basado en platino) o en composiciones separadas (por ejemplo, las nanopartículas están contenidas en una composición y el agente basado en platino (por ejemplo, carboplatino) está contenido en otra composición).

En ciertas realizaciones, la composición de nanopartículas de paclitaxel y el agente basado en platino (por ejemplo, carboplatino) se administran de manera secuencial. La composición de nanopartículas de paclitaxel o bien, el agente basado en platino (por ejemplo, carboplatino) puede administrarse en primer lugar. La composición de nanopartículas de paclitaxel y el agente basado en platino (por ejemplo, carboplatino) están contenidos en composiciones separadas, que pueden estar envasadas en el mismo empaque o en empaques diferentes.

En ciertas realizaciones, la administración de la composición de nanopartículas de paclitaxel y la del agente basado en platino (por ejemplo, carboplatino) son concurrentes, es decir, el período de administración de la composición de

nanopartículas y el del agente basado en platino (por ejemplo, carboplatino) se superponen entre sí. En ciertas realizaciones, la composición de nanopartículas de paclitaxel se administra durante al menos un ciclo (por ejemplo, durante al menos cualquiera de los siguientes: 2, 3 o 4 ciclos) antes de la administración del agente basado en platino. En ciertas realizaciones, el agente basado en platino (por ejemplo, carboplatino) se administra durante al menos cualquiera de los siguientes períodos: una, dos, tres o cuatro semanas. En ciertas realizaciones, las administraciones de la composición de nanopartículas de paclitaxel y del agente basado en platino (por ejemplo, carboplatino) se inician aproximadamente al mismo tiempo (por ejemplo, al cabo de 1, 2, 3, 4, 5, 6 o 7 días). En ciertas realizaciones, las administraciones de la composición de nanopartículas de paclitaxel y del agente basado en platino (por ejemplo, carboplatino) se terminan aproximadamente al mismo tiempo (por ejemplo, en el lapso de 1, 2, 3, 4, 5, 6 o 7 días). En ciertas realizaciones, la administración del agente basado en platino (por ejemplo, carboplatino) continúa (por ejemplo durante uno cualquiera de estos períodos: 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 o 12 meses) después de finalizada la administración de la composición de nanopartículas de paclitaxel. En ciertas realizaciones, la administración del agente basado en platino (por ejemplo, carboplatino) se inicia después (por ejemplo, después de cualquiera de estos períodos, aproximadamente: 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 o 12 meses) de iniciar la administración de la composición de nanopartículas de paclitaxel. En ciertas realizaciones, las administraciones de la composición de nanopartículas de paclitaxel y del agente basado en platino (por ejemplo, carboplatino) comienzan y terminan aproximadamente al mismo tiempo. En ciertas realizaciones, las administraciones de la composición de nanopartículas de paclitaxel y del agente basado en platino (por ejemplo, carboplatino) comienzan aproximadamente al mismo tiempo y la administración del agente basado en platino (por ejemplo, carboplatino) continúa (por ejemplo durante uno cualquiera de estos lapsos: 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 o 12 meses) después de finalizada la administración de la composición de nanopartículas de paclitaxel. En ciertas realizaciones, la administración de la composición de nanopartículas de paclitaxel y del agente basado en platino (por ejemplo, carboplatino) se interrumpen aproximadamente al mismo tiempo y la administración del agente basado en platino (por ejemplo, carboplatino) se inicia después (por ejemplo, después de uno cualquiera de estos períodos, aproximadamente: 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 o 12 meses) de iniciada la administración de la composición de nanopartículas de paclitaxel.

En ciertas realizaciones, la administración de la composición de nanopartículas de paclitaxel y del agente basado en platino (por ejemplo, carboplatino) no son concurrentes. Por ejemplo, en ciertas realizaciones, la administración de la composición de nanopartículas de paclitaxel termina antes de que se administre el agente basado en platino (por ejemplo, carboplatino). En ciertas realizaciones, la administración del agente basado en platino (por ejemplo, carboplatino) termina antes de que se administre la composición de nanopartículas de paclitaxel. El período entre estas dos administraciones no concurrentes puede variar entre aproximadamente dos y ocho semanas, por ejemplo cuatro semanas aproximadamente.

La frecuencia posológica del agente basado en platino (por ejemplo, carboplatino) puede ser igual o diferente de la de la composición de nanopartículas de paclitaxel. La frecuencia posológica de la composición de nanopartículas que contiene paclitaxel y del agente basado en platino (por ejemplo, carboplatino) pueden ajustarse durante el curso de tratamiento, a criterio del médico que realiza la administración. Cuando se administran por separado, la composición de nanopartículas de paclitaxel y el agente basado en platino (por ejemplo, carboplatino) pueden administrarse a una frecuencia posológica diferente o a distintos intervalos. Por ejemplo, la composición de nanopartículas de paclitaxel se puede administrar una vez por semana, en tanto que el agente basado en platino (por ejemplo, carboplatino) se puede administrar con una frecuencia menor o mayor. En ciertas realizaciones, se puede usar una formulación de liberación continua y sostenida de las nanopartículas que contienen al fármaco que contiene y/o el agente basado en platino. En la técnica se conocen diversas formulaciones y dispositivos para lograr la liberación sostenida. También se puede usar una combinación de configuraciones de administración que se describen en la presente memoria descriptiva.

En ciertas realizaciones, la posología de paclitaxel en la composición de nanopartículas varía entre aproximadamente 50 y alrededor de 125 mg/m², y la posología del agente basado en platino (por ejemplo, carboplatino) varía entre aproximadamente AUC = 2 y alrededor de AUC = 6. En ciertas realizaciones, la posología de paclitaxel en la composición de nanopartículas varía entre aproximadamente 50 y alrededor de 125 mg/m² una vez por semana y la posología de agente basado en platino (por ejemplo, carboplatino) varía entre aproximadamente AUC = 2 y alrededor de AUC = 6 una vez cada tres semanas. En ciertas realizaciones, la posología de paclitaxel presente en la composición de nanopartículas es de aproximadamente 100 mg/m² una vez por semana y la posología de agente basado en platino (por ejemplo, carboplatino) es de aproximadamente AUC = 6 una vez cada tres semanas. En ciertas realizaciones, la posología de paclitaxel presente en la composición de nanopartículas es de aproximadamente 75 mg/m² una vez por semana y la posología de agente basado en platino (por ejemplo, carboplatino) es de aproximadamente AUC = 4,5 una vez cada tres semanas. En ciertas realizaciones, la posología de paclitaxel presente en la composición de nanopartículas es de aproximadamente 50 mg/m² una vez por semana y la posología de agente basado en platino (por ejemplo, carboplatino) es de aproximadamente AUC = 3 una vez cada tres semanas. En ciertas realizaciones, la composición de nanopartículas de paclitaxel y/o el agente basado en platino (por ejemplo, carboplatino) se administra por vía intravenosa. En ciertas realizaciones, la composición de nanopartículas de paclitaxel y el agente basado en platino (por ejemplo, carboplatino) se administran por vía intravenosa. En ciertas realizaciones, el agente basado en platino es carboplatino.

Las dosis requeridas para el paclitaxel y/o el agente basado en platino (por ejemplo, carboplatino) pueden (aunque no necesariamente) ser menores que lo que normalmente se requiere cuando cada agente se administra solo. De este modo, en ciertas realizaciones, se administra una cantidad subterapéutica del fármaco presente en la composición de nanopartículas y/o el agente basado en platino. “Cantidad subterapéutica” o “nivel subterapéutico” se refieren a una cantidad que es menor que la cantidad terapéutica, es decir, inferior a la cantidad que normalmente se usa cuando el fármaco presente en la composición de nanopartículas y/o el agente basado en platino (por ejemplo, carboplatino) se administran solos. La reducción puede reflejarse en función de la cantidad administrada en una administración dada y/o en la cantidad administrada durante un período dado (menor frecuencia).

En ciertas realizaciones, se administra una cantidad suficiente del agente basado en platino (por ejemplo, carboplatino) como para permitir una reducción de la dosis normal del fármaco presente en la composición de nanopartículas, requerida para lograr el mismo grado de tratamiento, en cualquiera de los siguientes porcentajes mínimos aproximados: 5 %, 10 %, 20 %, 30 %, 50 %, 60 %, 70 %, 80 %, 90 % o más. En ciertas realizaciones, se administra el suficiente paclitaxel en la composición de nanopartículas como para permitir la reducción de la dosis normal del agente basado en platino (por ejemplo, carboplatino), requerida para lograr el mismo grado de tratamiento, en cualquiera de los siguientes porcentajes mínimos aproximados: 5 %, 10 %, 20 %, 30 %, 50 %, 60 %, 70 %, 80 %, 90 % o más.

En ciertas realizaciones, la dosis tanto del paclitaxel presente en la composición de nanopartículas como del agente basado en platino, se reduce, en comparación con la correspondiente dosis normal de cada uno de ellos cuando se administran solos. En ciertas realizaciones, tanto el paclitaxel presente en la composición de nanopartículas como el agente basado en platino se administran a un nivel subterapéutico, es decir, a un menor nivel. En ciertas realizaciones, la dosis de la composición de nanopartículas y/o el agente basado en platino es sustancialmente menor que la dosis tóxica máxima (MTD, *maximum toxic dose*) [SIC: *maximum tolerated dose*, dosis máxima tolerada] establecida. Por ejemplo, la dosis de la composición de nanopartículas y/o el agente basado en platino es menor que aproximadamente 50 %, 40 %, 30 %, 20 % o 10 % de la MTD.

En ciertas realizaciones de cualquiera de los métodos, los métodos incluyen, asimismo, la administración de una cantidad efectiva de un agente anti-angiogénico. En ciertas realizaciones, el agente anti-angiogénico es bevacizumab, sunitinib o tosilato de sorafenib. En ciertas realizaciones, el agente anti-angiogénico es bevacizumab. En ciertas realizaciones, la cantidad efectiva de bevacizumab varía entre aproximadamente 5 mg/kg y alrededor de 15 mg/kg. En ciertas realizaciones, la cantidad efectiva de bevacizumab es aproximadamente cualquiera de las siguientes 5 mg/kg, 7,5 mg/kg, 10 mg/kg o 15 mg/kg.

Es posible usar una combinación de las configuraciones de administración que se describen en la presente memoria descriptiva. Los métodos de terapia combinada que se describen en la presente memoria descriptiva pueden llevarse a cabo solos o de manera conjunta con otra terapia, tales como quimioterapia, radioterapia, cirugía, terapia hormonal, terapia génica, inmunoterapia, quimioinmunoterapia, terapia basada en arterias hepáticas, crioterapia, terapia con ultrasonido, terapia ablativa local, terapia de ablación por radiofrecuencia, terapia fotodinámica y similares. Por otra parte, una persona que tenga un riesgo mayor de desarrollar NSCLC puede recibir tratamientos para inhibir y/o demorar el desarrollo de la enfermedad.

En ciertas realizaciones, la administración de la composición de nanopartículas de paclitaxel y la del agente basado en platino (por ejemplo, carboplatino) son concurrentes con la radioterapia (por ejemplo, radiación torácica). En ciertas realizaciones, la administración de la composición de nanopartículas de paclitaxel es concurrente con la administración de la radioterapia (por ejemplo, radiación torácica). La radiación contemplada aquí incluye, por ejemplo, rayos γ , rayos X (haz externo) y el suministro de radioisótopos dirigido a las células tumorales. También se contemplan otras formas de factores que dañan al ADN, tales como microondas e irradiación UV. La radiación puede administrarse en una sola dosis o en una serie de pequeñas dosis en un esquema fraccionado por dosis. La cantidad de radiación contemplada aquí varía entre aproximadamente 1 y alrededor de 100 Gy, lo cual incluye, por ejemplo, intervalos de entre aproximadamente 5 y alrededor de 80, entre aproximadamente 10 y alrededor de 50 Gy o entre aproximadamente 10 Gy. La dosis total se puede aplicar en un régimen fraccionado. Por ejemplo, el régimen puede comprender dosis individuales fraccionadas de 2 Gy. Los intervalos de dosis para los radioisótopos varían en gran medida y depende de la vida media del isótopo y de la concentración y del tipo de radiación emitida. En ciertas realizaciones, la radiación puede realizarse en 25-40 (por ejemplo, aproximadamente 33) fracciones por técnicas conformales en 3D o bien, moduladas por la intensidad. En ciertas realizaciones, la posología de composición de nanopartículas de paclitaxel varía entre aproximadamente 20 mg/m² y alrededor de 60 mg/m² (por ejemplo, 40 mg/m²) una vez por semana, la posología del agente basado en platino (por ejemplo, carboplatino) varía entre aproximadamente AUC = 2 to AUC = 6 (por ejemplo, AUC = 2) una vez por semana, y la posología de radiación torácica varía entre aproximadamente 25 y alrededor de 40 (por ejemplo, aproximadamente 33) fracciones por técnicas conformales en 3D o bien, moduladas por la intensidad de manera concurrente.

Cuando la radiación comprende el uso de isótopos radioactivos, el isótopo se puede conjugar con un agente de direccionamiento, tal como un anticuerpo terapéutico, que lleva el radionucleótido al tejido diana. Los isótopos radioactivos adecuados incluyen, aunque no taxativamente, astatina²¹¹, ¹⁴carbono, ⁵¹chromo, ³⁶cloro, ⁵⁷hierro, ⁵⁸cobalto, ⁶⁷cobre, ⁶⁷, ¹⁵²Eu, ⁶⁷, ³galio, ³hidrógeno, ¹²³yodo, ¹³¹yodo, ¹¹¹indio, ⁵⁹ion, ³²fósforo, ¹⁸⁶, ⁷⁵renio, ⁷⁵selenio, ³⁵azufre, ^{99m}tecnicio, y/o ⁹⁰itrio.

Composiciones de nanopartículas

Las composiciones de nanopartículas que se describen en la presente memoria descriptiva comprenden nanopartículas que comprenden (en diversas realizaciones, que consisten esencialmente en) paclitaxel (o docetaxel) y una albúmina (tal como la albúmina de suero humano). Las nanopartículas de fármacos escasamente hidrosolubles (tales como paclitaxel) se han descrito, por ejemplo, en los documentos de patente de los EE. UU. con los números 5.916.596; 6.506.405; 6.749.868, 6.537.579 y 7.820.788 y también en las publicaciones de patente de los EE. UU. con los números 2006/0263434 y 2007/0082838; la solicitud de patente PCT con el número WO08/137148. Aunque la siguiente descripción se refiere a composiciones de nanopartículas que comprenden paclitaxel, lo mismo se aplica también a las composiciones de nanopartículas que comprenden docetaxel.

En ciertas realizaciones, la composición comprende nanopartículas con un diámetro promedio o medio no mayor que aproximadamente 1000 nanómetros (nm), tales como no mayor que cualquiera de las siguientes, aproximadamente: 900, 800, 700, 600, 500, 400, 300, 200 y 100 nm. En ciertas realizaciones, los diámetros promedio o medios de las nanopartículas no supera un tamaño aproximado de 200 nm. En ciertas realizaciones, los diámetros promedio o medios de las nanopartículas no son mayores que aproximadamente 150 nm. En ciertas realizaciones, los diámetros promedio o medios de las nanopartículas no son mayores que aproximadamente 100 nm. En ciertas realizaciones, el diámetro promedio o medio de las nanopartículas varía entre aproximadamente 20 y alrededor de 400 nm. En ciertas realizaciones, el diámetro promedio o medio de las nanopartículas varía entre aproximadamente 40 y alrededor de 200 nm. En ciertas realizaciones, las nanopartículas son estériles y filtrables.

En ciertas realizaciones, las nanopartículas presentes en la composición que se describen en la presente memoria descriptiva tienen un diámetro promedio no mayor que aproximadamente 200 nm, lo cual incluye, por ejemplo un valor no mayor que cualquiera de los siguientes, aproximadamente: 190, 180, 170, 160, 150, 140, 130, 120, 110, 100, 90, 80, 70 o 60 nm. En ciertas realizaciones, al menos el 50 % aproximadamente (por ejemplo al menos cualquiera de los siguientes porcentajes aproximados: 60 %, 70 %, 80 %, 90 %, 95 % o 99 %) de las nanopartículas presentes en la composición tiene un diámetro no mayor que 200 nm aproximadamente, lo cual incluye, por ejemplo, un valor no mayor que cualquiera de los siguientes, aproximadamente: 190, 180, 170, 160, 150, 140, 130, 120, 110, 100, 90, 80, 70 o 60 nm. En ciertas realizaciones, al menos el 50 % aproximadamente (por ejemplo al menos un porcentaje cualquiera de los siguientes: 60 %, 70 %, 80 %, 90 %, 95 % o 99 %) de las nanopartículas presentes en la composición queda comprendido en el intervalo variable entre aproximadamente 20 y alrededor de 400 nm, lo cual incluye, por ejemplo, un intervalo variable entre aproximadamente 20 y alrededor de 200 nm, entre aproximadamente 40 y alrededor de 200 nm, entre aproximadamente 30 y alrededor de 180 nm, y uno cualquiera de los siguientes valores: entre aproximadamente 40 y alrededor de 150, entre aproximadamente 50 y alrededor de 120 y entre aproximadamente 60 y alrededor de 100 nm.

En ciertas realizaciones, la albúmina tiene grupos sulfhidral que pueden formar enlaces disulfuro. En ciertas realizaciones, al menos el 5 % aproximadamente (lo cual incluye, por ejemplo al menos uno cualquiera de los siguientes porcentajes, aproximadamente: 10 %, 15 %, 20 %, 25 %, 30 %, 40 %, 50 %, 60 %, 70 %, 80 % o 90 %) de la albúmina en la porción de nanopartículas de la composición está entrecruzado (por ejemplo entrecruzado a través de uno o más enlaces disulfuro).

En ciertas realizaciones, las nanopartículas comprenden paclitaxel recubierto con una albúmina (por ejemplo, albúmina de suero humano). En ciertas realizaciones, la composición comprende paclitaxel tanto en forma de nanopartículas como en otra forma que no sean nanopartículas, donde al menos uno cualquiera de estos porcentajes aproximados 50 %, 60 %, 70 %, 80 %, 90 %, 95 % o 99 % del paclitaxel presente en la composición están en forma de nanopartículas. En ciertas realizaciones, el paclitaxel en las nanopartículas constituye más que alrededor de 50 %, 60 %, 70 %, 80 %, 90 %, 95 % o 99 % aproximadamente, de las nanopartículas en peso. En ciertas realizaciones, las nanopartículas tienen una matriz no polimérica. En ciertas realizaciones, las nanopartículas comprenden un núcleo de paclitaxel que está sustancialmente libre de materiales poliméricos (tales como una matriz polimérica).

En ciertas realizaciones, la composición comprende albúmina en las porciones de nanopartícula y que no tienen nanopartículas de la composición, donde al menos un porcentaje cualquiera y aproximado de los siguientes 50 %, 60 %, 70 %, 80 %, 90 %, 95 % o 99 % de la albúmina presente en la composición está en la porción que no tiene nanopartículas de la composición.

En ciertas realizaciones, la relación en peso entre la albúmina (tal como la albúmina de suero humano) y el paclitaxel presente en la composición de nanopartículas es de aproximadamente 18:1 o menos, tales como aproximadamente 15:1 o menos, por ejemplo, de aproximadamente 10:1 o menos. En ciertas realizaciones, la relación en peso entre la albúmina (tal como la albúmina de suero humano) y el paclitaxel presentes en la composición queda comprendida dentro del intervalo de uno cualquiera de los siguientes: entre aproximadamente 1:1 y alrededor de 18:1, entre aproximadamente 2:1 y alrededor de 15:1, entre aproximadamente 3:1 y alrededor de 13:1, entre aproximadamente 4:1 y alrededor de 12:1 o entre aproximadamente 5:1 y alrededor de 10:1. En ciertas realizaciones, la relación en peso entre la albúmina y el paclitaxel en la porción de nanopartículas de la composición es aproximadamente cualquiera de las siguientes 1:2, 1:3, 1:4, 1:5, 1:6, 1:7, 1:8, 1:9, 1:10, 1:11, 1:12, 1:13, 1:14, 1:15 o menos. En ciertas realizaciones, la relación en peso de la albúmina (tal como la albúmina de suero humano) al paclitaxel presentes en

la composición es cualquiera de las siguientes: entre aproximadamente 1:1 y alrededor de 18:1, entre aproximadamente 1:1 y alrededor de 15:1, entre aproximadamente 1:1 y alrededor de 12:1, entre aproximadamente 1:1 y alrededor de 10:1, entre aproximadamente 1:1 y alrededor de 9:1, entre aproximadamente 1:1 y alrededor de 8:1, entre aproximadamente 1:1 y alrededor de 7:1, entre aproximadamente 1:1 y alrededor de 6:1, entre aproximadamente 1:1 y alrededor de 5:1, entre aproximadamente 1:1 y alrededor de 4:1, entre aproximadamente 1:1 y alrededor de 3:1, entre aproximadamente 1:1 y alrededor de 2:1 o entre aproximadamente 1:1 y alrededor de 1:1.

En ciertas realizaciones, la composición de nanopartículas comprende una o más de las características anteriores.

Las nanopartículas que se describen en este documento pueden estar presentes en una formulación seca (tales como una composición liofilizada) o suspendida en un medio biocompatible. Los medios adecuados incluyen, aunque no taxativamente: agua, medios acuosos tamponados, solución salina, solución salina tamponada, soluciones opcionalmente tamponadas de aminoácidos, soluciones opcionalmente tamponadas de proteínas, soluciones opcionalmente tamponadas de azúcares, soluciones opcionalmente tamponadas de vitaminas, soluciones opcionalmente tamponadas de polímeros sintéticos, emulsiones que contienen lípidos y similares.

En ciertas realizaciones, el portador farmacéuticamente aceptable comprende albúmina de suero humano. La albúmina de suero humano (HSA, *human serum albumin*) es una proteína globular altamente soluble de M_r 65K y consiste en 585 aminoácidos. La HSA es la proteína más abundante en el plasma y representa el 70-80 % de la presión osmótica coloide del plasma humano. La secuencia de aminoácidos de la HSA contiene un total de 17 puentes de disulfuro, un tiol libre (Cys 34), y un único triptófano (Trp 214). Se ha indicado el uso intravenoso de una solución de HSA para la prevención y el tratamiento del choque hipovolémico (ver, por ejemplo, Tullis, *JAMA*, 237, 355-360, 460-463, (1977)) y Houser et al., *Surgery, Gynecology and Obstetrics*, 150, 811-816 (1980)) y de manera conjunta con transfusión de intercambio en el tratamiento de la hiperbilirrubinemia neonatal (ver, por ejemplo, Finlayson, *Seminars in Thrombosis and Hemostasis*, 6, 85-120, (1980)). Se contemplan otras albúminas, tal como la albúmina de suero bovino. El uso de estas albúminas no humanas podría ser apropiado, por ejemplo, en el contexto del uso de estas composiciones en mamíferos no humanos, por ejemplo, en uso veterinario (lo cual incluye mascotas domésticas y el contexto agrícola).

La albúmina de suero humano (HSA) tiene múltiples sitios de unión hidrofóbicos (un total de ocho para los ácidos grasos, un ligando endógeno de la HSA) y se une a un grupo diverso de taxanos, en especial, compuestos hidrofóbicos neutros y de carga negativa (Goodman et al., *The Pharmacological Basis of Therapeutics*, 9.^a ed, McGraw-Hill New York (1996)). Se han propuesto dos sitios de unión de alta afinidad en los subdominios IIA y IIIA del HSA, que son sacos hidrofóbicos altamente elongados con residuos de arginina y lisina cargada cerca de la superficie, que operan como puntos de unión para las características del ligando polar (ver, por ejemplo, Fehske et al., *Biochem. Pharmacol.*, 30, 687-92 (198a), Vorum, *Dan. Med. Bull.*, 46, 379-99 (1999), Kragh-Hansen, *Dan. Med. Bull.*, 1441, 131-40 (1990), Curry et al., *Nat. Struct. Biol.*, 5, 827-35 (1998), Sugio et al., *Protein. Eng.*, 12, 439-46 (1999), He et al., *Nature*, 358, 209-15 (199b), y Carter et al., *Adv. Protein. Chem.*, 45, 153-203 (1994)). El paclitaxel ha demostrado unirse a la HSA (véase, por ejemplo, Paal et al., *Eur. J. Biochem.*, 268(7), 2187-91 (200a)).

La albúmina (tal como la albúmina de suero humano) de la composición, por lo general, sirve como un portador para el paclitaxel, es decir, la albúmina de la composición hace que el paclitaxel pueda suspenderse con mayor facilidad en el medio acuoso o ayuda a mantener la suspensión en comparación con las composiciones que no comprenden una albúmina. Esto puede evitar el uso de disolventes tóxicos (o tensioactivos) para solubilizar el paclitaxel, y así es posible reducir uno o más efectos colaterales de la administración de paclitaxel a un individuo (por ejemplo, un ser humano). De este modo, en ciertas realizaciones, la composición que se describen en la presente memoria descriptiva está sustancialmente libre (por ejemplo, libre) de tensioactivos, tales como Cremophor (incluso Cremophor EL® (BASF)). En ciertas realizaciones, la composición de nanopartículas está sustancialmente libre (por ejemplo, libre) de tensioactivos. Una composición está "sustancialmente libre de Cremophor" o "sustancialmente libre de tensioactivo" si la cantidad de Cremophor o tensioactivo en la composición no es suficiente para provocar uno o más efectos colaterales en un individuo cuando la composición de nanopartículas se administra al individuo. En ciertas realizaciones, la composición de nanopartículas contiene menos que cualquiera de estos porcentajes aproximados: 20 %, 15 %, 10 %, 7,5 %, 5 %, 2,5 % o 1 % de disolvente orgánico o tensioactivo.

La cantidad de albúmina en la composición que se describe en la presente memoria descriptiva variará dependiendo de los otros componentes en la composición. En ciertas realizaciones, la composición comprende una albúmina en una cantidad que es suficiente para estabilizar el paclitaxel en una suspensión acuosa, por ejemplo, en forma de una suspensión coloidal estable (por ejemplo, una suspensión estable de nanopartículas). En ciertas realizaciones, la albúmina se encuentra en una cantidad que reduce la tasa de sedimentación del paclitaxel en un medio acuoso. Para las composiciones que contienen partículas, la cantidad de la albúmina también depende del tamaño y de la densidad de nanopartículas de paclitaxel.

El paclitaxel se "estabiliza" en una suspensión acuosa si permanece suspendido en un medio acuoso (por ejemplo, sin una precipitación o sedimentación visible) durante un período prolongado, por ejemplo, durante al menos uno de los siguientes períodos aproximados: 0,1, 0,2, 0,25, 0,5, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 24, 36, 48, 60 o 72 horas. La suspensión, por lo general, aunque no necesariamente, es adecuada para la administración a un individuo (por ejemplo, un ser humano). La estabilidad de la suspensión, por lo general (aunque no necesariamente), se evalúa a

una temperatura de almacenamiento (por ejemplo, a temperatura ambiente (tales como 20-25 °C) o en condiciones refrigeradas (por ejemplo, a 4 °C)). Por ejemplo, una suspensión es estable a una temperatura de almacenamiento si no exhibe floculación o aglomeración de partículas visible a simple vista, cuando se observa bajo un microscopio óptico a un aumento de 1000 veces, a los quince minutos aproximadamente después de haber preparado la suspensión. La estabilidad también se puede evaluar en condiciones de prueba aceleradas, tales como a una temperatura que es superior a los 40 °C aproximadamente.

En ciertas realizaciones, la albúmina está presente en una cantidad que es suficiente para estabilizar el paclitaxel en una suspensión acuosa a una cierta concentración. Por ejemplo, la concentración de paclitaxel presente en la composición varía entre aproximadamente 0,1 y alrededor de 100 mg/ml, lo cual incluye, por ejemplo cualquiera de las siguientes valores: entre aproximadamente 0,1 y alrededor de 50 mg/ml, entre aproximadamente 0,1 y alrededor de 20 mg/ml, entre aproximadamente 1 y alrededor de 10 mg/ml, entre aproximadamente 2 mg/ml y alrededor de 8 mg/ml, entre aproximadamente 4 y alrededor de 6 mg/ml, aproximadamente 5 mg /ml. En ciertas realizaciones, la concentración de paclitaxel alcanza al menos uno de los siguientes valores, aproximadamente: 1,3 mg/ml, 1,5 mg/ml, 2 mg/ml, 3 mg/ml, 4 mg/ml, 5 mg/ml, 6 mg/ml, 7 mg/ml, 8 mg/ml, 9 mg/ml, 10 mg/ml, 15 mg/ml, 20 mg/ml, 25 mg/ml, 30 mg/ml, 40 mg/ml y 50 mg/ml. En ciertas realizaciones, la albúmina está presente en una cantidad que evita el uso de tensioactivos (tales como Cremophor), de manera que la composición esté libre o sustancialmente libre de tensioactivo (tales como Cremophor).

En ciertas realizaciones, la composición, en forma líquida, comprende entre aproximadamente 0,1 % y alrededor de 50 % (p/v) (por ejemplo, aproximadamente 0,5 % (p/v), aproximadamente 5 % (p/v), aproximadamente 10 % (p/v), aproximadamente 15 % (p/v), aproximadamente 20 % (p/v), aproximadamente 30 % (p/v), aproximadamente 40 % (p/v) o aproximadamente 50 % (p/v)) de albúmina. En ciertas realizaciones, la composición, en forma líquida, comprende entre aproximadamente 0,5 % y alrededor de 5 % (p/v) de albúmina.

En ciertas realizaciones, la relación en peso de la albúmina, por ejemplo, albúmina [SIC], a paclitaxel presente en la composición de nanopartículas es tal que una cantidad suficiente de paclitaxel se une a la célula o es transportada por ella. Si bien la relación en peso de la albúmina al paclitaxel tendrá que optimizarse para diferentes combinaciones de albúmina y paclitaxel, por lo general, la relación en peso de albúmina, por ejemplo, de albúmina a paclitaxel (p/p) varía entre aproximadamente 0,01:1 y alrededor de 100:1, entre aproximadamente 0,02:1 y alrededor de 50:1, entre aproximadamente 0,05:1 y alrededor de 20:1, entre aproximadamente 0,1:1 y alrededor de 20:1, entre aproximadamente 1:1 y alrededor de 18:1, entre aproximadamente 2:1 y alrededor de 15:1, entre aproximadamente 3:1 y alrededor de 12:1, entre aproximadamente 4:1 y alrededor de 10:1, entre aproximadamente 5:1 y alrededor de 9:1 o entre aproximadamente 9:1. En ciertas realizaciones, la relación en peso de la albúmina al paclitaxel es aproximadamente cualquiera de las siguientes 18:1 o menos, 15:1 o menos, 14:1 o menos, 13:1 o menos, 12:1 o menos, 11:1 o menos, 10:1 o menos, 9:1 o menos, 8:1 o menos, 7:1 o menos, 6:1 o menos, 5:1 o menos, 4:1 o menos, y 3:1 o menos. En ciertas realizaciones, la relación en peso de la albúmina (tal como la albúmina de suero humano) al paclitaxel presente en la composición varía entre una de las siguientes: entre aproximadamente 1:1 y alrededor de 18:1, entre aproximadamente 1:1 y alrededor de 15:1, entre aproximadamente 1:1 y alrededor de 12:1, entre aproximadamente 1:1 y alrededor de 10:1, entre aproximadamente 1:1 y alrededor de 9:1, entre aproximadamente 1:1 y alrededor de 8:1, entre aproximadamente 1:1 y alrededor de 7:1, entre aproximadamente 1:1 y alrededor de 6:1, entre aproximadamente 1:1 y alrededor de 5:1, entre aproximadamente 1:1 y alrededor de 4:1, entre aproximadamente 1:1 y alrededor de 3:1, entre aproximadamente 1:1 y alrededor de 2:1 o entre aproximadamente 1:1 y alrededor de 1:1.

En ciertas realizaciones, la albúmina permite que la composición sea administrada a un individuo (por ejemplo, a un ser humano) sin efectos colaterales significativos. En ciertas realizaciones, la albúmina (tal como la albúmina de suero humano) se encuentra en una cantidad que es eficaz para reducir uno o más efectos colaterales de la administración del paclitaxel a un ser humano. La frase "reducir uno o más efectos colaterales de administración de paclitaxel" se refiere a la reducción, al alivio, a la eliminación o a evitar uno o más de los efectos no deseados causados por el paclitaxel, así como también, los efectos colaterales causados por los vehículos de suministro (tales como disolventes que hacen que el paclitaxel sea adecuado para ser inyectado) empleados para administrar el paclitaxel. En ciertas realizaciones, el o los efectos colaterales son efectos adversos (AE, *adverse effects*) colaterales. En ciertas realizaciones, el o los efectos colaterales sin efectos adversos serios (SAE, *serious adverse effects*) colaterales. Tales efectos colaterales incluyen, por ejemplo, mielosupresión, neurotoxicidad, hipersensibilidad, inflamación, irritación venosa, flebitis, dolor, irritación de la piel, neuropatía periférica, fiebre neutropénica, reacción anafiláctica, trombosis venosa, extravasación y combinaciones de los mismos. Estos efectos colaterales, sin embargo, son meramente ejemplares y otros efectos colaterales o combinación de efectos colaterales, asociados con el paclitaxel, se pueden reducir.

En ciertas realizaciones, la composición de nanopartículas comprende Abraxane® (*Nab*-paclitaxel). En ciertas realizaciones, la composición de nanopartículas es Abraxane® (*Nab*-paclitaxel). El Abraxane® es una formulación de paclitaxel estabilizada por albúmina humana USP, la cual se puede dispersar directamente en solución fisiológica inyectable. Cuando se dispersa en un medio acuoso adecuado, tal como una inyección de cloruro de sodio al 0,9 % o inyección de dextrosa al 5 %, el Abraxane® forma una suspensión coloidal estable de paclitaxel. El tamaño de partícula medio de las nanopartículas en la suspensión coloidal varía entre aproximadamente 130 nanómetros.

Como la HSA es libremente soluble en agua, Abraxane® se puede reconstituir en una amplia gama de concentraciones variables entre diluida (0,1 mg/ml de paclitaxel) a concentrada (20 mg/ml de paclitaxel), lo cual incluye, un valor variable por ejemplo entre aproximadamente 2 mg/ml y alrededor de 8 mg/ml, de 5 mg/ml aproximadamente.

- 5 Los métodos para fabricar composiciones de nanopartículas son conocidos en la técnica. Por ejemplo, las nanopartículas que contienen paclitaxel y albúmina (tal como la albúmina de suero humano) se pueden preparar en condiciones de intensas fuerzas de cizallamiento (por ejemplo, sonicación, homogenización a alta presión o similares). Estos métodos se describen, por ejemplo, en los documentos de patente de los EE. UU. con los números 5.916.596; 6.506.405; 6.749.868, 6.537.579 y 7.820.788 y también en la publicación del documento de patente de los EE. UU. con el número 2007/0082838, 2006/0263434 y en la solicitud PCT del documento de patente con el número WO08/137148.

- 15 En pocas palabras, el paclitaxel se disuelve en un disolvente orgánico, y la solución se puede añadir a una solución de albúmina. La mezcla se somete a homogenización a alta presión. El disolvente orgánico luego se puede eliminar por evaporación. La dispersión obtenida luego se puede liofilizar. El disolvente orgánico adecuado incluye, por ejemplo, cetonas, ésteres, éteres, disolventes clorados y otros disolventes conocidos en la técnica. Por ejemplo, el disolvente orgánico puede ser cloruro de metileno o cloroformo/etanol (por ejemplo, con una relación de: 1:9, 1:8, 1:7, 1:6, 1:5, 1:4, 1:3, 1:2, 1:1, 2:1, 3:1, 4:1, 5:1, 6:1, 7:1, 8:1 o 9:1).

Otros componentes en las composiciones de nanopartículas

- 20 Las nanopartículas que se describen en la presente memoria descriptiva pueden estar presentes en una composición que incluya otros agentes, excipientes o estabilizadores. Por ejemplo, para incrementar la estabilidad aumentando el potencial zeta negativo de las nanopartículas, es posible añadir ciertos componentes de carga negativa. Dichos componentes de carga negativa incluyen, aunque no taxativamente: las sales biliares de los ácidos biliares de que consisten en ácido glicólico, ácido cólico, ácido quenodesoxicólico, ácido taurocólico, ácido glicoquenodesoxicólico, ácido tauroquenodesoxicólico, ácido litocólico, ácido ursodesoxicólico, ácido deshidrocólico y otros; fosfolípidos, que incluyen fosfolípidos basados en lecitina (yema de huevo), que incluyen las siguientes fosfatidilcolinas: palmitoileoilfosfatidilcolina, palmitoil-linoleoilfosfatidilcolina, estearoil-linoleoilfosfatidilcolina, estearoiloleoilfosfatidilcolina, estearoilaraquidilfosfatidilcolina, y dipalmitoilfosfatidilcolina. Otros fosfolípidos, que incluyen L- α -dimiristoilfosfatidilcolina (DMPC), dioleoilfosfatidilcolina (DOPC), distearoilfosfatidilcolina (DSPC), fosfatidilcolina hidrogenada de sodio (HSPC) y otros compuestos relacionados. Los tensioactivos o emulsionantes de carga negativa también son adecuados como aditivos, por ejemplo, sulfato de colesterilo sódico y similares.

- 35 En ciertas realizaciones, la composición es adecuada para la administración a un ser humano. En ciertas realizaciones, la composición es adecuada para la administración a un mamífero como por ejemplo, en el contexto veterinario, en mascotas domésticas y en animales de granja. Existe una amplia gama de formulaciones adecuadas de la composición de nanopartículas (véanse, por ejemplo, los documentos de patente de los EE. UU. con los números 5.916.596 y 6.096.331). Las formulaciones y los métodos enunciados a continuación son meramente ejemplares y de ninguna manera son limitativos. Las formulaciones adecuadas para la administración oral pueden consistir en lo siguiente: (a) soluciones líquidas, tales como una cantidad efectiva del compuesto disuelto en diluyentes, tales como agua, solución salina o jugo de naranja, (b) cápsulas, *sachets* o comprimidos, cada uno de los cuales contiene una cantidad predeterminada del principio activo, como sólidos o gránulos, (c) suspensiones en un líquido apropiado y (d) emulsiones adecuadas. Las formas en comprimidos pueden incluir uno o más de los siguientes: lactosa, manitol, almidón de maíz, almidón de papa, celulosa microcristalina, acacia, gelatina, dióxido de silicio coloidal, croscarmelosa sódica, talco, estearato de magnesio, ácido esteárico y otros excipientes, colorantes, diluyentes, agentes tampón, agentes humectantes, conservantes, agentes saborizantes y excipientes farmacológicamente compatibles. Las formas en pastillas pueden comprender el principio activo en un saborizante, normalmente sacarosa y acacia o tragacanto, así como también pastillas que comprendan el principio activo en una base inerte, tales como gelatina y glicerina o sacarosa y acacia, emulsiones, geles y similares que contienen, además del principio activo, los excipientes que son conocidos en la técnica.

- 50 Los ejemplos de portadores, excipientes y diluyentes adecuados incluyen, aunque no taxativamente: lactosa, dextrosa, sacarosa, sorbitol, manitol, almidones, goma acacia, fosfato de calcio, alginatos, tragacanto, gelatina, silicato de calcio, celulosa microcristalina, polivinilpirrolidona, celulosa, agua, solución salina, jarabe, metilcelulosa, metil- y propilhidroxibenzoatos, talco, estearato de magnesio y aceite mineral. Las formulaciones pueden incluir, adicionalmente agentes lubricantes, agentes humectantes, agentes emulsionantes y de suspensión, agentes conservantes, agentes edulcorantes o agentes saborizantes.

- 55 Las formulaciones adecuadas para la administración parenteral incluyen soluciones inyectables acuosas y no acuosas, isotónicas estériles, que pueden contener antioxidantes, tampones, bacteriostatos y solutos que hacen que la formulación sea compatible con la sangre del destinatario, y suspensiones estériles acuosas y no acuosas que pueden incluir agentes de suspensión, solubilizantes, agentes espesantes, estabilizadores y conservantes. Las formulaciones pueden presentarse en envases cerrados en dosis unitarias o múltiples dosis, tales como ampollas y viales, y se pueden almacenar en condiciones de congelamiento en seco (liofilizadas) que solo requieran añadir el excipiente estéril líquido, por ejemplo, agua, para inyecciones, inmediatamente antes del uso. Las soluciones

inyectables extemporáneas y las suspensiones se pueden preparar a partir de polvos estériles, gránulos y comprimidos de la clase previamente descrita. Se prefieren las formulaciones inyectables.

En ciertas realizaciones, la composición se formula para que tenga un intervalo de pH variable entre aproximadamente 4,5 y alrededor de 9,0, lo cual incluye, por ejemplo, cualquiera de los siguientes intervalos de pH: entre aproximadamente 5,0 y alrededor de 8,0, entre aproximadamente 6,5 y alrededor de 7,5, y entre aproximadamente 6,5 y alrededor de 7,0. En ciertas realizaciones, el pH de la composición se formula para que no sea inferior a 6 aproximadamente, lo cual incluye, por ejemplo un valor no menor a 6,5, 7 u 8 aproximadamente (por ejemplo, es de aproximadamente 8). La composición también se puede preparar de modo que sea isotónica con la sangre, mediante la adición de un modificador de la tonicidad adecuado, tal como glicerol.

Kits, medicamentos y composiciones

La solicitud también describe kits, medicamentos, composiciones y formas farmacéuticas de dosis unitarias para usar en cualquiera de los métodos que se describen en la presente memoria descriptiva.

El kit incluye uno o más recipientes que comprenden composiciones de nanopartículas que contienen paclitaxel (o formas farmacéuticas de dosis unitarias y/o artículos de manufactura) y/o el agente basado en platino, y en ciertas realizaciones, también comprenden instrucciones para usar de acuerdo con cualquiera de los métodos que se describen en la presente memoria descriptiva. El kit puede comprender, asimismo, una descripción de la selección de un individuo o tratamiento adecuado. Las instrucciones provistas en los kits de la invención normalmente son instrucciones escritas en una etiqueta o en el prospecto (por ejemplo, en una hoja de papel incluida dentro del kit), aunque también son aceptables las instrucciones que pueden leerse con una máquina (por ejemplo, instrucciones guardadas en un disco de almacenamiento magnético u óptico).

Por ejemplo, el kit comprende: a) una composición que comprende nanopartículas, las cuales comprenden paclitaxel y una albúmina (tal como la albúmina de suero humano), b) una cantidad efectiva del agente basado en platino y c) instrucciones para administrar la composición de nanopartículas y los agentes basados en platino para el tratamiento del NSCLC. Las nanopartículas y el agente basado en platino pueden estar presentes en recipientes separados o en un solo recipiente. Por ejemplo, el kit puede comprender una composición distinta o dos o más composiciones, donde una composición comprende nanopartículas y una composición comprende el agente basado en platino.

Los kits están en un empaque adecuado. Los empaques adecuados incluyen, aunque no de manera taxativa, viales, botellas, frascos, empaques flexibles (por ejemplo, bolsas Mylar o de plástico) y similares. Los kits pueden proveer, de manera adicional, componentes tales como tampones e información interpretativa. La presente solicitud de este modo también describe artículos de manufactura, que incluyen viales (tales como viales cerrados herméticamente), botellas, frascos, empaques flexibles y similares.

Las instrucciones referidas al uso de las composiciones de nanopartículas de paclitaxel y del agente basado en platino (por ejemplo, carboplatino), por lo general, incluyen información referida a la posología, esquema posológico y vía de administración para el tratamiento que se pretende administrar. En ciertos casos, las instrucciones indican que debe administrarse una dosis de entre aproximadamente 50 y alrededor de 125 mg/m² de la composición de nanopartículas de paclitaxel y una dosis de entre aproximadamente AUC = 2 y alrededor de AUC = 6 de agente basado en platino (por ejemplo, carboplatino). En ciertos casos, las instrucciones indican que se debe usar una dosis de entre aproximadamente 50 y alrededor de 125 mg/m² de la composición de nanopartículas de paclitaxel, administrada una vez por semana, y una dosis de entre aproximadamente AUC = 2 y alrededor de AUC = 6 de agente basado en platino (por ejemplo, carboplatino), administrada una vez cada tres semanas, para el tratamiento que se pretende implementar. En ciertos casos, las instrucciones indican que se debe usar una dosis de aproximadamente 100 mg/m² de la composición de nanopartículas de paclitaxel, una vez por semana, y una dosis de aproximadamente AUC = 6 de agente basado en platino (por ejemplo, carboplatino), administrada una vez cada tres semanas, para el tratamiento que se pretende implementar. En ciertos casos, las instrucciones indican que se debe usar una dosis de aproximadamente 75 mg/m² de la composición de nanopartículas de paclitaxel, administrada una vez por semana, y una dosis de AUC = 4,5 de agente basado en platino (por ejemplo, carboplatino), administrada una vez cada tres semanas para el tratamiento que se pretende implementar. En ciertos casos, las instrucciones indican que se debe usar una dosis de aproximadamente 50 mg/m² de la composición de nanopartículas de paclitaxel, una vez por semana, y una dosis de aproximadamente AUC = 3 de agente basado en platino (por ejemplo, carboplatino) administrada una vez cada tres semanas, para el tratamiento que se pretende implementar. En ciertos casos, las instrucciones indican una dosis de entre aproximadamente 20 mg/m² y alrededor de 60 mg/m² (por ejemplo, 40 mg/m²) de la composición de nanopartículas de paclitaxel, administrada una vez por semana, una dosis de entre aproximadamente AUC = 2 y AUC = 6 (por ejemplo, AUC = 2) de agente basado en platino (por ejemplo, carboplatino), administrada una vez por semana, y una dosis de entre aproximadamente 25 y alrededor de 40 (por ejemplo, aproximadamente 33) fracciones de radiación torácica por técnicas conformales en 3D o bien, moduladas por la intensidad de manera concurrente. En ciertos casos, las instrucciones indican que la composición de nanopartículas de paclitaxel y/o el agente basado en platino (por ejemplo, carboplatino) se administra por vía intravenosa. En ciertos casos, las instrucciones indican que la composición de nanopartículas de paclitaxel y el agente basado en platino (por ejemplo, carboplatino) se administran por vía intravenosa. En ciertos casos, las instrucciones indican que el agente basado en platino es carboplatino.

En ciertos casos, el kit provee una etiqueta que denota (es decir, que indica) que la composición de nanopartículas de paclitaxel y el agente basado en platino están indicados para tratar individuos que tienen una o más de las características del NSCLC seleccionadas del grupo que consiste en lo siguiente: (i) carcinoma de células escamosas, (ii) niveles diferenciales de caveolina-1 (CAV1), (iii) niveles diferenciales SPARC, (iv) niveles diferenciales de marcadores de hipoxia, (v) niveles diferenciales de acidez del tumor, (vi) niveles diferenciales de gp60, (vii) niveles diferenciales de timidilato sintasa (TS), (viii) niveles diferenciales de proteína asociada con la cinasa de fase S (Skp2), (ix) pérdida diferencial de heterocigocidad (LOH) del polimorfismo de nucleótido único (SNP), (x) mutaciones Kras diferenciales, (xi) metilación diferencial de la región promotora de genes relacionados con el tumor y (xii) captación de la albúmina diferencial.

Los recipientes pueden ser dosis unitarias, empaques a granel (por ejemplo, empaques de múltiples dosis) o dosis subunitarias. Por ejemplo, se pueden preparar kits que contengan las dosis suficientes de paclitaxel como las que se describen en la presente memoria descriptiva, a fin de ofrecer un tratamiento eficaz para un individuo, durante un período prolongado, tales como cualquiera de los siguientes: una semana, 8 días, 9 días, 10 días, 11 días, 12 días, 13 días, 2 semanas, 3 semanas, 4 semanas, 6 semanas, 8 semanas, 3 meses, 4 meses, 5 meses, 7 meses, 8 meses, 9 meses o más.

Los kits también pueden incluir múltiples dosis unitarias de paclitaxel y composiciones farmacéuticas e instrucciones de uso y envasados en cantidades suficientes para su almacenamiento y utilización en farmacias, por ejemplo, farmacias de hospitales y farmacias magistrales.

También se describen medicamentos, composiciones y formas farmacéuticas de dosis unitarias de utilidad para los métodos que se describen en la presente memoria descriptiva. De este modo, se describe un medicamento (o una composición o una forma farmacéutica de dosis unitaria) para emplear en el tratamiento de NSCLC de manera conjunta con el agente basado en platino, que comprende nanopartículas que comprenden paclitaxel y una albúmina (tal como la albúmina de suero humano). Además, se describe un medicamento (o una composición o una forma farmacéutica de dosis unitaria) para utilizar en el tratamiento de NSCLC, que comprende nanopartículas que comprenden paclitaxel y una albúmina (tal como la albúmina de suero humano) y el agente basado en platino.

Descripción ejemplar

1. Un método destinado al tratamiento del cáncer de pulmón no microcítico (NSCLC) en un individuo que lo necesita, que comprende administrarle al individuo: a) una cantidad efectiva de una composición que comprende nanopartículas, las cuales comprenden paclitaxel y una albúmina, y b) una cantidad efectiva de un agente basado en platino, donde el NSCLC es un carcinoma de células escamosas.

2. Un método destinado al tratamiento del NSCLC en un individuo, que comprende administrarle al individuo: a) una cantidad efectiva de una composición que comprende nanopartículas, las cuales comprenden paclitaxel y una albúmina, y b) una cantidad efectiva de un agente basado en platino, donde el tratamiento se basa en que el NSCLC tenga una o más de las características seleccionadas del grupo que consiste en lo siguiente: (i) carcinoma de células escamosas, (ii) niveles diferenciales de caveolina-1 (CAV1), (iii) niveles diferenciales de SPARC, (iv) niveles diferenciales de marcadores de hipoxia, (v) niveles diferenciales de acidez del tumor, (vi) niveles diferenciales de gp60, (vii) niveles diferenciales de timidilato sintasa (TS), (viii) niveles diferenciales de proteína asociada con la cinasa de fase S (Skp2), (ix) pérdida diferencial de heterocigocidad (LOH) del polimorfismo de nucleótido único (SNP), (x) mutaciones Kras diferenciales, (xi) metilación diferencial de la región promotora de genes relacionados con el tumor y (xii) captación de la albúmina diferencial.

3. Un método destinado al tratamiento del NSCLC en un individuo, siempre y cuando se haya determinado que el NSCLC tiene una o más características seleccionadas del grupo que consiste en lo siguiente: (a) carcinoma de células escamosas, (b) niveles diferenciales de caveolina-1 (CAV1), (c) niveles diferenciales de SPARC, (d) niveles diferenciales de marcadores de hipoxia, (e) niveles diferenciales de acidez del tumor, (f) niveles diferenciales de gp60, (g) niveles diferenciales de timidilato sintasa (TS), (h) niveles diferenciales de proteína asociada con la cinasa de fase S (Skp2), (i) pérdida diferencial de heterocigocidad (LOH) del polimorfismo de nucleótido único (SNP), (j) mutaciones Kras diferenciales, (k) metilación diferencial de la región promotora de genes relacionados con el tumor, y (l) captación de la albúmina diferencial, donde el tratamiento comprende administrarle al individuo: i) una cantidad efectiva de una composición que comprende nanopartículas, las cuales comprenden paclitaxel y una albúmina, y ii) una cantidad efectiva de un agente basado en platino.

4. Un método destinado al tratamiento del NSCLC, que comprende: (a) seleccionar a un individuo que tiene NSCLC, donde el NSCLC tiene una o más características seleccionadas del grupo que consiste en lo siguiente: (i) carcinoma de células escamosas, (ii) niveles diferenciales de caveolina-1 (CAV1), (iii) niveles diferenciales de SPARC, (iv) niveles diferenciales de marcadores de hipoxia, (v) niveles diferenciales de acidez del tumor, (vi) niveles diferenciales de gp60, (vii) niveles diferenciales de timidilato sintasa (TS), (viii) niveles diferenciales de proteína asociada con la cinasa de fase S (Skp2), (ix) pérdida diferencial de heterocigocidad (LOH) del polimorfismo de nucleótido único (SNP), (x) mutaciones Kras diferenciales, (xi) metilación diferencial de la región promotora de genes relacionados con el tumor y (xii) captación de la albúmina diferencial; y (b) administrarle al individuo seleccionado de este modo: i) una cantidad efectiva de una composición que comprende nanopartículas, las cuales comprenden

paclitaxel y una albúmina, y ii) una cantidad efectiva de un agente basado en platino.

5. Un método para evaluar si un individuo con NSCLC responderá al tratamiento que comprende evaluar una o más características del NSCLC seleccionadas del grupo que consiste en lo siguiente: (a) carcinoma de células escamosas, (b) niveles diferenciales de caveolina-1 (CAV1), (c) niveles diferenciales de SPARC, (d) niveles diferenciales de marcadores de hipoxia, (e) niveles diferenciales de acidez del tumor, (f) niveles diferenciales de gp60, (g) niveles diferenciales de timidilato sintasa (TS), (h) niveles diferenciales de proteína asociada con la cinasa de fase S (Skp2), (i) pérdida diferencial de heterocigocidad (LOH) del polimorfismo de nucleótido único (SNP), (j) mutaciones Kras diferenciales, (k) metilación diferencial de la región promotora de genes relacionados con el tumor, y (l) captación de la albúmina diferencial, donde una o más de las características del NSCLC indica que el individuo responderá al tratamiento y el tratamiento comprende i) una cantidad efectiva de una composición que comprende nanopartículas, las cuales comprenden paclitaxel y una albúmina, y ii) una cantidad efectiva de un agente basado en platino.
6. Un método para identificar a un individuo con NSCLC con probabilidad de respuesta al tratamiento, que comprende a) una composición que comprende nanopartículas, las cuales comprenden paclitaxel y una albúmina, y b) un agente basado en platino, que comprende: (A) evaluar una o más características del NSCLC seleccionadas del grupo que consiste en lo siguiente: (i) carcinoma de células escamosas, (ii) niveles diferenciales de caveolina-1 (CAV1), (iii) niveles diferenciales de SPARC, (iv) niveles diferenciales de marcadores de hipoxia, (v) niveles diferenciales de acidez del tumor, (vi) niveles diferenciales de gp60, (vii) niveles diferenciales de timidilato sintasa (TS), (viii) niveles diferenciales de proteína asociada con la cinasa de fase S (Skp2), (ix) pérdida diferencial de heterocigocidad (LOH) del polimorfismo de nucleótido único (SNP), (x) mutaciones Kras diferenciales, (xi) metilación diferencial de la región promotora de genes relacionados con el tumor y (xii) captación de la albúmina diferencial; y (B) identificar al individuo que tiene una o más de las características del NSCLC seleccionadas del grupo que consiste en lo siguiente: (i) carcinoma de células escamosas, (ii) niveles diferenciales de caveolina-1 (CAV1), (iii) niveles diferenciales de SPARC, (iv) niveles diferenciales de marcadores de hipoxia, (v) niveles diferenciales de acidez del tumor, (vi) niveles diferenciales de gp60, (vii) niveles diferenciales de timidilato sintasa (TS), (viii) niveles diferenciales de proteína asociada con la cinasa de fase S (Skp2), (ix) pérdida diferencial de heterocigocidad (LOH) del polimorfismo de nucleótido único (SNP), (x) mutaciones Kras diferenciales, (xi) metilación diferencial de la región promotora de genes relacionados con el tumor y (xii) captación de la albúmina diferencial.
7. Un método para comercializar una terapia combinada, que comprende: a) una composición que comprende nanopartículas, las cuales comprenden paclitaxel y una albúmina, y b) un agente basado en platino para usar en una subpoblación de individuos con NSCLC, donde los métodos comprenden informar a un público objetivo acerca del uso de la terapia combinada para tratar a la subpoblación de individuos caracterizada por los individuos de dicha subpoblación que tienen una o más de las características del NSCLC seleccionadas del grupo que consiste en lo siguiente: (i) carcinoma de células escamosas, (ii) niveles diferenciales de caveolina-1 (CAV1), (iii) niveles diferenciales de SPARC, (iv) niveles diferenciales de marcadores de hipoxia, (v) niveles diferenciales de acidez del tumor, (vi) niveles diferenciales de gp60, (vii) niveles diferenciales de timidilato sintasa (TS), (viii) niveles diferenciales de proteína asociada con la cinasa de fase S (Skp2), (ix) pérdida diferencial de heterocigocidad (LOH) del polimorfismo de nucleótido único (SNP), (x) mutaciones Kras diferenciales, (xi) metilación diferencial de la región promotora de genes relacionados con el tumor y (xii) captación de la albúmina diferencial.
8. El método según una cualquiera de las realizaciones 2-7, donde los niveles diferenciales de hipoxia son niveles diferenciales de anhidrasa-9 carbónica (CA-9) o niveles diferenciales de LDH (por ejemplo, LDH-5).
9. El método según una cualquiera de las realizaciones 2-7, donde los niveles diferenciales de acidez del tumor son niveles diferenciales de HIF-1 α , niveles diferenciales de HIF-2 α o niveles diferenciales de gen 1 expresado en los condrocitos embrionarios diferenciados (DEC-1).
10. El método según una cualquiera de las realizaciones 1-9, donde la cantidad efectiva de la composición que comprende nanopartículas, las cuales comprenden paclitaxel y albúmina, varía entre aproximadamente 50 mg/m² y alrededor de 125 mg/m².
11. El método de realización 10, en el que la cantidad efectiva de la composición que comprende nanopartículas, las cuales comprenden paclitaxel y albúmina, es de aproximadamente 50 mg/m², aproximadamente 75 mg/m² o aproximadamente 100 mg/m².
12. El método según una cualquiera de las realizaciones 1-11, donde la composición que comprende nanopartículas, las cuales comprenden paclitaxel y albúmina, se administra una vez por semana.
13. El método según una cualquiera de las realizaciones 1-11, donde la cantidad efectiva del agente basado en platino varía entre aproximadamente AUC = 2 y alrededor de AUC = 6.
14. El método según la realización 13, donde la cantidad efectiva del agente basado en platino es de AUC = 3, AUC = 4,5 o AUC = 6.

15. El método según una cualquiera de las realizaciones 1-14, donde el agente basado en platino se administra una vez cada tres semanas.
- 5 16. Un método destinado al tratamiento del NSCLC en un individuo que lo necesita, que comprende administrarle al individuo: (a) una cantidad efectiva de una composición que comprende nanopartículas, las cuales comprenden paclitaxel y albúmina; y (b) una cantidad efectiva de agente basado en platino, donde la cantidad efectiva de la composición que comprende nanopartículas, las cuales comprenden paclitaxel y albúmina, es de 100 mg/m², administrada una vez por semana, y la cantidad efectiva del agente basado en platino es de AUC = 6, administrada una vez cada tres semanas.
- 10 17. Un método destinado al tratamiento del NSCLC en un individuo que lo necesita, que comprende administrarle al individuo: a) una cantidad efectiva de una composición que comprende nanopartículas, las cuales comprenden paclitaxel y una albúmina; b) una cantidad efectiva de un agente basado en platino, y c) radiación torácica, donde la cantidad efectiva de la composición que comprende nanopartículas, las cuales comprenden paclitaxel y albúmina, es de 40 mg/m² o 60 mg/m², administrada una vez por semana, la cantidad efectiva de un agente basado en platino es de AUC = 2 administrada una vez por semana, y la radiación torácica es de 33 fracciones por técnicas conformales en 3D o bien, moduladas por la intensidad de manera concurrente.
- 15 18. El método según una cualquiera de las realizaciones 1-17, donde el paclitaxel presente en las nanopartículas está recubierto con albúmina.
19. El método según una cualquiera de las realizaciones 1-18, donde las nanopartículas presentes en la composición tienen un diámetro promedio no mayor que aproximadamente 200 nm.
- 20 20. El método de realizaciones 19, donde las nanopartículas presentes en la composición tienen un diámetro promedio de menos que aproximadamente 200 nm.
21. El método según una cualquiera de las realizaciones 1-20, donde el NSCLC es un NSCLC de estadio precoz, NSCLC no metastásico, NSCLC primario, NSCLC avanzado, NSCLC localmente avanzado, NSCLC metastásico, NSCLC en remisión, NSCLC recurrente, NSCLC en un cuadro adyuvante o NSCLC en un cuadro neoadyuvante.
- 25 22. El método según una cualquiera de las realizaciones 1-21, donde el NSCLC es NSCLC oculto, NSCLC en estadio 0, NSCLC en estadio I, NSCLC en estadio II, NSCLC en estadio IIIA, NSCLC en estadio IIIB o NSCLC en estadio IV.
23. El método de realización 22, donde el NSCLC es NSCLC en estadio IIIB o NSCLC en estadio IV.
24. El método según una cualquiera de las realizaciones 1-23, donde el método es una terapia de primera línea.
- 30 25. El método según una cualquiera de las realizaciones 1-24, donde la composición que comprende nanopartículas, las cuales comprenden paclitaxel y albúmina, y el agente basado en platino se administra por vía parenteral.
26. El método de realización 25, donde la composición que comprende nanopartículas, las cuales comprenden paclitaxel y albúmina, y agente basado en platino se administra por vía intravenosa.
- 35 27. El método según una cualquiera de las realizaciones 1-26, donde la composición que comprende nanopartículas, las cuales comprenden paclitaxel y albúmina, se administra sin ninguna medicación esteroidea previa y/o sin profilaxis con el G-CSF.
28. El método según una cualquiera de las realizaciones 1-27, donde la composición que comprende nanopartículas, las cuales comprenden paclitaxel y albúmina, se administra durante 30 minutos.
29. El método según una cualquiera de las realizaciones 1-28, donde el agente basado en platino es carboplatino.
- 40 30. El método según una cualquiera de las realizaciones 1-29, donde el individuo es un ser humano.

La invención se describirá ahora de manera más detallada, con referencia a los siguientes ejemplos no limitativos. Los siguientes ejemplos ilustran la invención más profundamente, aunque por supuesto, esto no debe interpretarse de ningún modo como limitativo de su alcance.

Ejemplos

- 45 Ejemplo 1. Ensayo aleatorizado, de fase III de *Nab*-paclitaxel y Carboplatino®, en comparación con Taxol® y Carboplatino®, como terapia de primera línea en pacientes con cáncer de pulmón no microcítico (NSCLC) avanzado
- El estudio clínico comparaba la respuesta de la enfermedad (utilizando las pautas de los RECIST [*Response Evaluation Criteria in Solid Tumors*, Criterios de evaluación de la respuesta en los tumores sólidos] al *Nab*-paclitaxel más carboplatino (AUC = 6) frente a Taxol® y carboplatino (AUC = 6), como terapia de primera línea, en pacientes
- 50 con NSCLC avanzado. El estudio clínico también comparaba la frecuencia de los grados de toxicidades usando los

CTCAE [*Common Terminology Criteria for Adverse Events*, Criterios comunes de terminología para los eventos adversos], la supervivencia sin avance (PFS, *progression free survival*); la supervivencia del paciente; la duración de la respuesta en los pacientes respondedores; los parámetros farmacocinéticos evaluados y la proteína secretada ácida y rica en cisteína (SPARC, *Secreted Protein Acidic and Rich in Cysteine*) y otros biomarcadores moleculares en el tejido del tumor y en la sangre periférica y determinar su posible correlación con los desenlaces de eficacia.

Diseño de tratamiento

Este fue un estudio controlado, aleatorizado, multicéntrico de fase III, diseñado para evaluar la seguridad/tolerabilidad y efecto antitumoral de la terapia combinada de *Nab*-paclitaxel/carboplatino administrada por vía intravenosa, en comparación con la terapia combinada de Taxol/carboplatino como terapia de primera línea en pacientes con NSCLC. Los pacientes fueron aleatorizados a una de las dos ramas de tratamiento.

Las evaluaciones de la visita inicial se llevaron a cabo para todos los pacientes, a fin de determinar la admisibilidad para el estudio. Estas evaluaciones se completaron en el transcurso de los 28 días de efectuada la aleatorización

En la visita inicial, se llevaron a cabo las siguientes evaluaciones clínicas, que incluían: a) historia clínica (incluso información específica referida a cualquier terapia previa y anomalía cardíaca); b) se efectuó una prueba de embarazo β -hCG sérica (solo para mujeres potencialmente fértiles) para determinar la admisibilidad de las pacientes dentro de las 72 horas de la primera administración del fármaco del estudio; c) ECG de 12 derivaciones; d) toma de muestras de sangre para la evaluación de biomarcadores moleculares; e) tomografía computarizada de tórax, hígado y abdomen y cualquier otro estudio requerido para la captura de imágenes del tumor; f) se realizó un centellograma en la visita inicial para todo paciente con síntomas clínicos de posibles metástasis óseas; g) tomografía computarizada de cabeza o RMN cerebral (si hubiera síntomas de metástasis cerebrales); h) estatura, peso y cálculo del BSA (*Body Surface Area*, área de superficie corporal); i) examen físico y escala del estado de desempeño ECOG (Zubrod); j) evaluación de la medicación concomitante (se registraron solo las medicaciones tomadas dentro de los 30 días antes de la visita inicial); k) evaluación de la neuropatía periférica (evaluaciones del médico y del paciente); l) signos vitales; m) CBC, diferencial, y recuentos de plaquetas; y n) panel de química clínica (que mínimamente incluía a las transaminasas séricas, bilirrubina, fosfatasas alcalinas, glucosa, BUN y creatinina). Se usó la misma modalidad de estudios por imágenes en la visita inicial y durante todo el estudio. La preparación de imágenes para la tomografía computarizada siguió las especificaciones provistas en las pautas de los RECIST.

Evaluaciones de la fase de tratamiento: los pacientes volvieron dentro de los 7 días de la aleatorización para comenzar con la dosis del fármaco del estudio correspondiente al ciclo 1. Las visitas en las que no se hicieron evaluaciones de la respuesta tuvieron lugar dentro de los ± 2 días de la fecha de la visita planeada. Las evaluaciones de la respuesta se llevaron a cabo cada 6 semanas, en ningún momento durante la sexta semana. Si se pasaba por alto una dosis debido a la toxicidad durante un ciclo, esa dosis no se compensaba y debía registrarse como dosis faltante.

Las siguientes evaluaciones se efectuaron antes de la dosis o el día 1 de cada ciclo, lo cual incluía: a) examen físico (el día 1 de cada ciclo o dentro de 1 semana antes del día 1 de cada ciclo) y escala del estado de desempeño ECOG; b) toma de muestras de sangre para evaluación de biomarcadores moleculares (día 1 de los ciclos 3, 5, 7, etc.); c) peso; d) evaluación de las medicaciones concomitantes; e) evaluación de la neuropatía periférica (el día 1 de cada ciclo o dentro de 1 semana previa al día 1 de cada ciclo); f) signos vitales; g) evaluación de acontecimientos adversos (cada dosis); h) CBC, diferencial, y recuentos de plaquetas; y i) panel de química clínica (que incluía mínimamente transaminasas séricas, bilirrubina, fosfatasas alcalinas, glucosa, BUN, y creatinina).

Se realizaron las siguientes evaluaciones una vez por semana (días 8 y 15) durante cada ciclo, entre ellas: a) evaluación de las medicaciones concomitantes; b) evaluación de acontecimientos adversos; y c) CBC, diferencial y recuento de plaquetas. Tomografías computarizadas de tórax, hígado y abdomen y cualquier otro estudio requerido para captar imágenes del tumor cada 6 semanas mientras el paciente estaba bajo tratamiento.

Evaluaciones del fin del estudio: se llevó a cabo una evaluación del fin del estudio cuando se completó el tratamiento por cualquier causa. Se hicieron evaluaciones clínicas y de laboratorio para evaluar los acontecimientos adversos en el momento de terminar el tratamiento. Los pacientes que no habían desarrollado una enfermedad progresiva antes de dejar el tratamiento se sometieron a estudios por imágenes del tumor cada 6 semanas hasta que se documentase el avance del tumor.

Las evaluaciones del fin del tratamiento incluían las siguientes: a) examen físico y escala del estado de desempeño ECOG; b) tomografía computarizada de tórax, hígado y abdomen y cualquier otro estudio requerido para captar imágenes del tumor (solo si se requería según el esquema de estudios por imágenes definidos en el estudio); c) peso; d) evaluación de las medicaciones concomitantes; e) evaluación de la neuropatía periférica; f) signos vitales; g) evaluación de acontecimientos adversos; h) CBC, diferencial, y recuentos de plaquetas; y i) panel de química clínica (que incluía mínimamente transaminasas séricas, bilirrubina, fosfatasas alcalinas, glucosa, BUN, creatinina).

Evaluaciones de seguimiento de los acontecimientos adversos (AE): se registró todo AE o acontecimiento adverso serio (SAE) cuyo inicio hubiera tenido lugar entre la primera dosis del fármaco del estudio y los 30 días posteriores a

la última dosis del fármaco del estudio o EOS [*end of study*, fin del estudio] (lo que ocurriera después). El seguimiento de AE se llevó a cabo de la siguiente manera: a) los AE no serios, distintos de neuropatía, fueron seguidos durante los 30 días posteriores a la última dosis del fármaco del estudio del paciente; b) la neuropatía se siguió hasta lograr la mejora a grado 1, hasta que hubieran transcurrido al menos 3 meses sin que hubiera mejoría o empeoramiento o hasta que el paciente iniciara cualquier otra terapia oncológica durante el seguimiento; y c) todos los SAE (sin importar su relación con el fármaco del estudio) fueron seguidos hasta su resolución.

Las evaluaciones de seguimiento incluían los estudios necesarios para documentar la resolución o persistencia de cualquier AE no resuelto y comprendieron, por ejemplo: a) examen físico y escala del estado de desempeño ECOG; b) tomografía computarizada de tórax, hígado y abdomen y cualquier otro estudio requerido para captar imágenes del tumor; c) peso; d) evaluación de las medicaciones concomitantes; e) evaluación de la neuropatía periférica; f) signos vitales; g) evaluación de eventos AE y h) CBC, diferencial, recuento de plaquetas, y panel de química clínica.

Seguimiento posterior al estudio para la supervivencia de los pacientes: se siguió evaluando el estado de los pacientes después del estudio, por vía telefónica todos los meses, durante 6 meses, y luego cada 3 meses durante 12 meses (un seguimiento total de 18 meses), para obtener los datos de supervivencia posteriores al estudio.

Retiro: los pacientes se retiraban de este estudio de producirse cualquiera de los siguientes hechos: a) enfermedad progresiva; b) un desarrollo inaceptable de la toxicidad, a criterio del investigador; c) si el paciente se rehusaba a continuar con la terapia; d) si, luego de la reducción de la segunda dosis, se producía una recurrencia de grado 4 de la neutropenia o cualquier otra toxicidad hematológica que fuera de grado 3 o 4 o cualquier AE no mielosupresivo de grado 3 o 4, salvo que, a discreción del investigador, hubiera evidencias de un beneficio continuo para el paciente que tuviera un peso mayor que el riesgo de toxicidad recurrente; d) inicio de otra terapia oncológica; o e) a criterio del investigador, dejar el estudio era lo más conveniente para el paciente.

En la tabla 1 se brinda una reseña del protocolo del estudio.

Tabla 1. Cronología y cronograma de acontecimientos

Evaluación	Visita inicial	Ciclo 1, 3, 5, etc.			Ciclo 2, 4, 6, etc.			Cada 6 semanas	EOS ^A	Seg. AE ^B	Avance/Superv. posestudio
		Día 1	Día 8	Día 15	Día 1	Día 8	Día 15				
Consentimiento informado	X	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Historia clínica	X	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
β-hCGC sérica	X	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Electrocardiograma (ECG) ^D	X	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Consentimiento para usar biopsia de tumor diagnóstica para el análisis de SPARC	X	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Toma de muestras de sangre para evaluación de otros biomarcadores moleculares ^E	X	X	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Muestreo para PK (Rama A)	-	X	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Tomografía de Tórax/Hígado/ Abdomen ^F y cualquier otro estudio requerido para captar imágenes del tumor	X	-	-	-	-	-	-	X ^G	X ^H	-	X
Tomografía de cabeza o RMN cerebral ^I	X	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Centellograma ^J	X	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Cálculo del BSA y Estatura ^K	X	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

Evaluación	Visita inicial	Ciclo 1, 3, 5, etc.			Ciclo 2, 4, 6, etc.			Cada 6 semanas	EOS ^A	Seg. AE ^B	Avance/Superv. posestudio
		Día 1	Día 8	Día 15	Día 1	Día 8	Día 15				
Peso	X	X	-	-	X	-	-	-	X	X	-
Examen físico ^L ; estado ECOG	X	X	-	-	X	-	-	-	X	X	-
Evaluación de la medicación concomitante	X	X	X	X	X	X	X	-	X	X	-
Evaluación de la neuropatía periférica ^M	X	X	-	-	X	-	-	-	X	X	-
Signos vitales	X	X	-	-	X	-	-	-	X	X	-
Evaluación de acontecimientos adversos	-	X	X	X	X	X	X	-	X	X	-
CBC, Diferencial, recuento de plaquetas	X	X	X	X	X	X	X	-	X	X	-
Panel de química clínica	X	X	-	-	X	-	-	-	X	X	-
Seguimiento del avance/supervivencia ^N	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	X

A EOS = *End de Study* [fin del estudio]. Cuando el paciente terminaba el estudio, se llevaban a cabo las pruebas indicadas. Los estudios para determinar la respuesta tumoral se repetían solo si se requería según el esquema de estudios por imágenes definidos en el estudio.

- 5 **B** La presentación de reportes de AE/SAE continuó hasta 30 días después de que el paciente suspendiera el fármaco del estudio o hasta el EOS, lo que sucediera después. Todo AE/SAE que comenzara durante este período se sometía a seguimiento. Si no había AE o SAE en curso en la visita de EOS, el seguimiento tenía lugar mediante una llamada telefónica al paciente, una vez por semana, hasta transcurridos 30 días desde la última dosis de tratamiento.
- 10 **C** Se requería la prueba de embarazo para mujeres potencialmente fértiles solamente. Se llevaba a cabo la prueba de embarazo de β -hCG en suero para evaluar la admisibilidad del paciente dentro de las 72 horas de la primera administración del fármaco del estudio.
- D** Se realizaba un ECG en la visita inicial y en cualquier otro estadio del ciclo, según el investigador lo determinara como clínicamente significativo.
- 15 **E** Se obtuvieron las muestras para los biomarcadores moleculares en el lapso de las 2 semanas antes de la primera administración del fármaco del estudio (incluso el día 1 del ciclo 1, previo a la administración de la quimioterapia del estudio). Todas las muestras posteriores se recogieron el día 1 de los ciclos de número impar (ciclos 3, 5, 7, etc.), antes de la administración del fármaco del estudio.
- 20 **F** A todos los pacientes se les documentaba radiográficamente el o los tumores mensurables según los criterios RECIST: se realizaban tomografías computarizadas de tórax, abdomen e hígado en la visita inicial, cada 6 semanas (en ningún momento durante la sexta semana) mientras el paciente estaba bajo tratamiento, y en el EOS (solo si se requería según el esquema de estudios por imágenes definidos en el estudio). El método de evaluación seleccionado en la visita inicial para seguir los tumores debía permanecer congruente durante todo el estudio.
- 25 **G** Se realizaron estudios por imágenes para evaluar la respuesta cada 6 semanas mientras el paciente estaba bajo tratamiento.
- H** También se llevaban a cabo estudios de reestadificación en la visita de EOS solo si se requería según el esquema de estudios por imágenes definidos en el estudio, salvo que hubiera otra evidencia clínica manifiesta de avance.
- I** Se llevaba a cabo una tomografía computarizada de la cabeza o RMN cerebral si existían síntomas de metástasis cerebral.
- 30 **J** Se realizaba un centellograma nuclear en la visita inicial para todo paciente con síntomas clínicos de posibles metástasis óseas. Todas las áreas identificadas en el centellograma como posibles metástasis, que no eran concluyentes, requerían que se hicieran radiografías comunes para verificar si ciertamente se trataba de metástasis. Estos estudios radiográficos de confirmación solo se llevaban a cabo en la visita inicial y no requerían repetición en

centellogramas posteriores. Los centellogramas se repetían cada 12 semanas y en el momento de documentar inicialmente una respuesta objetiva o de confirmarla inicialmente.

K El BSA se calculaba en la visita inicial y se recalculaba si el peso corporal se modificaba en más del 10 % desde la visita inicial.

5 **L** El día 1 de cada ciclo o dentro de 1 semana previa al día 1 de cada ciclo.

M El día 1 de cada ciclo o dentro de 1 semana previa al día 1 de cada ciclo. Según el protocolo el investigador informaba la ocurrencia de neuropatía periférica como AE o SAE.

10 **N** Los seguimientos posteriores al estudio daban cuenta de la supervivencia del paciente. Los seguimientos telefónicos se llevaban a cabo de manera mensual durante 6 meses y con posterioridad a ello, cada 3 meses durante 12 meses (por un total de 18 meses de seguimiento). Para los pacientes que no mostraban avance desde el comienzo del estudio, se llevaba a cabo seguimiento de la supervivencia sin avance cada 6 semanas, repitiendo los estudios que requerían la captura de imágenes del tumor. Los centellogramas se llevaban a cabo cada 12 semanas si se usaban para documentar lesiones no diana.

Criterios de inclusión/exclusión

15 Un paciente era admisible para la inclusión en este estudio solo si se satisfacía la totalidad de estos criterios: 1) NSCLC en estadio IIIB o IV histológica o citológicamente confirmado; 2) hombre o mujer no embarazada ni amamantando y de 18 años de edad inclusive o más (si una paciente era potencialmente fértil, según surgía de períodos menstruales regulares, debía obtener un resultado negativo en la prueba sérica de embarazo (β hCG) documentada dentro de las 72 horas de la primera administración del fármaco del estudio, y si era sexualmente
20 activa, la paciente debía estar de acuerdo en utilizar métodos anticonceptivos considerados adecuados y apropiados a criterio del investigador); 3) no tener otra neoplasia maligna activa actual; 4) enfermedad mensurable radiográficamente documentada (definida por la presencia de al menos una lesión mensurable radiográficamente documentada); 5) los pacientes no debían haber recibido ninguna quimioterapia anterior para el tratamiento de la enfermedad metastásica (se permitía la quimioterapia adyuvante, siempre que la quimioterapia citotóxica se hubiera
25 completado 12 meses antes de iniciar el estudio); 6) supervivencia prevista de > 12 semanas; 7) estado de desempeño según la ECOG 0 o 1; 8) el paciente debía tener los siguientes recuentos sanguíneos en la visita inicial: a) ANC [*absolute neutrophil count*, recuento absoluto de neutrófilos] $\geq 1,5 \times 10^9$ células/l; b) plaquetas $\geq 100 \times 10^9$ células/l; y c) Hgb ≥ 9 g/dl; y 9) el paciente tuvo los siguientes niveles de química sanguínea en la visita inicial: a) AST (SGOT), ALT (SGPT) $\leq 2,5$ x el intervalo del límite superior de lo normal (ULN) o $\leq 5,0$ x el ULN si hubiera metástasis hepáticas; b) bilirrubina total $\leq$ ULN, y c) creatinina $\leq 1,5$ mg/dl.

Un paciente no podía ser incluido en este estudio si se aplicaba cualquiera de los siguientes criterios: 1) evidencia de metástasis cerebrales activas, incluso compromiso leptomeníngeo (se permitía una evidencia previa de metástasis cerebrales solo si se habían tratado y eran estables, si estuvo sin terapia durante al menos 1 mes); 2) si la única evidencia de enfermedad no era mensurable; 3) el paciente tenía neuropatía periférica preexistente de
35 grado 2, 3 o 4 (según los CTCAE); 4) el paciente había recibido radioterapia en las últimas 4 semanas, excepto si solo se dirigía a una lesión no diana (se permitía la radiación previa a una lesión diana solo si había habido un manifiesto avance de la lesión una vez completada la radiación); 5) el paciente tenía una enfermedad concurrente clínicamente significativa; 6) el paciente había recibido tratamiento con cualquier fármaco en investigación dentro de las 4 semanas previas; 7) el paciente tenía antecedentes de alergia o hipersensibilidad a cualquiera de los fármacos del estudio; 8) el paciente tenía factores de riesgo médicos serios que comprometieran a cualquiera de los sistemas orgánicos principales, de modo que el investigador considerase que no fuera seguro que el paciente recibiera un fármaco en investigación experimental o 9) el paciente estaba inscrito en otro protocolo clínico o ensayo de investigación que implicase la administración de una terapia y/o dispositivos terapéuticos experimentales.

Dosis y administración

45 Los pacientes con NSCLC fueron aleatorizados a una de 2 ramas de tratamiento. En la rama de tratamiento A, se administraba *Nab*-paclitaxel/carboplatino y en la rama de tratamiento B se administraba Taxol/carboplatino. Había aproximadamente 525 pacientes con intención de tratar (ITT, *intent-to-treat*) por rama.

El *Nab*-paclitaxel o Taxol® se administraba en este estudio solo en combinación con carboplatino, es decir, con el fármaco del estudio no se administraban otros agentes quimioterapéuticos adicionales. Los pacientes no podían
50 participar en ningún otro protocolo clínico, ni ensayo de investigación que implicara la administración de terapia experimental y/o el uso de dispositivos de investigación con fines terapéuticos mientras estuviesen inscritos en este estudio.

Podían administrarse cuidados paliativos, tales como medicaciones antieméticas o analgésicos y eritropoyetina. Se permitía el tratamiento concurrente con bisfosfonatos. Se administraba G-CSF según las pautas que se describen en la presente memoria descriptiva.
55

Los pacientes podían continuar con el tratamiento ante la ausencia de enfermedad progresiva y toxicidad

inaceptable, siempre y cuando su médico tratante estimara que este abordaje era lo que más les convenía. En general, asumiendo una tolerabilidad adecuada del régimen, se recomendaba que los pacientes recibieran al menos 6 ciclos de tratamiento que permitiera la evaluación apropiada del régimen de tratamiento. Los pacientes que suspendían el tratamiento antes de desarrollar la enfermedad progresiva, eran sometidos a seguimiento sin otros tratamientos hasta que se documentara la enfermedad progresiva o hasta que el médico tratante consideraba que hacía falta un tratamiento adicional.

Rama de tratamiento A (*Nab*-paclitaxel/carboplatino)

Durante la fase de tratamiento, los pacientes aleatorizados a esta rama recibían *Nab*-paclitaxel 100 mg/m² por vía intravenosa, una vez por semana (los días 1, 8 y 15 de cada ciclo), durante aproximadamente 30 minutos, sin ninguna medicación esteroidea previa y sin profilaxis con el G-CSF (salvo modificación, según se describe en la presente memoria descriptiva), seguido por carboplatino a razón de AUC = 6 el día 1 de cada ciclo, repetido cada 3 semanas. El carboplatino se infundía por vía intravenosa durante 30-60 minutos de la infusión de *Nab*-paclitaxel.

Se permitía un máximo de dos reducciones de dosis con respecto a la dosis original: a) primera reducción de la dosis: el *Nab*-paclitaxel se reducía a 75 mg/m² y el carboplatino hasta lograr un AUC de 4,5 (25 % de reducción) y b) segunda reducción de la dosis: el *Nab*-paclitaxel se reducía a 50 mg/m² y el carboplatino hasta lograr un AUC de 3,0 (50 % de reducción).

La dosis de *Nab*-paclitaxel no se administraba al comienzo del estudio ni el día 1 de un ciclo hasta que recuento absoluto de neutrófilos volviera a $\geq 1,5 \times 10^9$ células/l y el recuento de plaquetas volviera a $\geq 100 \times 10^9$ células/l. Para cada dosis semanal posterior de *Nab*-paclitaxel, los pacientes tenían un ANC $\geq 0,5 \times 10^9$ células/l y plaquetas $> 50 \times 10^9$ células/l. Si el ANC y las plaquetas no eran los adecuados para el tratamiento de esa semana, la dosis debía suspenderse y reanudarse la siguiente semana, siempre y cuando el ANC fuera $\geq 0,5 \times 10^9$ células/l y las plaquetas fueran $> 50 \times 10^9$ células/l. Se reducía la dosis posterior solo si los siguientes criterios se cumplían. El *Nab*-paclitaxel no se administraba si los parámetros de la función hepática estaban fuera del intervalo establecido para la inscripción en el estudio.

Rama de tratamiento B (Taxol®/carboplatino)

Durante la fase de tratamiento, los pacientes aleatorizados a esta rama recibían Taxol® 200 mg/m² por vía intravenosa, administrado en el lapso de 3 horas con medicación previa estándar, seguido por carboplatino a un AUC = 6, lo cual se repetía cada 3 semanas (ambos fármacos se administraban el día 1 de cada ciclo). El carboplatino se infundía IV durante 30-60 minutos.

Se permitía un máximo de 2 reducciones de dosis respecto de la dosis original: a) primera reducción de la dosis: se reducía el Taxol® a 150 mg/m² y el carboplatino hasta lograr un AUC de 4,5 (25 % de reducción) y b) segunda reducción de la dosis: se reducía el Taxol® 100 mg/m² y el carboplatino hasta lograr un AUC de 3,0 (50 % de reducción).

El Taxol® y carboplatino no se administraban al inicio de cada ciclo hasta que el recuento absoluto de neutrófilos volviera a $\geq 1,5 \times 10^9$ células/l y el recuento de plaquetas volviera a $> 100 \times 10^9$ células/l. Ninguno de los fármacos se administraba al comienzo de un ciclo si los parámetros de la función hepática estaban fuera del intervalo que se establecía para la inscripción en el estudio.

Nab-paclitaxel

Cada vial de 50 ml para un solo uso contenía 100 mg paclitaxel y albúmina humana (HA) como estabilizador. Cada vial de *Nab*-paclitaxel se reconstituía usando una jeringa estéril de 50 o 60 cc para inyectar 20 ml de una inyección de 0,9 % de cloruro de sodio o equivalente en cada vial, durante un período de no menos de 1 minuto (5 mg/ml de suspensión). Por lo general no hacía falta usar filtros en la línea; si se usaban, se excluían los filtros en la línea con tamaños de poro < 15 micrones (15 μ m).

Taxol

Remitirse al prospecto de Taxol® (la versión actual de la información de prescripción se provee en el manual del estudio) para obtener la descripción y formulación. Taxol® (paclitaxel) se diluía en una inyección de 0,9 % de cloruro de sodio, USP; una inyección de 5 % de dextrosa, USP; una inyección de 5 % de dextrosa y una inyección de 0,9 % de cloruro de sodio, USP; o una inyección de 5 % de dextrosa en solución de Ringer hasta lograr una concentración final de 0,3 a 1,2 mg/ml. Taxol® se administraba mediante un filtro en línea con una membrana microporosa no mayor que 0,22 micrones.

Carboplatino

El nombre químico del carboplatino es cis-diammin(ciclobutan-1,1-dicarboxilato-O,O')platino(II). El polvo de carboplatino liofilizado se reconstituía por infusión IV usando un diluyente y volumen apropiados, según las indicaciones del prospecto. La dosificación del carboplatino se basaba en la fórmula de Calvert: dosis de

carboplatino (mg) = (AUC objetivo) x (GFR [*glomerular filtration rate*, tasa de filtración glomerular] + 25). A los efectos de este protocolo, la GFR se considera equivalente a la depuración de la creatinina (calculada por el método de Cockcroft y Gault, 1976). Para calcular la dosis de carboplatino (mg totales, no mg/m²): mg de carboplatino = (6) x (CrCl + 25). Para pacientes obesos, definidos como los que tienen un Índice de masa muscular (BMI, *Body Mass Index*) > 30 kg/m², se usa el peso corporal magro en kilogramos de la fórmula anterior para calcular la depuración de la creatinina, en lugar del peso corporal real.

Modificaciones de las dosis (todas las ramas)

Reglas para la omisión de la dosis: omisión de la dosis del día 1: si no se administraba la dosis o se la pasaba por alto el día 1 del siguiente ciclo, se consideraba que el siguiente ciclo no comenzaba hasta el día en que realmente se administrase la primera dosis al paciente (es decir, D1-D8-D15, X-D1-D8-D15, etc.). Si la dosis del día 8 se pasaba por alto: el ciclo continuaba según el protocolo, con la omisión de administrar una dosis (es decir, D1-D8-D15, D1-X-D15, D1-D8-D15, etc.). La del día 15 se administraba según el calendario del ciclo calendar si los recuentos y químicas lo permitían. Dosis omitida el día 15: el ciclo continuaba según el protocolo, con la omisión de administrar una dosis (es decir, D1-D8-D15, D1-D8-X, D1-D8-D15, etc.). La del día 1 se administraba según el calendario del ciclo calendar si los recuentos y químicas lo permitían.

Toxicidad hematológica: los fármacos del estudio solo se administraban si la función hepática estaba dentro de los parámetros establecidos en los criterios de admisibilidad. Podría haber toxicidad hepática de los taxanos pero esto no era lo común. Por tanto, la disfunción hepática que se producía mientras el paciente estaba en el estudio instaba a una evaluación para determinar la causa, incluso la posibilidad de enfermedad metastásica progresiva y hepatotoxicidad por las medicaciones concurrentes. La siguiente tabla brinda las pautas para implementar reducciones de dosis y el tratamiento con factor de crecimiento para la toxicidad hematológica para ambas ramas del estudio:

Tabla 2. Uso de G-CSF y reducciones de la dosis para la toxicidad hematológica

Acontecimiento adverso	Ocurrencia	Acción a tomar
ANC < 500 células/mm ³ (recuento del nadir) con fiebre neutropénica > 38 °C O Demora del siguiente ciclo debido a una neutropenia persistente** (ANC < 1500 células/mm ³) O Neutropenia < 500 células/mm ³ por >1 semana	Primera ocurrencia	Se requirió una reducción de la dosis al siguiente nivel inferior para los ciclos posteriores una vez que el ANC fuera ≥ 1500 células/mm ³ .
	Segunda ocurrencia	Se requirió una reducción de la dosis al siguiente nivel inferior para los ciclos posteriores una vez que el ANC fuera ≥ 1500 células/mm ³ .
Trombocitopenia de grado 3 o grado 4	Primera ocurrencia	Se requirió una reducción de la dosis al siguiente nivel inferior; se demoró el comienzo del siguiente ciclo hasta que el recuento de plaquetas fue de 100.000 células/mm ³ .
	Segunda ocurrencia	Se suspendió el tratamiento

* Ver la escala NCI CTCAE para la definición de eventos de grado 3 y grado 4.

** Máximo de 7 días posteriores a la dosis programada del día 1 del siguiente ciclo.

Administración del factor estimulante de colonias: podían administrarse factores estimulantes de colonias según las pautas institucionales para el tratamiento de la fiebre neutropénica o las infecciones asociadas con la neutropenia.

Reacciones de hipersensibilidad: los síntomas menores, tales como rubores, reacciones cutáneas, disnea, hipotensión o taquicardia podían requerir la interrupción temporaria de la infusión. Sin embargo, las reacciones graves, tales como hipotensión que requiriese tratamiento, la disnea que requiriese broncodilatadores, el angioedema o la urticaria generalizada requerían una suspensión inmediata de la administración del fármaco del estudio y una terapia sintomática agresiva. Los pacientes que desarrollaran reacciones de hipersensibilidad severas a cualquiera de los fármacos del estudio no volvieron a exponerse al fármaco. El tratamiento con el fármaco remanente solo continuó.

Reducciones de dosis para la toxicidad no hematológica: la tabla 3 ofrece las pautas para las reducciones de dosis para toxicidad no hematológica.

Tabla 3. Reducciones de dosis para la toxicidad no hematológica

Acontecimiento adverso	Ocurrencia	Acción a tomar
Toxicidad cutánea de grado 2 o 3	Primera ocurrencia	El tratamiento se interrumpió hasta que la toxicidad mejoró a grado 0 o 1. Cuando se reinició el tratamiento, la dosis se redujo en un nivel.
	Segunda ocurrencia	
	Tercera ocurrencia	Se suspendió el tratamiento
Toxicidad cutánea de grado 4	Primera ocurrencia	Se suspendió el tratamiento
Mucositis o diarrea de grado 3	Primera ocurrencia	El tratamiento se interrumpió hasta que la toxicidad mejoró a grado 0 o 1. Cuando se reinició el tratamiento, la dosis se redujo en un nivel.
	Segunda ocurrencia	
	Tercera ocurrencia	Se suspendió el tratamiento
Mucositis o diarrea de grado 4	Primera ocurrencia	Se suspendió el tratamiento
Cualquier otra toxicidad no hematológica de grado 3 o 4, con exclusión de la alopecia	Primera ocurrencia	El tratamiento se interrumpió hasta que la toxicidad mejoró a grado 0, 1 o 2*. Cuando se reinició el tratamiento, la dosis se redujo en un nivel.
	Segunda ocurrencia	
	Tercera ocurrencia	Se suspendió el tratamiento

* Esta decisión dependía del tipo de toxicidad no hematológica observada y de cuál curso era el más sensato desde el punto de vista médico, a criterio del investigador médico.

5 Neuropatía periférica: el tratamiento se suspendía en pacientes que sufrían neuropatía periférica $\geq$ grado 3. El tratamiento podía reiniciarse al siguiente nivel de dosis menor (ver reducciones de dosis explicado más arriba) en los ciclos subsiguientes, después de que la neuropatía periférica mejorara a $\leq$ grado 1. El tiempo hasta la resolución a grado $\leq$ 1 era la duración del acontecimiento adverso usada para informar sobre el acontecimiento adverso acaecido.

10 Toxicidad cutánea: los pacientes que desarrollaban una toxicidad cutánea de grado 2 o 3 debían reducir la dosis en 1 nivel. Si el paciente seguía sufriendo estas reacciones, pese a la reducción de la dosis, el tratamiento se interrumpía. Los pacientes que desarrollaban toxicidad cutánea de grado 4 debían interrumpir el tratamiento.

Toxicidad gastrointestinal: si se producía mucositis o diarrea de grado 3, el fármaco del estudio se suspendía hasta la resolución a $\leq$ grado 1; luego se reiniciaba al siguiente nivel de dosis menor (ver Reducciones de dosis). Los pacientes que desarrollaban mucositis o diarrea de grado 4 debían interrumpir el tratamiento.

15 Otras toxicidades: si las toxicidades eran $\leq$ grado 2, la toxicidad se manejaba sintomáticamente, de ser posible, y el paciente volvía a ser tratado sin reducirle la dosis. Si las toxicidades eran $\geq$ grado 3, el tratamiento se suspendía hasta la resolución a grado 0, 1 o 2 o hasta la visita inicial si la visita inicial era mayor que el grado 1; luego se reiniciaba, si resultaba médicamente apropiado, al siguiente nivel de dosis inferior (ver Reducciones de dosis). La recurrencia de una toxicidad de grado 3 o 4 después de 2 reducciones de la dosis requería la interrupción del tratamiento.

20 Retrasos en las dosis: a los pacientes cuyo siguiente tratamiento fuera demorado $\geq$ 3 semanas por toxicidad persistente se les reducía la dosis en 1 nivel de dosis.

25 Interrupción del estudio: si un acontecimiento adverso que requería la reducción de la dosis ocurría después de que la dosis se había reducido dos veces, al paciente por lo general se le interrumpía el tratamiento salvo que, a discreción del investigador, hubiera evidencias de un beneficio continuo para el paciente que superase el riesgo de toxicidad recurrente.

Criterios de valoración de eficacia

30 El criterio de valoración de eficacia primario era el porcentaje de pacientes que lograban una respuesta objetiva completa o parcial confirmada, según la revisión radiológica enmascarada, usando las pautas de respuesta según RECIST. Los criterios de valoración de eficacia secundarios principales incluían: a) supervivencia sin avance (PFS); b) supervivencia del paciente; c) porcentaje de pacientes con enfermedad estable durante ≥ 16 semanas o respuesta completa o parcial confirmada (es decir, índice de control de la enfermedad); d) duración de la respuesta en los pacientes respondedores; y e) correlación de SPARC y otros biomarcadores moleculares con desenlaces de eficacia.

35 Los tumores fueron evaluados en el estudio con estudios por imágenes, cada 6 semanas durante la terapia (en ningún momento durante la sexta semana). Para los pacientes que no habían mostrado avance hacia el fin del tratamiento, se repetían las imágenes cada 6 semanas hasta que se documentaba el avance del tumor. Los análisis secundarios incluían la supervivencia sin avance, la duración de la respuesta en los pacientes respondedores, el

índice de control de la enfermedad y la supervivencia del paciente. La seguridad y tolerabilidad se monitorizaban mediante informes de acontecimientos adversos y acontecimiento adverso serios, anomalías de laboratorio e incidencia de pacientes que debían recurrir a modificaciones de la dosis, interrupciones de la dosis y/o interrupción prematura del fármaco del estudio. Los pacientes se consideraban respondedores si lograban una respuesta objetiva completa o parcial según las pautas de los RECIST. Los pacientes que interrumpían el estudio en forma precoz o que eran aleatorizados pero no recibían tratamiento no eran reemplazados.

Lesión mensurable y no mensurable

La definición de una lesión mensurable en la visita inicial dependía de factores técnicos de los estudios por imágenes que se usaban para evaluar al paciente. Las recomendaciones para los parámetros de las imágenes se basaban en las *Practice Guidelines and Technical Standards* [Pautas prácticas y normas técnicas] del American College of Radiology (ACR) [Colegio Estadounidense de Radiología]. La propuesta para modificar el tamaño de lesiones mensurables en la visita inicial a dos (2) veces el intervalo de reconstrucción de los estudios de la visita inicial/selección era congruente con la definición de RECIST para una lesión mensurable. Las lesiones que se podían medir con precisión en al menos una (1) dimensión con el diámetro más largo (LD, *longest diameter*) $\geq$ veinte (20) mm, con técnicas convencionales cuando se llevaban a cabo escaneos convencionales con un intervalo de reconstrucción de diez (10) mm o menos eran lesiones mensurables. Las lesiones que se podían medir con precisión en al menos una (1) dimensión, siendo su diámetro más largo (LD) igual a dos (2) veces el intervalo de reconstrucción (RI, *reconstruction interval*) de la tomografía computarizada en espiral [SIC]. El tamaño mínimo de una lesión mensurable era de diez (10) mm. La definición para enfermedad diana no cambiaba y se determinaba sobre la base del escaneo de la visita inicial.

Todas las demás lesiones que no cumplían los criterios antes descritos de enfermedad mensurable, así como otras realmente no mensurables, se consideraban no mensurables.

Respuesta de la lesión diana y no diana

Se evaluó la respuesta en cada punto temporal como una combinación de las respuestas diana y no diana así como también, la presencia de nuevas lesiones.

Se escogieron hasta un máximo de diez (10) lesiones diana, un máximo de cinco (5) por órgano, para realizar la medición durante el curso del estudio. La distribución de estas lesiones diana era representativa de la enfermedad general del sujeto. Las lesiones diana no se escogían de una zona previamente irradiada a menos que las lesiones de dichas áreas tuvieran un avance documentado. Las lesiones diana eran mensurables en la visita inicial. Para cualquier lesión diana en cualquier punto temporal, se tomaban las mediciones y se registraban unidimensionalmente. La dimensión más larga de cada lesión diana se midió y registró. La dimensión más larga de las lesiones diana se sumaba para obtener la suma de los diámetros más largos (SLD, *sum of the longest diameters*). La SLD de la visita inicial se usaba como valor de referencia para continuar la caracterización de la respuesta objetiva del tumor de las lesiones diana. Para considerar la enfermedad progresiva, el nadir de la SLD para las lesiones diana se usaba como referencia.

Para los casos en que no se hubiera identificado una lesión diana, la evaluación del tumor para determinar el avance se basaba en las evaluaciones de las lesiones no diana o en el desarrollo de nuevas lesiones. La respuesta (PR o CR) y la SD no se evaluaban en sujetos en los que no se hubieran identificado lesiones diana en la visita inicial.

Se aplicaron las siguientes convenciones al seleccionar las lesiones diana en pacientes que habían recibido radioterapia previa: a) la radiación previa axilar (es decir, antecedentes de radiación previa, lo cual comprende los términos "axila", "axilar" otros relacionados) no impidió la selección de lesión mensurables en la pared torácica o en el tórax como lesiones diana; b) la radiación previa mamaria (es decir, antecedentes de radiación previa, lo cual incluye el término "mama/seno") o en la pared torácica (es decir, antecedentes de radiación previa, lo cual incluye la expresión "pared torácica" o u otras frases relacionadas) impedía la selección de lesiones en la pared torácica como enfermedad diana para las lesiones en la pared torácica ipsilateral respecto del sitio de la radiación de la pared torácica; c) la radiación previa ósea (por ejemplo, en las vértebras, en las costillas, en la pelvis, en el fémur, etc.) no impidió la selección de lesiones mensurables en estructuras adyacentes, a menos que hubiera manifestos signos de lesión por radiación (por ejemplo, cicatrización); y d) la radiación previa del tejido blando (por ejemplo, radiación supraclavicular, radiación de los ganglios linfáticos mamaros internos, etc.) impedía la selección de enfermedad mensurable en el lugar de la radiación salvo que las lesiones fueran nuevas desde que se hubiera terminado la radiación.

Todos los sitios de enfermedad presentes en la visita inicial no clasificados como lesiones diana se categorizaban como lesiones no diana. Las lesiones no diana se evaluaban cualitativamente en cada punto temporal subsiguiente. Los ejemplos de lesiones no diana incluían los siguientes: a) todas las lesiones óseas, sin importar la modalidad empleada para evaluarlas; b) enfermedad leptomeníngea; c) linfangitis de la piel o el pulmón; d) lesiones quísticas; e) lesiones irradiadas que habían mostrado un avance; f) lesiones mensurables más allá del número máximo de 10; g) grupos de lesiones que fueran pequeños y numerosos y h) efusión pleural/ efusión pericárdica/ascitis.

Las lesiones nuevas inequívocas eran las que no estaban presentes en la visita inicial. En cada punto temporal, se determinaba la presencia de lesiones nuevas. La enfermedad nueva multifocal o miliar cualquiera fuera su tamaño, se consideraba una lesión nueva. Las lesiones que se encontraban (después de la visita inicial) en lugares anatómicos que no se detectaban por imágenes en la visita inicial se consideraban lesiones nuevas y representaban la enfermedad progresiva. Las lesiones que estaban presentes, que después se resolvían y luego recurrían, se consideraban lesiones nuevas y representaban la enfermedad progresiva.

Respuesta

La respuesta se determinaba según las pautas de los Criterios de evaluación de la respuesta en los tumores sólidos (RECIST, *Response Evaluation Criteria in Solid Tumors*). Therasse P. et al. *J Natl Cancer Inst.* 2000, 92:205-216. El estudio aplicaba las pautas de los RECIST con ajustes según las prácticas actuales de la comunidad médica. El carácter de enmascaramiento (ciego) de la revisión radiológica que se llevaba a cabo con *Icon Medical Imaging* [imágenes médicas de Icon] define las modificaciones a las pautas originales de los RECIST.

La respuesta antitumoral se definía como el porcentaje de pacientes que alcanzaban una respuesta objetivo confirmada (respuesta completa o parcial). También se informaba el índice de control de la enfermedad (SD durante al menos 16 semanas o CR o PR confirmada). El criterio de valoración de eficacia primario era el porcentaje de pacientes que lograban una respuesta objetiva completa o parcial confirmada, según una evaluación radiológica enmascarada de la respuesta. La superioridad de *Nab-paclitaxel*/carboplatino respecto del *Taxol*/carboplatino se establecía con un límite inferior de 95,1 % CI de pA / pT > 1,0. Además de la razón de las tasas de respuesta (pA / pT) y su intervalo de confianza del 95,1 %, se presentaban los siguientes para cada régimen de tratamiento: tamaño de la muestra, tasa de respuesta global y 95 % CI de la tasa de respuesta. La comparación del régimen de tratamiento de las tasas de respuesta se evaluaba usando la prueba de chi cuadrado.

El cambio porcentual en SLD se evaluaba con las siguientes fórmulas: 1) cuando se establecía la respuesta completa o respuesta parcial: $((\text{Valor posterior} - \text{Valor de la visita inicial}) / \text{Valor de la visita inicial}) \times 100$ y 2) cuando se establecía la enfermedad progresiva: $(\text{Valor posterior} - \text{Valor del nadir desde el inicio del tratamiento}) / (\text{Valor del nadir desde el inicio del tratamiento}) \times 100$.

Se emplearon las siguientes definiciones para evaluar la respuesta, según las lesiones diana en cada punto temporal después de la visita inicial: respuesta completa (CR): desaparición de todas las lesiones diana. Respuesta parcial (PR): una reducción de al menos 30 % en la SLD (*sum of longest diameters*, suma de los diámetros más largos) de las lesiones diana, tomando como referencia la SLD de la visita inicial. Enfermedad estable (SD, *stable disease*): no había ni una contracción suficiente de las lesiones diana para que se categorizara como una PR, ni una reducción suficiente para calificar como PD [*progressive disease*, enfermedad progresiva], tomando como referencia la SLD del nadir desde que comenzó el tratamiento. Enfermedad progresiva (PD): un incremento de al menos un 20 % en la SLD de las lesiones diana, tomando como referencia la SLD del nadir registrada desde que comenzó el tratamiento o presencia de una o más lesiones nuevas. Imposible de evaluar (UE, *Unable to evaluate*): una lesión diana presente en la visita inicial que no se midió o que no se pudo evaluar lo cual hizo imposible determinar el estado de ese tumor en particular para el punto temporal en cuestión. Si no se puede determinar la SLD en un punto temporal, y no puede descartarse la PD, no se debe asignar una calificación de respuesta de CR, PR o SD para ese punto temporal, por lo que la respuesta en ese punto temporal debía ser UE. No aplica (NA): no se identificaron lesiones diana en la visita inicial. Los pacientes en los que no se identificaron lesiones diana en la visita inicial no podían ser evaluados en cuanto a la respuesta. Estos pacientes se evaluaban solo en términos del avance. No realizados (ND, *not done*): no se hicieron estudios por imágenes en este punto temporal para evaluar las lesiones diana.

Cada lesión no diana se evaluaba cualitativamente en cada punto temporal. La respuesta de cada lesión en cada punto temporal se evaluaba con respecto al estado de la visita inicial status. El avance se evaluaba con respecto al tamaño en el nadir de las lesiones no diana. La respuesta global de las lesiones no diana para cada punto temporal se evaluaba como el peor caso para las lesiones no diana para ese punto temporal en particular. Si una lesión no diana se clasificaba como UE/ND, entonces la respuesta no diana era UE/ND salvo que se identificara el avance en las lesiones no diana disponibles. Las evaluaciones de la respuesta se definían de la siguiente manera: respuesta completa (CR): desaparición de todas las lesiones no diana. Enfermedad estable (SD): persistencia de una o más lesiones no diana que no calificara para una CR o PD. Enfermedad progresiva (PD): el "avance inequívoco" de la o las lesiones no diana existentes o la aparición de una o más lesiones nuevas se consideraba como enfermedad progresiva. Si debía evaluarse la PD para el sujeto para un punto temporal basándose solamente en el avance de la o las lesiones no diana, entonces se requería satisfacer criterios adicionales. En esta instancia, la o las lesiones sobre las que se efectuaba la evaluación de PD debían evaluarse retrospectivamente desde la visita inicial (o el nadir) y en comparación con el punto temporal en cuestión. La PD de la o las lesiones no diana en esta instancia se evaluaba cuando la SLD de la o las lesiones se había incrementado en un 20 % o más y la o las lesiones medían 10 mm o más en su dimensión más larga (LD, *longest dimension*) en el momento del avance. Si la o las lesiones no diana no cumplían los criterios cuantitativos descritos, no se evaluaban como que habían avanzado. Para el líquido pleural, ascitis, efusiones pericárdicas y otras acumulaciones de líquidos, el avance se evaluaba en un sujeto que por todo lo demás era estable o respondedor cuando el incremento de líquidos se estimaba superior a los 500 cc, y que no era atribuible a una causa benigna identificada radiográficamente. Imposible de evaluar (UE): cualquier lesión

no diana presente en la visita inicial que no se midió o que fue imposible de evaluar, por lo que no se pudo determinar el estado de ese tumor en particular para el punto temporal en cuestión. No aplica (NA): no se identificó ninguna lesión no diana en la visita inicial. No realizados (ND): no se llevaron a cabo estudios por imágenes en este punto temporal para evaluar las lesiones no diana.

- 5 El índice de control de la enfermedad (SD durante ≥ 16 semanas o CR o PR confirmada) se analizó de la misma manera que la respuesta objetiva.

Supervivencia sin avance

- 10 El análisis final para la PFS [*progression-free survival*] se llevaba a cabo una vez que el 70 % de pacientes había alcanzado un evento de avance de la enfermedad o muerte (por cualquier causa). Esto equivalía a 735 eventos que proveían un 85 % de poder con un error del tipo 1 a dos colas de 0,049, para detectar un cociente de riesgo (HRA/T, *hazard ratio*) de *Nab*-paclitaxel/carboplatino a Taxol/carboplatino de 0,80.

- 15 La PFS se analizó usando los métodos de Kaplan-Meier. La PFS se definió como el momento desde el día de la aleatorización hasta el comienzo del avance de la enfermedad o muerte (por cualquier causa), lo que ocurriese primero, según la evaluación de respuesta revisada radiográficamente y con enmascaramiento. La PFS para los pacientes que alcanzaban una respuesta objetiva completa o parcial confirmada se presentaba como una medida de la duración de respuesta.

- 20 Los pacientes cuya enfermedad no avanzaba o que no habían fallecido eran censurados en el último momento conocido identificado como paciente sin avance de la enfermedad. En caso de producirse radioterapia paliativa o cirugía en los sitios de la lesión, el paciente era censurado a la última evaluación conocida sin avance documentado antes de la fecha de la radioterapia o cirugía. En el seguimiento, los pacientes que comenzaban la nueva terapia anticancerígena (distinta de la radioterapia) antes del avance documentado eran censurados a la última evaluación conocida en la que el paciente se había documentado como libre de avance.

- 25 Para evaluar el impacto en la PFS de las evaluaciones de la respuesta no producidas en los momentos de evaluación regularmente programados, se presentó la frecuencia de estas evaluaciones no programadas/fuera de programación para cada régimen de tratamiento. Asimismo, se llevó a cabo un análisis de sensibilidad confirmatorio cuando los pacientes con eventos y censuras que se producían en un momento distinto de la evaluación regularmente programada, basaban su tiempo de PFS en la fecha de la siguiente evaluación regularmente programada más que en la fecha fuera de programación real. Para evaluar el impacto de una sola evaluación de la respuesta pasada por alto antes de una visita con avance de la enfermedad documentado, la frecuencia de las evaluaciones de la respuesta pasadas por alto se presentaba por régimen de tratamiento. Asimismo, se llevaban a cabo dos análisis de sensibilidad confirmatorios. En el primero de ellos, estos pacientes se censuraban en la última visita en la que el paciente estaba documentado como libre de avance. En el segundo análisis de sensibilidad, se consideraba que la enfermedad de estos pacientes había avanzado en el momento de omitir la evaluación de la respuesta.

- 35 Se evaluaron el cociente de riesgo (HRA/T) de *Nab*-paclitaxel/carboplatino a Taxol/carboplatino y su intervalo de confianza del 95,1 % para la PFS. Lo siguiente también se evaluó para cada régimen de tratamiento: tamaño de la muestra, número y porcentaje de pacientes con avance de la enfermedad o muerte, mediana de la PFS, y un intervalo de confianza del 95 % para la mediana de la PFS. Se evaluó la curva de Kaplan-Meier para la PFS para cada régimen de tratamiento y se analizaron las diferencias en las curvas usando la prueba de rangos logarítmicos.

- 40 Supervivencia del paciente

- 45 Se llevó a cabo el análisis final para la supervivencia del paciente una vez que el 70 % de los pacientes había fallecido. Esto equivalía a 735 muertes, lo cual aportaba un poder del 85 % con un error del tipo 1 a dos colas de 0,049 para detectar un cociente de riesgo (HRA/T) de *Nab*-paclitaxel/carboplatino a Taxol/carboplatino de 0,80. La supervivencia del paciente se definía como el período desde el día de la aleatorización hasta la muerte del paciente (por cualquier causa). La supervivencia del paciente se analizó de una manera similar a la PFS.

Criterios de valoración de seguridad/tolerabilidad

Los criterios de valoración de seguridad/tolerabilidad eran la incidencia de los AE y SAE emergentes del tratamiento, las anomalías de laboratorio y la incidencia de pacientes que sufrían modificaciones de la dosis, interrupciones de la dosis y/o interrupción prematura del fármaco del estudio.

- 50 Los AE acontecidos durante el estudio se calificaban según los Criterios comunes de terminología para los eventos adversos (CTCAE, *Common Terminology Criteria for Adverse Events*) v3.0 del NCI [*National Cancer Institute*, Instituto Nacional del Cáncer] (ver <http://ctep.cancer.gov/reporting/ctc.html>), si correspondía. Los AE que no se incluían en la escala de toxicidad se calificaban como de grado 1 = leves, grado 2 = moderados, grado 3 = severos, grado 4 = potencialmente letales, y grado 5 = mortales. Los AE que se calificaban como posible, probable o definitivamente relacionados con el fármaco del estudio no requerían más evaluaciones pero se registraban. Las medicaciones del estudio podían interrumpirse por un AE a discreción del investigador. Los pacientes que requerían

el manejo de la toxicidad eran examinados y evaluados al menos una vez por semana, según lo indicase la gravedad del evento.

Según el sistema NCI CTCAE de calificación de acontecimientos adversos, los valores de laboratorio de grado 3 o 4 se describían como “severos” o “potencialmente letales”. Por ejemplo, un recuento de neutrófilos $<500/\text{mm}^3$ cumpliría los criterios de laboratorio de grado 4 (“potencialmente letales”). Esta descripción no siempre era equivalente a la calificación de “serio” de un AE, de “potencialmente letal”. En la presente memoria descriptiva se brinda la definición de AE y SAE.

Para que los AE se considerasen serios según los criterios de “potencialmente letales”, debían juzgarse médicamente como que poseían “un riesgo inmediato de muerte por el evento tal como se presentó” y no por el potencial teórico para las consecuencias potencialmente letales. En el caso de un recuento de neutrófilos $<500/\text{mm}^3$, el AE se categorizaría como un AE de neutropenia de grado 4, pero no se lo consideraría automáticamente como un SAE, salvo que el médico de la investigación determinase que esto representa un evento inmediato potencialmente letal para el paciente. Específicamente, una neutropenia de grado 4 sin complicaciones no se reportaba como un SAE. La neutropenia asociada con fiebre, infección u hospitalización sí se reportaba como SAE.

La diferencia entre *Nab*-paclitaxel/carboplatino y Taxol/carboplatino se comparaba usando la prueba de Cochran-Mantel-Haenszel.

Los pacientes incluidos en la población tratada se sometieron a seguimiento durante el desarrollo de los AE, desde el inicio del fármaco del estudio hasta el final del estudio o durante los 30 días posteriores a la finalización del tratamiento, lo que fuera más largo. Solo los pacientes con una clara documentación de que no se había administrado ningún fármaco del estudio podían excluirse de la población tratada.

La neuropatía periférica (PN, *peripheral neuropathy*) (sensorial o motora) se reportaba por grado, según los NCI CTCAE. Cuando el grado de la PN cambiaba (es decir, aumentaba o se reducía), debía introducirse la fecha de detención en el AE existente y comenzaba un nuevo AE, reflejando este grado nuevo.

Criterios de valoración farmacocinéticos

Las mediciones PK de *Nab*-paclitaxel se tomaron aproximadamente en los puntos temporales de finalización de 0,25, 3,5 y 24 horas posteriores a la infusión para los pacientes aleatorizados a recibir *Nab*-paclitaxel/carboplatino en Rusia, Ucrania, los Estados Unidos y Canadá (aproximadamente 100 pacientes). Los parámetros farmacocinéticos fueron la máxima concentración plasmática del fármaco ($C_{\text{máx}}$), el área bajo la curva de concentración plasmática en función del tiempo (AUC y AUC_{inf}), la semivida de la porción terminal aparente de la curva de concentración en función del tiempo ($T_{1/2}$), la depuración orgánica total (CL), y el volumen de distribución (V_z).

Se usó un método de muestreo raro de farmacocinética (PK, *pharmacokinetic*) junto con un análisis de modelo tricompartmental para determinar los parámetros PK. El AUC es un indicador importante de la disponibilidad del fármaco en la cantidad total de metabolito presente.

Para evaluar la relación entre la exposición al fármaco y la seguridad, se evaluó la correlación del ANC en el nadir con las estimaciones de los parámetros de PK (por ejemplo, AUC_{inf} absoluto) usando un análisis de regresión lineal con un efecto para el parámetro PK en el modelo. La transformación de los datos del ANC del nadir se consideraba si estos datos estaban distribuidos de una manera no normal. Para evaluar la relación entre la exposición al fármaco y eficacia, se evaluaba la correlación de la respuesta objetivo confirmada (basada en la revisión radiológica enmascarada) con las estimaciones de los parámetros PK usando un análisis de regresión logística, con un efecto para el parámetro PK en el modelo. Para evaluar la relación entre la exposición al fármaco y los biomarcadores, se evaluaba la correlación de cada biomarcador con las estimaciones de los parámetros PK usando un análisis de regresión logística, con un efecto para el parámetro PK en el modelo para los biomarcadores, con desenlaces binarios y se evaluó usando un análisis de regresión lineal con un efecto para el parámetro de PK en el modelo para los biomarcadores con un desenlace continuo.

Evaluaciones de laboratorio

Parámetros hematológicos: para investigar el grado máximo de mielosupresión, se resumieron los grados de los CTCAE para WBC, ANC, recuento de plaquetas y concentración de hemoglobina por el grado más severo para el primer ciclo de la terapia y por el grado más severo en cualquier momento durante la terapia, para cada régimen de tratamiento; las pruebas de las diferencias de régimen de tratamiento se llevaron a cabo usando la prueba CMH. La incidencia de pacientes con valores hematológicos de grado 3 o 4 según los CTCAE, que ocurrieron después de la primera dosis del fármaco del estudio se presentó para cada grupo. Los datos para los pacientes con valores hematológicos de grado 3 o 4 se enumeraron en una lista.

Química clínica: se resumieron las funciones hepática y renal usando los CTCAE para ALT, AST, total bilirrubina y creatinina. Se resumieron el número y porcentaje de pacientes que tenían cada grado de los CTCAE por el grado más severo para el primer ciclo de terapia y por el grado más severo en cualquier momento durante la terapia, para cada régimen de tratamiento; las pruebas de las diferencias de régimen de tratamiento se llevaron a cabo usando la

prueba CMH. La incidencia de pacientes con valores químicos de grado 3 o 4 según los CTCAE que ocurrieron después de la primera dosis del fármaco del estudio se presentó para cada grupo. Los datos para los pacientes con valores químicos de grado 3 o 4 se enumeraron en una lista.

Evaluación de biomarcadores moleculares

5 Se estudiaron los biomarcadores tumorales (ARNm y ADN) para evaluar la utilidad pronóstica de identificar respondedores y no respondedores en ambas ramas de tratamiento. Los biomarcadores moleculares se evaluaron en el tejido tumoral conservado en parafina (PE, *paraffin-embedded*) en el archivo, de los pacientes inscritos en el ensayo. Las muestras de sangre para la evaluación de los biomarcadores moleculares se recogieron en el lapso de las dos semanas previas a iniciar el tratamiento, y luego ciclo por medio (día 1 de los ciclos 3, 5, 7, etc.). Si los
10 pacientes participaban tanto en la fase de muestreo farmacocinético como en la fase opcional de extracción de sangre para biomarcadores, la extracción de sangre de la visita inicial para los biomarcadores se realizaba al menos 2 días antes del día 1, para reducir reduce la cantidad de sangre extraída con cada venopunción. Se extraía aproximadamente 25 ml de sangre en cada punto de muestreo para las evaluaciones de biomarcadores moleculares.

15 Estos biomarcadores incluyen tanto análisis de ARN como de ADN, efectuados usando ensayos cuantitativos basándose en PCR. Para los biomarcadores de ADN, se examinaron la pérdida de heterocigocidad (LOH) del polimorfismo de nucleótido único (SNP), la mutación Kras y la metilación de la región promotora de genes relacionados con el tumor, tanto para el tejido del tumor como para la sangre. La expresión de biomarcadores moleculares tales como SPARC en tejidos tumorales PE se evaluó para establecer el estado la expresión de ARNm y el estado epigenético específico (metilación del gen promotor), a fin de determinar su potencial utilidad clínico-patológica relacionada con el tratamiento con *Nab*-paclitaxel. El objetivo residía en evaluar los genes específicos relacionados con el tumor para la regulación a la alza y a la baja y para identificar la expresión específica de patrones genéticos o biomarcadores específicos que se refieren a la respuesta al tratamiento y al desenlace de la enfermedad. Asimismo, las secciones de tejido PE se obtuvieron de la biopsia del tumor para inmunohistoquímica (IHC, *immunohistochemistry*) a fin de evaluar SPARC y para la validación de biomarcadores tumorales moleculares.
20 Los tejidos se recogieron de ambas ramas aleatorizadas del ensayo. Se usó el tejido tumoral disponible de la biopsia. No se realizarán procedimientos adicionales con el fin de obtener tejido del tumor para análisis de biomarcadores moleculares.

Asimismo, se sometieron a prueba los biomarcadores sanguíneos que habían demostrado utilidad pronóstica en la monitorización de los pacientes durante el tratamiento [células tumorales circulantes (CTC) y ADN circulante (ADNc)]. Estos ensayos pueden brindar un abordaje alternativo para predecir mejor la recurrencia de la enfermedad metastásica, la respuesta de la enfermedad y facilitar el manejo de la enfermedad en los pacientes con cáncer de pulmón. Para analizar estos biomarcadores, se solicitaba a los pacientes que proporcionaran un volumen adicional de sangre (aprox. 25 ml) en la visita inicial y, en adelante, el día 1 de un ciclo por medio, en el momento de realizar
30 las tomas de muestra de rutina para los recuentos y químicas sanguíneas (ver el cronograma de eventos).

Las muestras de tumor se recogían de los pacientes tratados en este estudio para obtener datos preliminares sobre una potencial correlación entre la expresión de SPARC y la respuesta a la terapia combinada con *Nab*-paclitaxel/Carboplatino o Taxol/Carboplatino. En los casos en los que las muestras de los tumores de los pacientes tratados en este estudio estaban disponibles, las muestras tumorales se llevaban a un laboratorio central para el
40 análisis de SPARC. Las muestras se procesaban enmascaradas para la asignación del tratamiento y para determinar la respuesta que el paciente tenía al tratamiento.

Se analizó la correlación de SPARC y otros biomarcadores moleculares con los desenlaces de eficacia. Se llevaron a cabo los siguientes análisis para cada régimen de tratamiento. Se usó estadística descriptiva para resumir los biomarcadores a fin de identificar respondedores versus no respondedores. Las mediciones continuas se resumieron por tamaño de la muestra, media, mediana, S.D., valores mínimos y máximos. Las mediciones categóricas se resumieron por número y porcentaje de pacientes en cada categoría. Para evaluar la relación entre la respuesta objetiva del tumor y los biomarcadores, se llevó a cabo un análisis de regresión logística con un efecto para el biomarcador en el modelo. Se analizó la relación con el control de la enfermedad de una manera similar. Para evaluar la relación de la PFS con los biomarcadores, se empleó un análisis de regresión de Cox con un efecto para el biomarcador en el modelo. Asimismo, para SPARC y otros biomarcadores con mediciones binarias, la PFS se resumió por mediana del tiempo de PFS (incluido el intervalo de confianza del 95 %) para cada categoría de biomarcadores, junto con el cociente de riesgo (incluido el intervalo de confianza del 95 %). Se presentó la curva de Kaplan-Meier para la PFS gráficamente para cada categoría de biomarcadores y se analizaron las diferencias en las curvas usando la prueba de rangos logarítmicos.

55 Resultados

Las características de la visita inicial y las histológicas se balancearon en las dos ramas. La intensidad de la dosis de paclitaxel fue mayor en la rama con *Nab*-paclitaxel/Carboplatino, frente a Taxol/Carboplatino (82 frente a 65 mg/m²/semana). La tasa de respuesta global (ORR, *overall response rate*) de *Nab*-paclitaxel/Carboplatino fue superior a Taxol/Carboplatino, tanto por la revisión radiológica independiente (IRR, *independent radiologic review*)

(33 % frente a 25 %, $P=0,005$), una mejora del 31 %, como por la revisión del investigador (37 % frente a 30 %, $P = 0,008$), una mejora del 26 %. El análisis por histología reveló una ORR sensiblemente mejorada para *Nab*-paclitaxel/Carboplatino frente a Taxol/Carboplatino en los pacientes con carcinoma de células escamosas (41 % frente a 24 %, $P<0,001$, IRR), una mejora del 67 %, y el conjunto *Nab*-paclitaxel/Carboplatino fue tan eficaz como la combinación de Taxol/Carboplatino en pacientes con carcinoma de células no escamosas (ORR 26 % frente a 25 %). La combinación de *Nab*-paclitaxel/Carboplatino fue bien tolerada, un perfil de seguridad sensiblemente mejor, en comparación con el Taxol/Carboplatino, pese a la mayor dosis acumulativa de paclitaxel suministrada (1442 mg/m^2 frente a 1131 mg/m^2) sin medicación previa:

Acontecimientos estadísticamente significativos	<i>Nab</i> -paclitaxel/ Carboplatino n = 514	Taxol/ Carboplatino n = 524	Valor p
No hematológicos de G ≥ 3 , n (%)			
Neuropatía	15 (3)	56 (11)	<0,001
Mialgia	1 (<1)	10 (2)	0,011
Artralgia	0	8 (2)	0,008
Hematológicos de G 4, n (%)			
Neutropenia	49 (11)	98 (22)	<0,001
Trombocitopenia	23 (5)	5 (1)	0,001
Anemia	21 (5)	4 (1)	0,001

La combinación de *Nab*-paclitaxel/Carboplatino mejoró sensiblemente la ORR y el perfil de seguridad en comparación con la combinación Taxol/Carboplatino como terapia de primera línea para el NSCLC avanzado. El *Nab*-paclitaxel/Carboplatino fue especialmente activo en el subgrupo de carcinoma de células escamosas difícil de tratar, lo que en parte se puede atribuir a un mayor *Nab*-paclitaxel/Carboplatino intratumoral suministrado mediante la vía gp60-CAV1 en las células escamosas del carcinoma (Yoo et al. *Lung Cancer*. 2003 42:195-202) con una aberrante sobreexpresión de CAV1.

Ejemplo 2. Tratamiento del cáncer de pulmón

Este ejemplo provee los resultados de un ensayo de fase 3 que estudió la eficacia de Abraxane® (*Nab*-paclitaxel o nab-P) frente a Taxol® (P), en combinación con carboplatino (*nab*-PC frente a PC) en el cáncer de pulmón no microcítico (NSCLC) avanzado, de todos los tipos histológicos.

Métodos: unos pacientes con NSCLC en estadio IIIB o IV de primera línea (ECOG 0/1) se aleatorizaron a C AUC6 cada 3 semanas y ya sea nab-P 100 mg/m^2 , una vez por semana, sin medicación previa (n = 521) o P 200 mg/m^2 una vez cada tres semanas, con medicación previa (n = 531). Criterio de valoración primaria: ORR por revisión radiológica independiente (IRR).

Resultados: las características de la visita inicial e histológicas estaban bien balanceadas. La intensidad de la dosis de paclitaxel era superior en *nab*-PC frente a PC (82 frente a $65 \text{ mg/m}^2/\text{semana}$). El *nab*-PC era superior a PC, tanto por IRR (33 % frente a 25 %, $P = 0,005$), una mejora del 31 % (tasa de respuesta (RR) de 1,313, intervalo de confianza del 95 %: 1,082, 1,593), como por la revisión del investigador (37 % frente a 30 %, $P = 0,008$), una mejora del 26 % (1,259 RR, CI: 1,060, 1,496). El análisis histológico mostró una ORR significativamente mejor para *nab*-PC frente a PC en los pacientes con carcinoma de células escamosas (SQC) (41 % frente a 24 %, $P<0,001$, IRR), una mejora del 67 % (1,669 RR, CI: 1,262, 2,208). El *nab*-PC fue tan eficaz como PC en pacientes con carcinoma de células no escamosas (non-SQC) (ORR 26 % frente a 25 %). El *nab*-PC fue bien tolerado, con un perfil de seguridad significativamente mejorado, en comparación con PC pese a la mayor dosis de paclitaxel suministrada (1338 frente a 1100 mg/m^2).

Acontecimientos estadísticamente significativos	<i>nab</i> -PC n = 514	PC n = 524	Valor p
No hematológicos de G ≥ 3 , n (%)			
Neuropatía	15 (3)	56 (11)	<0,001
Mialgia	1 (<1)	10 (2)	0,011
Artralgia	0	8 (2)	0,008
Hematológicos de G 4, n (%)			
Neutropenia	49 (11)	98 (22)	<0,001
Trombocitopenia	23 (5)	5 (1)	0,001
Anemia	21 (5)	4 (1)	0,001

Conclusiones: el *nab*-PC mejoró significativamente la ORR y el perfil de seguridad frente a PC como terapia de primera línea para el NSCLC avanzado. El *nab*-PC fue especialmente activo en el subgrupo de SQC, que en parte se puede atribuir a la sobreexpresión aberrante de CAV1 en las células escamosas del carcinoma (Yoo 2003) y la

alta acumulación intratumoral de nab-P mediante la vía de gp60-CAV1.

Ejemplo 3. Ensayo de fase I/II de *Nab*-docetaxel en pacientes con cáncer de próstata refractario a la terapia hormonal

- 5 El estudio clínico determinó la dosis máxima tolerada (MTD, *maximum tolerated dose*) y las toxicidades limitativas de la dosis (DLT, *dose-limiting toxicities*) de *Nab*-docetaxel administrado cada 3 semanas; caracterizó las toxicidades de *Nab*-docetaxel y determinó los parámetros farmacocinéticos para *Nab*-docetaxel administrado en un esquema de una vez cada 3 semanas. El estudio también evaluó la eficacia de *Nab*-docetaxel en esta población de pacientes.

Diseño del tratamiento

- 10 Este estudio de fase I determinó la MTD y las DLT de *Nab*-docetaxel administrado cada 3 semanas. La dosis de partida de *Nab*-docetaxel se escogió sobre la base de los datos no clínicos y la experiencia con docetaxel basado en el disolvente.

Esquema de aumento de dosis (*Nab*-docetaxel administrado el día 1 de un ciclo de semanas cada tres semanas): las dosis incluidas eran: 30, 45, 60, 75, 100, 125, 150, 175, y 200 mg/m².

- 15 Se inscribieron tres pacientes en cada nivel de dosis, comenzando en el nivel de dosis 1. Si no se observaba DLT, se inscribían 3 pacientes en el siguiente nivel de dosis. Si se observaba 1 DLT, el nivel de dosis se expandía para que abarcara hasta 6 pacientes. Si se observaban 2 DLT, a un nivel de dosis dado, la MTD se había superado. El nivel de dosis inferior se expandía para que abarcara un total de 6 pacientes, y si < 1 de los 6 pacientes sufrían una DLT en este nivel de dosis, esto se definía como la MTD. Todos los pacientes en un nivel de dosis dado completaban un ciclo de terapia antes de que los pacientes fueran inscritos en el siguiente nivel de dosis. En la
20 porción de la fase II del estudio, se inscribieron hasta 35 pacientes más en la MTD, por un máximo de 41 pacientes a ese nivel de dosis (incluidos 6 pacientes de la porción de fase I del estudio). El número total máximo de pacientes tratados en este estudio fue de 77 pacientes.

La MTD para la fase II se había establecido en 75 mg/m².

- 25 Los pacientes continuaron con el tratamiento hasta llegar a la enfermedad progresiva o sufrir una toxicidad inaceptable, hasta el retiro del consentimiento o hasta que su médico considerase que continuar con el tratamiento ya no era lo que más les convenía. Cada cohorte recibía 1 ciclo de tratamiento antes del aumento de la dosis.

- 30 En este estudio, una DLT se definía como cualquier toxicidad no hematológica de grado 3 o 4 relacionada con el tratamiento, utilizando los Criterios comunes de terminología para los eventos adversos (CTCAE, *Common Terminology Criteria for Adverse Events*) del NCI [*National Cancer Institute*, Instituto Nacional del Cáncer] (excluidos las náuseas y vómitos); náuseas y vómitos de grado 3 o 4 producidos pese al tratamiento; trombocitopenia o anemia de grado 4 de cualquier duración y neutropenia sin complicaciones de grado 4 (es decir, sin fiebre o infección) que dure > 7 días. La neutropenia asociada con fiebre o infección se consideraba una DLT, sin importar su duración o cualquier toxicidad hematológica de grado 3 que requiriese demorar el tratamiento más de 3 semanas. Las DLT se determinaron en el ciclo 1 a los fines del aumento de dosis y determinación de la MTD.

- 35 El estudio consistía en las siguientes fases (ver Cronología y cronograma de acontecimientos):

* Evaluaciones de la Visita inicial (se realizaron estudios por imágenes dentro de los 28 días de iniciar la administración del fármaco del estudio).

Tratamiento: la terapia continuaba ante la ausencia de avance de la enfermedad (según la evaluación de PSA, respuesta tumoral y centellogramas de radionúclidos) y toxicidad inaceptable.

- 40 * Evaluaciones de PSA: a los pacientes se les realizaban las evaluaciones de PSA el día 1 de cada ciclo. El nivel de caveolina-1 se medía el día 1 de cada ciclo.

- 45 * Evaluaciones de la respuesta tumoral: a los pacientes se los evaluaba para determinar: respuesta completa (CR), respuesta parcial (PR), enfermedad estable (SD) o enfermedad progresiva (PD), cada 12 semanas o en el momento del avance según el PSA o el desarrollo de síntomas nuevos, hasta el avance de la enfermedad. La respuesta tumoral se evaluaba usando los criterios RECIST.

* Muestreo farmacocinético; ciclo 1 de la fase I solamente. Los parámetros determinados incluían el volumen de distribución, semivida terminal, C_{máx}, t_{1/2}, AUC_{inf}, y depuración plasmática.

- 50 * Evaluación de fin del estudio (EOS, *End-of-study*): en el momento en que los pacientes se retiraban del estudio, se llevaban a cabo evaluaciones de laboratorio y clínicas para evaluar los AE. Los estudios radiológicos se repetían para la respuesta antitumoral si no se habían hecho dentro de los 28 días previos.

* Toma y seguimiento de acontecimientos adversos: se tomaba nota de todos los AE cuyo inicio ocurriera entre la primera administración del fármaco del estudio y los 30 días posteriores a la última dosis del fármaco del estudio, lo

que fuera posterior.

* Seguimiento del avance de la enfermedad: los pacientes que no habían tenido enfermedad progresiva según la evaluación de la EOS, seguían realizándose las evaluaciones de PSA cada 3 semanas y las evaluaciones de la respuesta tumoral cada 12 semanas, hasta documentar la enfermedad progresiva (según la evaluación de PSA o de la respuesta tumoral).

La tabla 4 ofrece un resumen.

Tabla 4. Cronología y cronograma de eventos

Evaluación	Visita inicial	Cada ciclo			Cada 12 semanas	EOS ^A	Resolución de AE ^B	Seguimiento de la PFS
		Día 1	Día 8	Día 15				
Consentimiento informado	X	-	-	-	-	-	-	-
Historia clínica	X ^N	-	-	-	-	-	-	-
Tomografía computarizada o RMN de tórax/pelvis/abdomen ^C y cualquier otro estudio requerido para captar imágenes del tumor	X	-	-	-	X ^C	X ^D	-	X
Radiografía de tórax	X	-	-	-	X	-	-	-
Centellograma	X	-	-	-	X	X ^D	-	-
Tomografía o RMN de cabeza (si estuviera clínicamente indicada) ^E	X	-	-	-	-	-	-	-
PSA y Caveolina-1	X ^N	X ^F	-	-	-	X	-	X ^G
Cálculo de BSA y estatura ^H	X ^N	-	-	-	-	-	-	-
Peso/Estado de desempeño de Zubrod	X ^N	X ^F	-	-	-	X	X	-
Examen físico	X ^N	X ^F	-	-	-	X	X	-
Evaluación de la medicación concomitante	X ^N	X	-	-	-	X	X	-
Evaluación de procedimientos concomitantes	-	X	-	-	-	-	X	-
Evaluación de la neuropatía periférica (médico y paciente)	X ^N	X ^F	-	-	-	X	X	-
Signos vitales (temperatura, frecuencia del pulso, frecuencia respiratoria y tensión arterial)	X ^N	X ^I	-	-	-	X	X	-
Evaluación de acontecimientos adversos ^J	-	-	-	-	-	-	X	-
CBC, Diferencial, Recuento de plaquetas ^K	X ^N	X ^F	X	X	-	X	X	-
Panel de química clínica	X ^N	X ^F	-	-	-	X	X	-
Administración del fármaco del estudio ^L	-	X	-	-	-	-	-	-

A EOS = *End de Study* [fin del estudio]. Cuando el paciente terminaba el estudio, se llevaban a cabo las pruebas indicadas. Los estudios para determinar la respuesta tumoral se repetían solo si no se habían hecho dentro de los 28 días anteriores.

B El seguimiento de AE/SAE continuó hasta 30 días después de que el paciente suspendió el fármaco del estudio. Todo AE/SAE que comenzara durante este período se sometía a seguimiento hasta que estuviera estable, hasta que ya no mejorase o hasta que se hubiera resuelto. Si no había AE o SAE en curso en la visita de EOS, el seguimiento podía tener lugar mediante una llamada telefónica al paciente, una vez por semana, hasta transcurridos 30 días desde la última dosis de tratamiento.

C Se realizaron tomografías computarizadas o RMN del abdomen y la pelvis en la visita inicial y cada 12 semanas o en el momento del avance según el PSA o si se observaba el desarrollo de síntomas nuevos, hasta el avance de la enfermedad. Cualquiera fuera el método seleccionado en la visita inicial para seguir los tumores, debía permanecer congruente mientras durase el estudio.

D También se llevaban a cabo estudios de reestadificación en la visita de EOS si no se habían hecho dentro de los 28 días anteriores, salvo que hubiera otra evidencia clínica manifiesta de avance.

E Podía realizarse una tomografía computarizada de cabeza si había síntomas de metástasis cerebrales (solo si estaba clínicamente indicado).

F Si se habían completado los análisis de laboratorio de la visita inicial, examen físico, peso, Zubrod y evaluación de la neuropatía periférica (médico y paciente), PSA y Caveolina-1 dentro de las 72 horas anteriores al tratamiento, no hacía falta repetir estas evaluaciones el ciclo 1, día 1.

G Se realizaban las evaluaciones de PSA cada 3 semanas, hasta el avance de la enfermedad.

H El BSA se calculaba en la visita inicial y se recalculaba solamente si el peso corporal se modificaba en más del 10

%.

I Infusión pre- y post-*Nab-docetaxel*.

J Completo antes de la primera dosis de cada ciclo.

K El fármaco del estudio no debe administrarse al inicio de un ciclo hasta que el ANC haya vuelto a $\geq 1,5 \times 10^9/l$, y hasta que el recuento de plaquetas haya regresado a $\geq 100 \times 10^9/l$ o hasta que cualquier otra toxicidad se resuelva a grado 1.

L *Nab-docetaxel* el día 1 de cada ciclo, más prednisona 5 mg, por vía oral, dos veces al día (mañana y noche).

M Antes del ciclo 2 solamente.

N Requerido dentro de los 10 días previos a la primera dosis del fármaco del estudio.

10 Criterios de inclusión/exclusión

Un paciente reunía los requisitos para su inclusión en este estudio solo si se cumplían todos estos criterios: 1) los pacientes debían haber tenido adenocarcinoma prostático histológica o citológicamente confirmado que fuera clínicamente refractario a la terapia hormonal. 2) Estado de desempeño Zubrod 0-1. 3) En el momento de la inscripción, los pacientes debían haber tenido evidencia de enfermedad metastásica progresiva, ya sea: a) enfermedad mensurable con cualquier nivel de PSA sérico o b) enfermedad no mensurable, con un valor de PSA ≥ 5 ng/ml. (Los pacientes con PSA ≥ 5 ng/ml solamente y ninguna otra evidencia radiográfica de cáncer de próstata metastásico no reúnan los requisitos), 4) Los pacientes debían haber demostrado evidencia de la enfermedad progresiva desde el último cambio en la terapia. 5) Testosterona sérica ≤ 50 ng/ml, determinada dentro de las dos semanas previas a comenzar el tratamiento. 6) Mantenimiento del estado de castración (los pacientes que no se habían sometido a una orquiectomía quirúrgica continuaban con terapias médicas [por ejemplo, análogos de hormonas que liberan gonadotropina (análogos de GnRH, *gonadotropin releasing hormone*)] para mantener los niveles de castración de testosterona sérica. Los pacientes que recibían un antiandrogénico como parte de su terapia hormonal de primera línea mostraban el avance de enfermedad sin el antiandrogénico antes de la inscripción (abstinencia de 6 semanas para Casodex; de 4 semanas para flutamida)). 7) El tratamiento con acetato de Megestrol (Megace®) podía continuar si el paciente había recibido dosis estables del fármaco. Si los pacientes suspendían Megace, denotaban el avance de enfermedad ante la abstinencia de esta medicación. 8) 18 años de edad inclusive o más. 9) Cuatro semanas desde una cirugía mayor. 10) Se aplicaban las siguientes restricciones en la terapia previa para la enfermedad metastásica: a) ningún régimen de quimioterapia previo para la enfermedad metastásica, b) no más de un curso previo de radioterapia paliativa, c) se permitía hasta un tratamiento previo con un agente no quimioterapéutico (por ejemplo, inhibidores de la cinasa, agentes inmunoterapéuticos, etc.) como tratamiento para la enfermedad metastásica, d) ninguna terapia previa de radioisótopos con estroncio-89, samario o agentes similares y e) se permitía un régimen previo de quimioterapia neo-adyuvante o adyuvante si se había administrado 3 años atrás. 11) Sin limitación para las terapias hormonales previas. 12) Los pacientes no habían recibido ninguna terapia durante al menos 4 semanas antes de la administración del fármaco del estudio. 13) Expectativa de vida ≥ 3 meses, 14) los pacientes formaron un formulario de consentimiento informado indicando que entendían la naturaleza investigativa del tratamiento propuesto. 15) Datos de laboratorio iniciales requeridos: a) WBC $\geq 3000/\mu l$, b) ANC $\geq 1500/\mu l$, c) recuento de plaquetas $\geq 100.000/\mu l$, d) creatinina $< 1,5 \times$ límites superiores de lo normal, e) bilirrubina total $<$ límite superior de lo normal (se harán excepciones para los pacientes con enfermedad de Gilbert), f) SGOT (AST) $< 1,5 \times$ límites superiores de lo normal, y f) SGPT (ALT) $< 1,5 \times$ límites superiores de lo normal. 16) Los taxanos se consideran teratogénicos (por este motivo, los hombres con parejas potencialmente fértiles aceptaron utilizar métodos anticonceptivos adecuados (método hormonal o de barrera para el control de la natalidad) mientras dure la participación en el estudio). 17) Si el paciente era obeso (peso > 20 % del peso corporal ideal) debía ser tratado con dosis calculadas usando un área de superficie corporal (BSA, *body surface area*) ajustada (según el peso ajustado calculado) o el BSA real.

La enfermedad progresiva en los criterios de inclusión se definía como uno cualquiera de los siguientes (enfermedad mensurable, centellograma o avance según el PSA): 1) avance de la enfermedad mensurable (evidencia objetiva de un aumento >20 % en la suma de los diámetros más largos (LD) de las lesiones diana desde el momento de la máxima regresión o la aparición de una o más lesiones nuevas.); 2) avance según el centellograma (la aparición de cualquiera de lo siguiente constituía un avance: (a) dos o más lesiones nuevas en el centellograma, atribuible al cáncer de próstata; o (b) una lesión nueva en el centellograma, atribuible al cáncer de próstata, de manera conjunta con un aumento en el PSA) o 3) avance según el PSA (en presencia de evidencia radiográfica de la enfermedad, un PSA elevado (≥ 5 ng/ml) que ha aumentado progresivamente desde la visita inicial en dos ocasiones, cada una con al menos una semana de diferencia entre ellas. Si el valor de PSA confirmatorio era inferior al valor de PSA de la selección, entonces se requería una prueba adicional para el PSA en aumento para documentar el avance).

Un paciente no reunía los requisitos para ser incluido en este estudio si se aplicaba cualquiera de los siguientes criterios: 1) Los pacientes no podían recibir ningún otro agente en investigación. 2) Los pacientes podían continuar con una dosis baja y diaria de multivitaminas (≤ 400 IU, una vez por día) vitamina D, calcitrol ($\leq 0,5$ mcg por día), y

suplementos de calcio, pero debían suspenderse todos los demás suplementos alternativos y alimentarios de hierbas (es decir, PC-Spes, Saw Palmetto, hierba de San Juan, etc.) antes de empezar el tratamiento. 3) Los pacientes con dosis estables de bisfosfonatos, que desarrollaban un avance posterior del tumor, podían continuar con esta medicación. (Sin embargo, los pacientes no podían iniciar la terapia con bisfosfonato inmediatamente antes del estudio o durante el transcurso del mismo, porque empezar con bisfosfonatos podía confundir en teoría la interpretación de los acontecimientos adversos). 4) Los pacientes con metástasis cerebrales conocidas quedaban excluidos de este ensayo clínico porque desarrollaban disfunción neurológica progresiva que podría confundir la evaluación de acontecimientos adversos neurológicos y de otra índole. 5) Los pacientes con antecedentes de reacciones alérgicas atribuidas al docetaxel basado en disolvente (Taxotere) no reunían los requisitos para el estudio. 6) Los pacientes con enfermedad cardiovascular significativa incluían insuficiencia cardíaca congestiva (Clase III o IV según la Asociación de Cardiología de Nueva York [New York Heart Association]), angina de pecho activa o infarto de miocardio reciente (en los últimos 6 meses) quedaban excluidos. 7) Los pacientes con una segunda neoplasia maligna “actualmente activa”, distinta de los cánceres de piel no melanoma no se registraban. (No se consideraba que los pacientes tuvieran una neoplasia maligna “actualmente activa” si completaban la terapia y (a criterio del médico) se supusieran ahora con bajo riesgo de recidiva). 8) Enfermedad intercurrente no controlada, incluso, aunque no taxativamente, infección en curso o activa, insuficiencia cardíaca congestiva sintomática, angina de pecho inestable, arritmia cardíaca o enfermedad psiquiátrica/situaciones sociales que limitaba el cumplimiento con los requerimientos del estudio. 9) Como los pacientes con inmunodeficiencia presentaban un riesgo mayor de sufrir infecciones letales al ser tratados con una terapia supresora de la médula, los pacientes VIH positivos que recibían una terapia antirretroviral combinada quedaban excluidos del estudio por las posibles interacciones farmacocinéticas con docetaxel.

Posología y administración

Todos los pacientes fueron tratados con *Nab*-docetaxel IV (infusión de 60 minutos $\pm$ 5 minutos), administrado cada 3 semanas, más prednisona, 5 mg por vía oral, administrada dos veces al día (mañana y noche). Las cohortes de 3 pacientes cada una recibían 60, 75, 100, 125, 150, 175 o 200 mg/m² de *Nab*-docetaxel como una infusión de 1 hora el día 1 de cada ciclo de la fase I. La dosis de *Nab*-docetaxel iba aumentando, dependiendo del perfil de toxicidad observado en la cohorte de 3 pacientes anterior.

Criterios de valoración de eficacia

El criterio de valoración de eficacia primario era el porcentaje de pacientes que lograban una respuesta confirmada según el antígeno prostático específico (PSA, *prostate-specific antigen*), donde la respuesta según el PSA se definía ya fuera como la normalización del PSA o una reducción en el valor del PSA. La normalización del PSA se definía como un valor de PSA < 1,0 ng/ml para pacientes cuya enfermedad primaria se trataba con radioterapia solamente y PSA no detectable para pacientes que se habían sometido a una prostatectomía, durante 2 evaluaciones sucesivas, con un intervalo mínimo de 4 semanas entre ellas. La reducción en el valor del PSA se definía como una disminución del valor de PSA en ≥ 50 % del pre-tratamiento, durante 2 evaluaciones sucesivas, con un intervalo mínimo de 4 semanas entre ellas. El valor de PSA pre-tratamiento se medía en el transcurso de 2 semanas antes de iniciar la terapia.

Los criterios de valoración de eficacia secundaria incluían los siguientes: a) porcentaje de pacientes con enfermedad mensurable que lograban una respuesta tumoral global, objetiva confirmada, ya fuera completa o parcial, usando los criterios RECIST, b) tiempo hasta el avance según el PSA, c) la supervivencia sin avance de acuerdo con la respuesta tumoral aplicando los criterios RECIST.

Evaluación del PSA

En trabajos anteriores, otras personas han demostrado una significancia pronóstica de la declinación posterior a la terapia en el PSA. Tahir SA et al. *Clin Cancer Res.* 2003;9:3653-9. Sobre la base de este trabajo un grupo de consenso del NCI propuso las siguientes pautas para el uso de los cambios en el PSA post-terapia en la enfermedad independiente de los andrógenos. Kelly WK et al. *J Clin Oncol.* 1993;11:607-615.

La normalización del PSA se definía como PSA < 1,0 ng/ml para los pacientes cuya enfermedad primaria se había tratado con radioterapia solamente y como PSA no detectable para los pacientes sometidos a una prostatectomía, durante 2 evaluaciones sucesivas, con un intervalo mínimo entre ellas de 4 semanas.

La reducción en el valor del PSA se definía como una disminución en el valor del PSA ≥ 50 % desde el pre-tratamiento durante 2 evaluaciones sucesivas con un intervalo mínimo entre ellas de 4 semanas. El valor de PSA pre-tratamiento se midió dentro de las 2 semanas antes de comenzar la terapia.

El avance según el PSA se definía como la fecha de aumento del PSA que cumplía los criterios de avance (es decir, no la fecha de confirmación).

En los pacientes que habían logrado una reducción ≥ 50 % en el PSA, el avance se definía por: 1) un aumento en el PSA de 50 % por encima del nadir y 2) un aumento en PSA por un mínimo de 5 ng/ml o un aumento en el PSA al

valor de PSA previo al tratamiento y 3) confirmación por un segundo valor consecutivo en aumento del PSA con un intervalo mínimo entre ellos de 2 semanas.

En los pacientes cuyo PSA no se reducía $\geq 50\%$, el avance se definía por: 1) un aumento en el PSA del 25% por encima ya sea del nivel previo al tratamiento o del nivel del PSA del nadir (el que fuera menor) y 2) un aumento en el PSA por un mínimo de 5 ng/ml y 3) confirmación por un segundo valor consecutivo en aumento del PSA con un intervalo mínimo entre ellos de 2 semanas.

Nota: si no se observaba confirmación porque el paciente comenzaba una nueva terapia anticancerígena después del avance inicial en el PSA observado, entonces se consideraba que el paciente tenía un avance confirmado del PSA.

Respuesta

En la visita inicial, las lesiones tumorales se categorizaban de la siguiente manera: mensurables (lesiones que se podían medir de manera precisa en al menos 1 dimensión [diámetro más largo a registrar] como $\geq 20\text{ mm}$ con técnicas convencionales o como $\geq 10\text{ mm}$ con tomografía computarizada de espiral) o no mensurables (todas las demás lesiones, incluidas las lesiones pequeñas [diámetro más largo $< 20\text{ mm}$ con técnicas convencionales o $< 10\text{ mm}$ con tomografía computarizada de espiral] y lesiones auténticamente no mensurables).

Todas las lesiones mensurables hasta un máximo de 5 lesiones por órgano y 10 lesiones en total, representativas de todos los órganos comprometidos, se identificaron como lesiones diana y se registraron y midieron en la visita inicial. Las lesiones diana fueron seleccionadas sobre la base de su tamaño (las que tenían el diámetro más largo) y su adecuación para las mediciones reiteradas precisas (ya sea mediante técnicas con imágenes o clínicamente). Se calculaba la suma del diámetro más largo para todas las lesiones diana y se informaba como la suma de los diámetros más largos de la visita inicial. La suma de los diámetros más largos de la visita inicial se usaba como la referencia mediante la cual se caracterizaba la respuesta objetiva del tumor.

Todas las demás lesiones (o sitios de enfermedad) se identificaron como lesiones no diana.

La actividad antitumoral se evaluará en pacientes con lesiones mensurables y no mensurables según las pautas de los RECIST.

Se usaron las siguientes definiciones para evaluar la respuesta basada en las lesiones diana en cada punto temporal después de la visita inicial: respuesta completa (CR): la desaparición de todas las patologías conocidas y ningún sitio nuevo o síntomas relacionados con la enfermedad confirmados al menos 4 semanas después de la documentación inicial. Todos los sitios fueron evaluados, incluso los sitios no mensurables, tales como efusiones o marcadores. Respuesta parcial (PR): una reducción de al menos un 30% en la suma de los diámetros más largos de las lesiones diana, tomando como referencia la suma de los diámetros más largos de la visita inicial confirmada al menos 4 semanas después de la documentación inicial. La PR también se registraba cuando toda la enfermedad mensurable había desaparecido por completo, pero quedaba un componente no mensurable (es decir, ascitis) todavía presente aunque sin avanzar. Enfermedad estable (SD): no había ni una contracción suficiente para calificar como respuesta parcial ni el aumento suficiente como para calificar para la enfermedad progresiva. Enfermedad progresiva (PD): un incremento de al menos un 20% en la suma de los diámetros más largos de lesiones diana, tomando como referencia la menor suma de los diámetros más largos registrada desde que comenzó el tratamiento; o la aparición de una o más lesiones nuevas; o el avance inequívoco de un lesión no diana.

Las evaluaciones de la respuesta de las lesiones no diana se definieron de la siguiente manera: respuesta completa (CR): desaparición de todas las lesiones no diana y la normalización del nivel de marcadores tumorales, confirmado al menos 4 semanas después de la documentación inicial. Enfermedad estable (SD): persistencia de una o más lesiones no diana y/o el mantenimiento del nivel de marcadores tumorales por encima de los límites normales. Enfermedad progresiva (PD): la aparición de una o más lesiones no diana y/o el avance inequívoco de lesiones no diana existentes. Imposible de evaluar (UE): No se documentó ninguna lesión no diana en la visita inicial o desde que se inició el tratamiento.

Tiempo hasta el avance según el PSA

El tiempo hasta el avance según el PSA se resumió usando los métodos de Kaplan-Meier. El tiempo hasta el avance según el PSA se definió como el lapso comprendido entre la primera dosis del fármaco del estudio hasta el inicio del avance según el PSA. Los pacientes sin avance según el PSA el final del seguimiento fueron censurados en el momento de su última evaluación del PSA.

Supervivencia sin avance según la respuesta tumoral

La supervivencia sin avance se resumió usando los métodos de Kaplan-Meier. La supervivencia sin avance se definió como el lapso comprendido entre la primera dosis del fármaco del estudio hasta el inicio del avance de la enfermedad o hasta la muerte del paciente (por cualquier causa), lo que ocurriese primero. Los pacientes que no mostraron avance de la enfermedad o que no habían muerto fueron censurados en el último momento conocido en

que el paciente estaba libre de avance.

Criterios de valoración de seguridad/tolerabilidad

El criterio de valoración de seguridad primario era determinar la MTD y las DLT de *Nab*-docetaxel en pacientes con HRPC. Otros criterios de valoración de seguridad/tolerabilidad secundarios incluyen la incidencia de acontecimientos adversos (AE) y acontecimientos adversos serios (SAE) emergentes del tratamiento, anomalías de laboratorio y nadir de la mielosupresión durante la administración del fármaco del estudio, y porcentaje de pacientes en quienes hubo modificaciones de dosis, interrupciones de dosis y/o interrupción prematura para cada fármaco del estudio.

Los AE ocurridos durante el estudio fueron calificados según los Criterios comunes de terminología para los eventos adversos (CTCAE, *Common Terminology Criteria for Adverse Events*) v3.0 del NCI [*National Cancer Institute*, Instituto Nacional del Cáncer] (ver <http://ctep.cancer.gov/reporting/ctc.html>), si correspondía. Los AE que no se incluían en la escala de toxicidad se calificaban como de grado 1 = leves, grado 2 = moderados, grado 3 = severos, grado 4 = potencialmente letales, y grado 5 = mortales. Los AE no serios que se calificaban como posible, probable o definitivamente relacionados con el fármaco del estudio no requerían más evaluaciones pero se registraban. Las medicaciones del estudio podían interrumpirse por un AE a discreción del investigador. Los pacientes que requerían el manejo de la toxicidad eran examinados y evaluados al menos una vez por semana, según lo indicase la gravedad del evento.

Según el sistema NCI CTCAE de calificación de acontecimientos adversos, los valores de laboratorio de grado 3 o 4 se describían como “severos” o “potencialmente letales”. Por ejemplo, un recuento de neutrófilos $<500/\text{mm}^3$ cumpliría los criterios de laboratorio de grado 4 (“potencialmente letales”). Esta descripción no siempre era equivalente a la calificación de “serio” de un AE, de “potencialmente letal”. En la presente memoria descriptiva se brinda la definición de AE y SAE.

Para que los AE se considerasen serios según los criterios de “potencialmente letales”, debían juzgarse médicamente como que poseían “un riesgo inmediato de muerte por el evento tal como se presentó” y no por el potencial teórico para las consecuencias potencialmente letales. En el caso de un recuento de neutrófilos $<500/\text{mm}^3$, el AE se categorizaría como un AE de neutropenia de grado 4, pero no se lo consideraría automáticamente como un SAE, salvo que el médico de la investigación determinase que esto representa un evento inmediato potencialmente letal para el paciente. Específicamente, una neutropenia de grado 4 sin complicaciones no se reportaba como un SAE. La neutropenia asociada con fiebre, infección u hospitalización sí se reportaba como SAE.

Los pacientes en la población tratada fueron sometidos a seguimiento para determinar el desarrollo de los AE desde el inicio del fármaco del estudio hasta el fin del estudio o hasta 30 días después de terminado el tratamiento, lo que fuera más largo. Solo los pacientes con una clara documentación de que no se había administrado fármaco del estudio podían excluirse de la población tratada.

Criterios de valoración farmacocinéticos

Los criterios de valoración farmacocinéticos incluyen la constante de la tasa de eliminación, la semivida de eliminación, el volumen de distribución (V_z), la máxima concentración plasmática del fármaco ($C_{\text{máx}}$), el área bajo la curva de concentración plasmática en función del tiempo (AUC_{inf}) y la depuración plasmática.

Evaluaciones de laboratorio

Parámetros hematológicos: para investigar el grado máximo de mielosupresión, se resumieron los grados de los CTCAE para WBC, ANC, recuento de plaquetas y concentración de hemoglobina por el grado más severo para el primer ciclo de la terapia y por el grado más severo en cualquier momento en cualquier momento durante la terapia. La incidencia de pacientes con valores hematológicos de grado 3 o 4 según los CTCAE, que ocurrieron después de la primera dosis del fármaco del estudio se presentó para cada grupo. Los datos para los pacientes con valores hematológicos de grado 3 o 4 se enumeraron en una lista.

Química clínica: se resumieron las funciones hepática y renal usando los CTCAE para ALT, AST, total bilirrubina y creatinina. Se resumieron el número y porcentaje de pacientes que tenían cada grado de los CTCAE por el grado más severo para el primer ciclo de terapia y por el grado más severo en cualquier momento durante la terapia, para cada régimen de tratamiento; las pruebas de las diferencias de régimen de tratamiento se llevaron a cabo usando la prueba CMH. Se presentó para cada grupo la incidencia de pacientes con valores químicos de grado 3 o 4 según los CTCAE que ocurrieron después de la primera dosis del fármaco del estudio. Los datos para los pacientes con valores químicos de grado 3 o 4 se enumeraron en una lista.

Evaluación de biomarcadores moleculares

Se evaluaron los niveles de expresión de Caveolina-1 (Cav1).

Resultados

- Se midió la tasa de respuesta según el PSA (*prostate specific antigen*, antígeno prostático específico) en 42 pacientes tratados con una composición de nanopartículas que comprenden albúmina y docetaxel, a saber, *Nab*-docetaxel (a una dosis de 75 mg/m² cada 3 semanas) o una combinación de *Nab*-docetaxel y prednisona. En 13 pacientes tratados con *Nab*-docetaxel solo, hubo una respuesta confirmada por PSA en 3/13 (23 %). En 29
- 5 pacientes tratados con *Nab*-docetaxel más prednisona, hubo una respuesta confirmada por PSA en 13/29 (45 %), casi el doble de lo observado con *Nab*-docetaxel solo. De este modo el suministro basado en *Nab* de docetaxel permite un mejor efecto de la prednisona sobre los tumores de cáncer de próstata.

Ejemplo 4. Estudio de fase I de *Nab*-paclitaxel con carboplatino y radiación torácica en pacientes con NSCLC localmente avanzado

- 10 Un tercio de los pacientes con NSCLC presentaba una enfermedad localizada, no resecable. La quimiorradioterapia concurrente con paclitaxel (Taxol) una vez por semana y carboplatino lograba una mediana de supervivencia de ~14 meses. Se inició un ensayo de fase I usando *Nab*-paclitaxel con carboplatino una vez por semana y una terapia de radiación torácica en pacientes con NSCLC en estadio III no resecable para determinar la seguridad y tolerabilidad.
- 15 Los pacientes con NSCLC inoperable en estadio IIIA o IIIB, PS 0-1 y FEV 1 >800 ml ingresaron a las cohortes de dosis en aumento en un diseño modificado de 3+3 de *Nab*-paclitaxel, una vez por semana, comenzando por 40 mg/m² y aumentando de a 20 mg/m², en combinación con carboplatino (AUC 2) una vez por semana durante 7 semanas y la radiación torácica concurrente en 33 fracciones por técnicas conformales en 3D o bien, moduladas por la intensidad. Los pacientes recibieron 2 ciclos de terapia de consolidación con dosis completa de *Nab*-paclitaxel (100 mg/m² una vez por semana, durante 3 semanas) y carboplatino (AUC 6 el día uno de cada ciclo), cada 21 días.
- 20 El período de DLT (toxicidad limitativa de la dosis) se define como el período de quimiorradiación concurrente.

Resultados

- Se inscribieron once pacientes. Diez pacientes fueron tratados en 2 niveles de dosis de *Nab*-paclitaxel, 40 mg/m² (6 pacientes) y 60 mg/m² (4 pacientes). Un paciente firmó el consentimiento y luego se retiró. 6 pacientes fueron
- 25 tratados con 40 mg/m² sin DLT. 4 pacientes fueron tratados con 60 mg/m², con 2 DLT de dermatitis por radiación y esofagitis. Las toxicidades de grado 2-3 durante el tratamiento concurrente incluyeron: neutropenia, fiebre neutropénica, anemia, trombocitopenia, fatiga, esofagitis, mucositis, náuseas, dermatitis, hipoxia y deshidratación. No se observaron toxicidades de grado 4 durante el tratamiento concurrente. Diez pacientes fueron evaluables para la respuesta, donde hubo 9 respuestas parciales y 1 enfermedad estable. En siete pacientes hubo avance 3, 5, 6, 7, y 8, 16 y 20 meses después de la inscripción, y 3 pacientes permanecieron estables a los 2, 4 y 28 meses. La dosis
- 30 de *Nab*-paclitaxel recomendada para la fase II de una vez por semana es 40 mg/m².

Nab-paclitaxel una vez por semana fue seguro y bien tolerado, a una dosis de 40mg/m² cuando se usó en combinación con carboplatino y radiación torácica una vez por semana.

REIVINDICACIONES

1. Una composición que comprende nanopartículas, las cuales comprenden paclitaxel y una albúmina para usar en un método destinado al tratamiento del NSCLC en un individuo, donde el NSCLC es un carcinoma de células escamosas, donde el método comprende, asimismo, administrar un agente basado en platino al individuo.
- 5 2. La composición para usar según la reivindicación 1, en la que el método comprende, asimismo; seleccionar al individuo para el tratamiento basándose en características seleccionadas del grupo que consiste en lo siguiente: (i) niveles diferenciales de caveolina-1 (CAV1), (ii) niveles diferenciales de SPARC, (iii) niveles diferenciales de marcadores de hipoxia, (iv) niveles diferenciales de acidez del tumor, (v) niveles diferenciales de gp60, (vi) niveles diferenciales de timidilato sintasa (TS), (vii) niveles diferenciales de proteína asociada con la cinasa de fase S (Skp2), (viii) pérdida diferencial de heterocigocidad (LOH) del polimorfismo de nucleótido único (SNP), (ix) mutaciones Kras diferenciales, (x) metilación diferencial de la región promotora de genes relacionados con el tumor y (xi) captación de la albúmina diferencial.
- 10 3. La composición para usar según la reivindicación 2, en la que el nivel diferencial de marcadores de hipoxia es un nivel diferencial de anhidrasa-9 carbónica (CA-9) o un nivel diferencial de LDH, preferiblemente LDH-5 o
- 15 donde el nivel diferencial de acidez del tumor se basa en un nivel diferencial de HIF-1 α , un nivel diferencial de HIF-2 α o un nivel diferencial de gen 1 expresado en los condrocitos embrionarios diferenciados (DEC-1).
4. La composición para usar según una cualquiera de las reivindicaciones 1-3, en la que el método comprende administrar la composición que comprende nanopartículas, las cuales comprenden paclitaxel y albúmina, en una cantidad entre aproximadamente 50 mg/m² y alrededor de 125 mg/m².
- 20 5. La composición para usar según una cualquiera de las reivindicaciones 1-4, en la que el método comprende:
 administrar la composición que comprende nanopartículas, las cuales comprenden paclitaxel y albúmina, una vez por semana o
 administrar el agente basado en platino en una cantidad variable entre aproximadamente AUC = 2 y alrededor de AUC = 6; o
- 25 administrar el agente basado en platino una vez cada tres semanas.
6. La composición para usar según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en la que el método comprende administrar la composición que comprende nanopartículas, las cuales comprenden paclitaxel y albúmina, en una cantidad de 100 mg/m² una vez por semana, y el agente basado en platino en una cantidad de AUC = 6, una vez cada tres semanas.
- 30 7. La composición para usar según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en la que el paclitaxel presente en las nanopartículas está recubierto con albúmina o
 en la que las nanopartículas presentes en la composición tienen un diámetro promedio no mayor que 200 nm aproximadamente.
- 35 8. La composición para usar según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en la que el NSCLC es NSCLC en estadio IIIB o NSCLC en estadio IV.
9. La composición para usar según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en la que la composición que comprende nanopartículas, las cuales comprenden paclitaxel y albúmina, y el agente basado en platino se administran por vía parenteral, preferiblemente, por vía intravenosa.
- 40 10. La composición para usar según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, en la que el agente basado en platino es carboplatino.
11. La composición para usar según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, en la que el individuo es un ser humano.
12. La composición para usar según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, en la que el método comprende, asimismo, la administración de radiación torácica.
- 45 13. La composición para usar según la reivindicación 12, en tanto en cuanto depende de las reivindicaciones 1-3, 5 y 7-11 en la que el método comprende administrar la composición que comprende nanopartículas, las cuales comprenden paclitaxel y albúmina, en una cantidad variable entre aproximadamente 20 mg/m² y alrededor de 60 mg/m² una vez por semana, un agente basado en platino en una cantidad variable entre aproximadamente AUC = 2 y alrededor de AUC = 6 una vez por semana, y radiación torácica en una cantidad variable entre aproximadamente 25 y alrededor de 40 fracciones por técnicas conformales en 3D o bien, moduladas por la intensidad de manera concurrente.
- 50

14. Un método *in vitro* para evaluar si un individuo con NSCLC responderá al tratamiento, método que comprende evaluar una o más características del NSCLC seleccionadas del grupo que consiste en lo siguiente: (a) carcinoma de células escamosas, (b) niveles diferenciales de caveolina-1 (CAV1), (c) niveles diferenciales de SPARC, (d) niveles diferenciales de marcadores de hipoxia, (e) niveles diferenciales de acidez del tumor, (f) niveles diferenciales de gp60, (g) niveles diferenciales de timidilato sintasa (TS), (h) niveles diferenciales de proteína asociada con la cinasa de fase S (Skp2), (i) pérdida diferencial de heterocigocidad (LOH) del polimorfismo de nucleótido único (SNP), (j) mutaciones Kras diferenciales, (k) metilación diferencial de la región promotora de genes relacionados con el tumor, y (l) captación de la albúmina diferencial, donde una o más de las características del NSCLC indica que el individuo responderá al tratamiento y donde el tratamiento comprende i) una composición que comprende nanopartículas, las cuales comprenden paclitaxel y una albúmina y ii) un agente basado en platino.
15. Un método *in vitro* para identificar a un individuo con NSCLC con probabilidad de responder al tratamiento, en el que el tratamiento comprende: a) una composición que comprende nanopartículas, las cuales comprenden paclitaxel y una albúmina, y b) un agente basado en platino, método que comprende:
- (A) evaluar una o más características del NSCLC seleccionadas del grupo que consiste en lo siguiente: (i) carcinoma de células escamosas, (ii) niveles diferenciales de caveolina-1 (CAV1), (iii) niveles diferenciales de SPARC, (iv) niveles diferenciales de marcadores de hipoxia, (v) niveles diferenciales de acidez del tumor, (vi) niveles diferenciales de gp60, (vii) niveles diferenciales de timidilato sintasa (TS), (viii) niveles diferenciales de proteína asociada con la cinasa de fase S (Skp2), (ix) pérdida diferencial de heterocigocidad (LOH) del polimorfismo de nucleótido único (SNP), (x) mutaciones Kras diferenciales, (xi) metilación diferencial de la región promotora de genes relacionados con el tumor y (xii) captación de la albúmina diferencial y
- (B) identificar al individuo que tiene una o más de las características del NSCLC seleccionadas del grupo que consiste en lo siguiente: (i) carcinoma de células escamosas, (ii) niveles diferenciales de caveolina-1 (CAV1), (iii) niveles diferenciales de SPARC, (iv) niveles diferenciales de marcadores de hipoxia, (v) niveles diferenciales de acidez del tumor, (vi) niveles diferenciales de gp60, (vii) niveles diferenciales de timidilato sintasa (TS), (viii) niveles diferenciales de proteína asociada con la cinasa de fase S (Skp2), (ix) pérdida diferencial de heterocigocidad (LOH) del polimorfismo de nucleótido único (SNP), (x) mutaciones Kras diferenciales, (xi) metilación diferencial de la región promotora de genes relacionados con el tumor y (xii) captación de la albúmina diferencial.