(19) OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 729 622**

(51) Int. CI.:

A61K 38/10 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)

(12) TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA T3

(86) Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **29.05.2009 PCT/US2009/045658**

(87) Fecha y número de publicación internacional: **10.12.2009 WO09148954**

(96) Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **29.05.2009 E 09759115 (0)**

(97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: **13.03.2019 EP 2307041**

(54) Título: **Péptido mimético de TPO para prevenir el desorden hematológico asociado al tratamiento contra el cáncer**

(30) Prioridad:

03.06.2008 US 58376 P

(45) Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
05.11.2019

(73) Titular/es:

JANSSEN PHARMACEUTICA, N.V. (100.0%)
Turnhoutseweg 30
2340 Beerse, BE

(72) Inventor/es:

YURKOW, EDWARD, J. y
SHUKLA, UMESH

(74) Agente/Representante:

SÁEZ MAESO, Ana

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

Péptido mimético de TPO para prevenir el desorden hematológico asociado al tratamiento contra el cáncer.

Solicitud relacionada

Campo de la invención

La presente invención provee un método para el tratamiento y/o la prevención de los desórdenes hematológicos, tales como anemia y trombocitopenia, en un sujeto sometido a un tratamiento contra el cáncer, por lo cual se administra un compuesto peptídico mimético de TPO utilizando un régimen de dosificación específico. El régimen de dosificación involucra la administración del compuesto peptídico mimético de TPO dentro de un periodo de tiempo específico que circunda la administración de un agente quimioterapéutico. El régimen de dosificación también involucra la monitorización de los parámetros hematológicos del sujeto para poder así determinar la dosis de los tratamientos subsecuentes.

Antecedentes de la invención

Anemia

Aproximadamente, el 75% de los sujetos con cáncer que reciben quimioterapia desarrollan anemia, y la gravedad e incidencia de la anemia aumentan a medida que aumentan los ciclos de tratamiento. La incidencia de anemia fue mayor en sujetos con cáncer de pulmón (83.3%) y con neoplasias ginecológicas (88.3%).[1] En una publicación previa se había reportado una incidencia similar, tal y como se resume en la Tabla 1.[2] La gravedad e incidencia de la anemia dependen de varios factores, incluyendo el tipo y extensión de la enfermedad, y el tipo, calendarización, intensidad, y duración de la quimioterapia. Por ejemplo, se ha reportado que anemia de Grado 2, o superior, presenta una incidencia de anemia tan alta como el 71% en sujetos con cáncer pulmonar de células no pequeñas (CPCNP) que reciben una combinación de análogos de platino y de gemcitabina, y la incidencia de anemia Grado 3 o superior, en este contexto, se ha reportado que es del 28% (la literatura reporta un intervalo del 5 al 28%).[3,4] Se ha reportado que la incidencia de transfusión en este contexto es de aproximadamente el 39%. [5]

Tabla 1. Incidencia estimada y Gravedad de la anemia inducida por quimioterapia

Tipo de tumor avanzado	Casos nuevos estimados en 2005 (EUA)	Anemia Grado 1-2 (Hb >8 g/dl)	Anemia Grado 3-4 (Hb <8 g/dl)
Cáncer pulmonar de células no pequeñas	155,00	hasta el 85%	hasta el 34%
Cáncer pulmonar de células pequeñas	17,000	hasta el 75%	hasta el 55%
Mama	213,000	hasta el 84%	hasta el 11%
Ovarios	22,000	hasta el 78%	hasta el 42%
Linfoma	63,000	hasta el 63%	hasta el 79%
Colorrectal	150,000	hasta el 60%	hasta el 10%
Cabeza y cuello	29,000	hasta el 74%	hasta el 14%

Hb=hemoglobina

La fatiga es uno de los principales síntomas asociados con la anemia inducida por quimioterapia (AIQ). La anemia es conocida como un factor pronóstico adverso para muchas formas de cáncer. Se ha reportado que la anemia está asociada negativamente con la supervivencia en una amplia variedad de formas de cáncer como cáncer de pulmón, cáncer de cabeza y cuello, mieloma, cáncer de próstata y linfoma.[6] Previo a la llegada de los agentes estimulantes de eritropoyesis (AEEs) (epoetina alfa (Epogen®, Eprex®, Procrit®), epoetina beta (Neo Recormon®), y darbepoetina alfa (Aranesp®), el tratamiento de AIQ estaba limitado para casos severos de anemia (niveles de hemoglobina de 7-8 g/dl) debido a la dependencia de transfusiones de glóbulos rojos un donador, que son un recurso limitante y que están asociados a preocupaciones sobre la transmisión de enfermedades infecciosas y la aloinmunización. Los AEEs han cambiado la estrategia para el tratamiento de AIQ. Varias organizaciones han desarrollado pautas de práctica clínica para el uso de AEEs basadas en estudios publicados que demuestran aumentos en los niveles de hemoglobina, disminuciones en los requerimientos de transfusiones, y mejoras en la calidad de vida. [7-9] Las directrices de la The American Society of Clinical Oncology/American Society of Hematology (ASCO/ASH), revisadas en el 2007, recomiendan iniciar el tratamiento con AEEs, a medida que la hemoglobina (Hb) se aproxima a, o cae debajo de, 10 g/dl. Sin embargo, el uso actual de AEEs se ha asociado con un posible aumento de eventos vasculares trombóticos

y un aumento en la mortalidad en sujetos en hemodiálisis con enfermedad cardiaca, sujetos sometidos a cirugía de derivación de la arteria coronaria o sujetos con cáncer de mama que reciben quimioterapia.[11]

Un agente que sea capaz de prevenir la aparición de AIQ al inicio del tratamiento de quimioterapia sin aumentar los niveles de Hb por encima del valor de la línea base, y por lo tanto eliminar los aumentos de Hb potencialmente dañinos que se asocian con el uso de AEEs, es altamente deseable. La trombopoyetina (TPO) es el principal regulador fisiológico de la producción de plaquetas, pero existe evidencia adicional sugiere que la TPO tiene un intervalo de actividades más pleiotrópico. Se ha observado pancitopenia en ausencia de TPO o de su receptor, c-Mpl.[12.13] La TPO mantiene la viabilidad de células madre hematopoyéticas,[14,15] previene la apoptosis de células de médula ósea irradiadas,[16] ocasiona la expansión de la población de células madre en combinación con otras citoquinas,[17] aumenta la recuperación *in vivo* de plaquetas y de eritroides después de la irradiación,[18] y aumenta la movilización de células madre hacia la sangre periférica.[19] Estos efectos multilinaje apoyan la hipótesis de que un agonista de TPO podría mejorar efectivamente la AIQ al limitar la apoptosis en células progenitoras hematopoyéticas y al expandir la población de células madre hematopoyéticas.

Trombocitopenia

Adicionalmente, un agonista de TPO podría resultar eficaz para prevenir la trombocitopenia inducida por quimioterapia (TIQ). Los sujetos con TIQ presentan episodios hemorrágicos clínicamente significativos que se asocian a resultados clínicos deficientes. Dichos episodios de sangrado ocasionan un retraso en la quimioterapia o la modificación de la dosis.[20]

El compuesto peptídico mimético de TPO

El compuesto peptídico mimético de TPO es un péptido mimético de TPO PEGilado que no presenta homología con TPO y que tiene el potencial para prevenir la AIQ y la TIQ. Véase los ejemplos, US 7,576,056, US 7,723,295, US 2008/0119384 (Las solicitudes de patentes US con los números de serie 10/918,561, presentada el 13 de agosto del 2004; 11/200,416, presentada el 9 de agosto del 2005 y 11/354,065 presentada el 14 de febrero del 2006,). La ausencia de homología con TPO reduce el potencial para la generación de anticuerpos anti TPO. La PEGilación del péptido conduce a el aclaramiento reducido del compuesto sin ocasionar una pérdida en la potencia. El compuesto peptídico mimético de TPO es un péptido de 29 aminoácidos que contiene dos cadenas de 14 aminoácidos unidas por un residuo lisinamida, como se muestra a continuación:

I E G P T L R Q (2-Nal) L A A R (Sar)

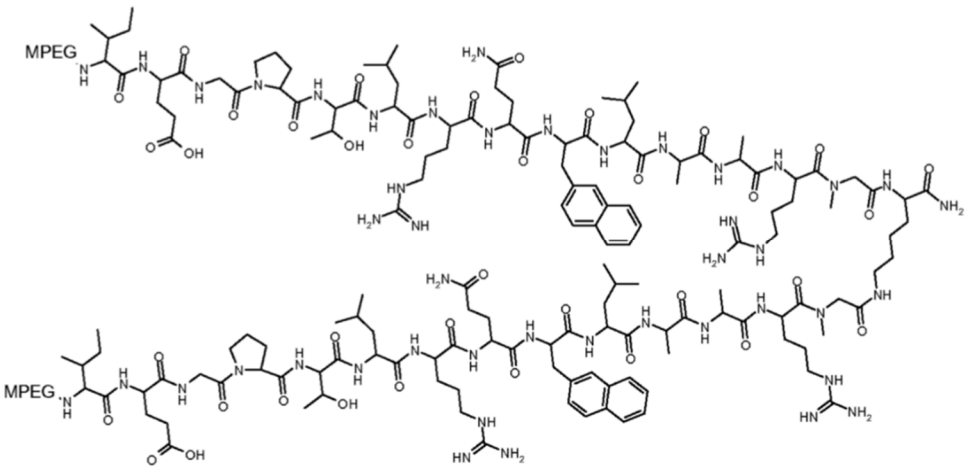
\

$K(NH_2)$

/

I E G P T L R Q (2-Nal) L A A R (Sar)

Teniendo un residuo MPEG de 20,000, unido covalentemente a cada isoleucina en el N-terminal. La estrcutura molecular completa del compuesto peptídico mimético de TPO se detalla a continuación:



El nombre químico completo del compuesto peptídico mimético de TPO es: Metoxipolietilenglicol20000-propionil-L-Isoleucil-L-Glutamil-Glicil-L-Prolil-L-Treonil-L-Leucil-L-Arginil-L-Glutaminil-L-2-Naftilalanil-L-Leucil-L-Alanil-L-Alanil-L-

Arginil-Sarcosil-Ne-(metoxipolietilenglico120000-propionil-L-Isoleucil-L-Glutamil-Glicicl-L-Prolil-L-Treonil-L-Leucil-L-Arginil-L-Glutaminil-L-2-Naftilalanil-L-Leucil-L-Alanil-L-Alanil-L-Arginil-Sarcosilo)-Lisinamida.

El compuesto peptídico mimético de TPO, está compuesto por dos cadenas peptídicas idénticas de 14 aminoácidos cada una, se encuentran unidas por un residuo de lisinamida y unidas en cada N-terminal a una cadena de polietilenglicol (PEG) con un peso molecular de aproximadamente 20,000 Daltons. El peso molecular del péptido parental en ausencia de PEG es de 3,295 Daltons, y con dos cadenas de PEG es de aproximadamente 43,295 Daltons. El compuesto peptídico mimético de TPO tiene una estructura molecular abreviada de (MPEG-Ile-Glu-Gly-Pro-Thr-Leu-Arg-Gln-(2-Nal)-Leu-Ala-Ala-Arg-(Sar))$_2$-Lys-NH_2; donde (2-Nal) es β-(2-naftal) alanina, (Sar) es sarcosina y MPEG es metoxipoli(etilenglicol) (con un peso molecular de aproximadamente 20,000 Daltons).

Estudios preclínicos

Los estudios preclínicos con el compuesto peptídico mimético de TPO demostraron un efecto sobre la anemia inducida por carboplatino y la trombocitopenia inducida por carboplatino en ratones. Véase los ejemplos, US 7,576,056, US 7,723,295, US 2008/0119384 (Las solicitudes de patentes US con los números de serie 10/918,561, presentada el 13 de agosto del 2004; 11/200,416, presentada el 9 de agosto del 2005 y 11/354,065 presentada el 14 de febrero del 2006). Los datos obtenidos apoyan un mecanismo potencial para la estimulación del linaje y de la mieloprotección. Una preocupación importante al utilizar factores de crecimiento durante los tratamientos contra el cáncer, es la posibilidad que existe de promover el crecimiento de los tumores. La administración del compuesto peptídico mimético de TPO por sí sola, no aumentó el crecimiento del tumor y la adición de hasta tres ciclos del tratamiento del compuesto peptídico mimético de TPO a la terapia con carboplatino no tuvo un impacto negativo en el retraso del crecimiento tumoral y, de hecho, dio lugar a una pequeña ventaja en la supervivencia al comparar el tratamiento con únicamente carboplatino. Véase el ejemplo 1. Estos resultados son consistentes con los reportes realizados en la literatura, donde se sugiere que el receptor de trombopoyetina c-mpl tiene una expresión extremadamente limitada en líneas de células tumorales de linaje no mieloide.[22] Estudios clínicos en voluntarios sanos. El primer estudio realizado en humanos demostró que dosis intravenosas únicas (i.v.) del compuesto peptídico mimético de TPO eran seguras y generalmente muy bien toleradas sobre el intervalo de dosis probada (0.375 a 3 μg/kg), y no existió evidencia de la formación de anticuerpos contra el compuesto peptídico mimético de TPO. Véase el ejemplo, US 2008/0119384 (Las solicitudes de patentes US No.11/354,065, presentada el 14 de febrero del 2006,). Se observó un aumento no lineal dependiente de la dosis en el conteo medio de plaquetas. También se presentaron indicios de que el compuesto peptídico mimético de TPO, aumentó el número medio de células progenitoras hematopoyéticas, esto a pesar de que el estudio no fue diseñado de manera específica para poder evaluar esto.

Estudios clínicos en sujetos con cáncer

Los resultados preliminares de una investigación en curso con 46 sujetos con cáncer (N=12 a 1.5μg/kg, 12 a 2.25 μg/kg, 10 a 3 μg/kg, y 12 con placebo) que tenían quimioterapias basadas en platino, sugieren que, al comparar con el grupo placebo, las dosis de 2.25 y 3 μg/kg del compuesto peptídico mimético de TPO, aumentaron el conteo de plaquetas y mostraron tendencias de preservación para la hemoglobina. Véase Ejemplo 2. Estos datos sugieren que el compuesto peptídico mimético de TPO presenta una utilidad potencial para la prevención de la anemia y la trombocitopenia inducidas por quimioterapia

En sujetos con CPCNP que se encontraban bajo un régimen de 21 días de quimioterapia con gemcitabina y con carboplatino o con cisplatino, la administración conjunta del compuesto peptídico mimético de TPO proporciona una tasa de incidencia más baja de (1) el criterio de valoración de anemia de Grado 2 o superior, o (2) una caída de ≥ 2 g/dl en la hemoglobina en el primer día de cualquier ciclo de quimioterapia (Ciclo 2 al 6) en relación con la línea base o basal (Ciclo 1, Día 1), o (3) el uso de la intervención de rescate para anemia (por ejemplo, agentes estimulantes de eritropoyesis [AEEs], transfusiones de glóbulos rojos [GR]), en comparación con el placebo.

En sujetos con CPCNP que se encontraban bajo un régimen de 21 días de quimioterapia con gemcitabina y con carboplatino o con cisplatino, la administración conjunta del compuesto peptídico mimético de TPO proporciona una tasa de incidencia más baja de (1) el criterio de valoración de trombocitopenia de Grado 2, o superior, o (2) el uso de transfusiones de plaquetas, en comparación con el placebo.

Un aumento en el conteo de plaquetas que es > 3 veces el valor de la línea basal o de más de 1,000,000 de plaquetas por μl en el plasma, se considera excesivo y proporciona un mayor riesgo de eventos trombovasculares en sujetos con cáncer. Particularmente, cuando se activan las plaquetas, resultan un factor clave en la cascada de coagulación que ocasiona la formación de trombos. Por lo tanto, existe la necesidad de un régimen de dosificación para el compuesto peptídico mimético de TPO que tenga en cuenta los resultados de las plaquetas de cada sujeto de manera individual durante cada ciclo de quimioterapia, que además minimice o supere el riesgo de eventos trombovasculares debidos a los aumentos excesivos de plaquetas mientras se trata a los sujetos con el compuesto peptídico mimético de TPO para la prevención de AIQ y TIQ.

El régimen para dosificar la invención fue diseñado para aumentar la seguridad del compuesto peptídico mimético de TPO y para aumentar la eficacia del compuesto peptídico mimético de TPO mientras se trata y/o se previene la AIQ y la TIQ en sujetos sometidos a quimioterapia.

Resumen de la invención

La invención incluye un método para el tratamiento y/o la prevención de la anemia inducida por quimioterapia en sujetos sometidos a un tratamiento contra el cáncer, este comprende administrar el compuesto peptídico mimético de TPO como se define en la reivindicación 1, dentro de las dos horas previas a la administración de dicho tratamiento contra el cáncer.

La invención está basada, parcialmente, en la determinación de que el efecto máximo del compuesto peptídico mimético de TPO sobre el conteo de plaquetas se produce 15 días después de la administración de dicho compuesto peptídico mimético de TPO.

En una realización preferida, se determina el conteo de plaquetas.

En otra realización preferida, se determina el valor de la hemoglobina.

Además, se describe como ajustar la dosis del compuesto peptídico mimético de TPO, si es necesario, en función de los valores hematológicos del sujeto. Ajustar la dosis incluye reducir la dosis o mantener la dosis.

Con la intención de ejemplificar este aspecto de la invención, las dosis del compuesto peptídico mimético de TPO para cada ciclo de un régimen de tratamiento de seis ciclos se describen en la Tabla 2.

Dosificación basada en la respuesta de plaquetas

Tabla 2

Descripción general de las dosis del compuesto peptídico mimético de TPO para los Ciclos 1 al 6	
Ciclo	El compuesto peptídico mimético de TPO ()
1	2.5
2	3.0
3	2.0 a 3.5[2]
4	2.0 a 3.5[2]
5	2.0 a 3.5[2]
6	2.0 a 3.5[2]
Si es necesario, la dosis se reducirá a 2.5 μg/kg o se retendrá según el conteo de plaquetas del sujeto en el Ciclo 1, Día 15 y en el Ciclo 2, Día 1. [2]Si es necesario, la dosis se titulará o se retendrá según el conteo de plaquetas del sujeto en el día 15 del Ciclo previo y el Día 2 de este Ciclo.	

En el Día 1 del Ciclo 2, cada sujeto va a recibir 3.0 μg/kg del compuesto peptídico mimético de TPO. En el caso de que el conteo de plaquetas del sujeto sea > 700,000/μl en Ciclo 1 del Día 15, y el conteo de plaquetas permanezca de > 500,000/μl pero sea de <700,000/μl en el Día 1 del Ciclo 2, el sujeto va a recibir la dosis reducida de 2.5 μg/kg del compuesto peptídico mimético de TPO o del placebo. Si el conteo de plaquetas es de > 700,000/μl en el Día 1 del Ciclo 2, el sujeto no recibirá la administración del compuesto peptídico mimético de TPO en el Ciclo 2.

Como se indica en la Tabla 3, en el Día 1 del Ciclo 3 al 6, la dosis del compuesto peptídico mimético de TPO dependerá del conteo de plaquetas en el Día 15 del ciclo anterior.

En los Ciclos del 2 al 5, si el conteo de plaquetas del sujeto en el Día 15 es de > 700,000/μl, y el conteo de plaquetas en el Día 1 del siguiente ciclo de quimioterapia permanece de > 700,000/μl, al sujeto no se le administrará el compuesto peptídico mimético de TPO o el placebo durante dicho ciclo. Los sujetos volverán a recibir la dosis en los ciclos subsecuentes si el conteo de plaquetas es de < 700,00/μL en el Día 1 del ciclo de quimioterapia.

Con la intención de ejemplificar este aspecto de la invención, a continuación, se provee un esquema para la titulación de la dosificación:

Tabla 3. El esquema de titulación de dosis del compuesto peptídico mimético de TPO para los Ciclos 3 al 6

Conteo de plaquetas del día 15 del ciclo previo de quimioterapia (Ciclo 2 al 5) x1000 (/μL)	Dosis del compuesto peptídico mimético de TPO (μg/kg) para el siguiente ciclo de quimioterapia (Ciclo 3 al 6)
≥ 900[1]	2.0
501-899[1]	2.5
101-500	3.0
50-100	3.25
< 50	3.5
[1]Si el conteo de plaquetas del sujeto en el Día 1 del siguiente ciclo de quimioterapia es de > 700,000/μl, el sujeto no recibirá la dosis del compuesto peptídico mimético de TPO o del placebo durante dicho ciclo. Los sujetos pueden recibir la dosificación de nuevo para los ciclos subsecuentes si las plaquetas son > 700,000/μl en el Día 1 de ese ciclo de quimioterapia. Si el conteo de plaquetas continúa siendo de > 700,000/μl en el Día 1 de dos ciclos consecutivos, el sujeto no recibirá dosis adicionales del compuesto peptídico mimético de TPO.	

Dosificación basada en el valor de la hemoglobina

Con la finalidad de maximizar la seguridad del sujeto, los valores de hemoglobina de cada sujeto deberán ser evaluados en el Día 1 de cada ciclo de quimioterapia para determinar si la dosis del compuesto peptídico mimético de TPO debe mantenerse. Específicamente, si un sujeto tiene un valor de hemoglobina de >15 g/dl o tiene un aumento del valor de la línea base de ≥ 2g/dl en el día 1 de cualquier ciclo, el sujeto no recibirá la dosis del compuesto peptídico mimético de TPO para dicho ciclo. La dosis del compuesto peptídico mimético de TPO no será modificada en función de los valores de hemoglobina.

El compuesto peptídico mimético de TPO o el placebo serán administrados como un bolo intravenoso el Día 1 de cada ciclo de quimioterapia, dentro de las 2 horas previas a recibir la quimioterapia.

Evaluaciones de la eficacia

Las evaluaciones de la eficacia incluyen:

La diferencia en las tasas de incidencia entre el compuesto peptídico mimético de TPO y el placebo en (1) el criterio de valoración de anemia de Grado 2 o superior, o (2) en una caída ≥ 2 g/dl en la hemoglobina en el primer día de cualquier ciclo de quimioterapia (Ciclo 2 al 6) relativo a la línea basal (Ciclo 1, Día 1), o (3) el uso de la intervención de rescate para la anemia (por ejemplo, AEEs, transfusiones de glóbulos rojos) puede emplearse para la evaluación de la eficacia.

La diferencia entre el compuesto peptídico mimético de TPO y el placebo en las tasas de incidencia en el criterio de valoración de la trombocitopenia de Grado 2 o superior o el uso de transfusión de plaquetas.

La diferencia en las tasas de incidencia entre el compuesto peptídico mimético de TPO y el placebo de cada componente individual de los criterios de valoración para la anemia y para la trombocitopenia.

La hemoglobina, el conteo de plaquetas, el uso de AEE, y el uso de transfusiones de plaquetas y de glóbulos rojos, pueden ser los criterios utilizados para evaluar los puntos finales de la eficiencia. Estos parámetros también pueden ser parte de la evaluación de seguridad.

Breve descripción de los dibujos

La Figura 1 es una gráfica que muestra los tiempos individuales hasta el punto final por grupo de todos los animales estudiados en el Ejemplo 1.

La Figura 2 es una gráfica que muestra la mediana de las curvas de crecimiento tumoral (Figura 2a) y los gráficos de Kaplan-Meier (Figura 2b) para los grupos de animales estudiados en el Ejemplo 1.

Las Figuras 3a-3c muestran valores medios de plaquetas, reticulocitos y hematocritos, respectivamente, para los Grupos 6-9 de los animales estudiados en el Ejemplo 1 en los Días 10, 13, 21 y 24. Estos datos también se incluyen en forma tabular en las Tablas 4a-4d.

La Figura 4 es una gráfica que muestra el cambio medio de los conteos de plaquetas desde el valor de la línea base (Media +/- SE) como resultado del tratamiento de sujetos con el compuesto peptídico mimético TPO, de acuerdo con el Ejemplo 2.

La Figura 5 es una gráfica que muestra el cambio medio de mínimos cuadrados de los valores de hemoglobina con respecto al basal (Media +/- SE) como resultado del tratamiento de sujetos con el compuesto peptídico mimético de TPO, de acuerdo con el Ejemplo 2.

Descripción detallada de la invención

Abreviaturas

Las siguientes abreviaturas pueden utilizarse a lo largo de la especificación.

EA(s)	Evento(s) adverso(s)
CAN	Conteo absoluto de neutrófilos
TPTA	Tiempo parcial de tromboplastina activado
AST	Aspartato aminotransferasa
IBF	Inventario breve de fatiga
BFU-E	Unidad formadora de colonias eritroides en ramillete
AIQ	Anemia inducida por quimioterapia
TIQ	Trombocitopenia inducida por quimioterapia
Dímero D	Producto de la partición de fibrina, dímero D
ECG	Electrocardiograma
CE50	Concentración efectiva que induce 50% del efecto máximo
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
AEE	Agente estimulante de eritropoyesis
EFTC-An	Evaluación funcional de la terapia contra en cáncer-Anemia
F1+2	Fragmento F1+2 de la protrombina
FU	Seguimiento “*follow up*”
IGC	Impresiones globales de cambio
HB	Hemoglobina
EPOhu	Eritropoyetina humana
TPOhu	Trombopoyetina humana
IL	Interleucina
iv	Intravenosa
LBIN	Límite bajo de intervalo normal
MC	Mínimos cuadrados
CPCNP	Cáncer pulmonar de células no pequeñas
FD	Farmacodinamia
FCPD	Factor de crecimiento derivado de plaquetas
PEG	Polietilenglicol
FP4	Factor plaquetario 4
SLP	Supervivencia libre de progresión
FC	Farmacocinética

GR	Glóbulos rojos
CERTS	Criterios de evaluación de respuesta en tumores solidos
FCT	Factor de crecimiento transformante
CTFH	Capacidad total de fijación de hierro
TPO	Trombopoyetina
ETV	Evento trombovascular
GB	Glóbulos blancos
DLN	Dentro de los límites normales

Definiciones

Los siguientes términos definidos pueden utilizarse a lo largo de la especificación.

Tal como se utiliza en el presente documento, los términos “que comprende”, “que contiene”, “que tiene” y “que incluye” se utilizan de forma abierta en un sentido no limitante.

“Anemia” es la deficiencia de glóbulos rojos (GR) y/o de hemoglobina. Esto resulta en capacidad reducida de la sangre para transferir oxígeno a los tejidos, ocasionando hipoxia tisular. Dado que todas las células humanas dependen del oxígeno para poder sobrevivir, diversos grados de anemia pueden tener una amplia gama de consecuencias clínicas. La hemoglobina (la proteína transportadora de oxígeno en los glóbulos rojos) debe estar presente para poder garantizar la oxigenación adecuada de todos los tejidos y todos los órganos del cuerpo.

“Grado de anemia” es la gravedad de la anemia en una escala del 0 al 5 según se determina de acuerdo con los criterios especificados en el Anexo 1.

“Grado de trombocitopenia” es la gravedad de la trombocitopenia según se determina de acuerdo con los criterios especificados en el Anexo 1.

El “Hematocrito” (Ht o HCT) y el volumen de células empacadas (VCE) son medidas de la proporción del volumen de sangre ocupada por glóbulos rojos. Los valores normales para hombres son de 45 ± 7 (38-52%) y de 42 ± 5 (37-47%) para mujeres.

La “hemoglobina”, también escrita como haemoglobina y abreviada como Hb, es la metaloproteína transportadora de oxígeno que contiene el hierro en los glóbulos rojos de la sangre.

El “valor de hemoglobina” es la cantidad de hemoglobina presente en sangre expresada en g/dl.

El “volumen plaquetario medio” (VPM) es la medida del tamaño promedio de las plaquetas en sangre y se incluye típicamente en los exámenes de sangre. Dado que el tamaño promedio de las plaquetas es mayor cuando el cuerpo se encuentra produciendo mayor número de plaquetas, los resultados de las pruebas VPM pueden utilizarse para realizar inferencias sobre la producción de plaquetas en la médula ósea.

“Agente de mielosupresión” es un agente que puede causar una condición en la cual la actividad de la médula ósea disminuye y esto resulta en una disminución de glóbulos rojos, leucocitos y de plaquetas.

“Nadir” es el conteo sanguíneo más bajo para un sujeto determinado en un periodo de tiempo determinado (es decir, el CAN Nadir del sujeto o su conteo absoluto de neutrófilos). Por ejemplo, los sujetos sometidos a quimioterapia van a exhibir un CAN Nadir una semana después de comenzar la terapia debido la supresión de la médula ósea.

La “neutropenia” es un desorden hematológico caracterizado por un conteo anormalmente bajo de neutrófilos (un tipo de glóbulo blanco o leucocito). Los neutrófilos normalmente comprenden el 50-70% de los glóbulos blancos en circulación y funcionan como una defensa primaria contra infecciones al destruir a las bacterias presentes en sangre. Por lo tanto, los sujetos con neutropenia son más susceptibles a infecciones bacterianas y sin atención médica inmediata, la afección puede llegar a ser mortal.

El “conteo de neutrófilos” también conocido como “conteo absoluto de neutrófilos” (CAN) es una medida del número de granulocitos neutrófilos (también conocidos como células polimorfonucleares, PMNs, polis, granulocitos, neutrófilos segmentados o segs) presentes en la sangre. Los neutrófilos son un tipo de glóbulo blanco que combate a las infecciones. El RAN se calcula a partir de las mediciones del número total de glóbulos blancos (GB) y del número de neutrófilos y bandas, que en conjunto forman el número total de glóbulos blancos. Un CAN normal está por encima de 1,500. Un CAN menor a 500 se define como neutropenia y aumenta significativamente el riesgo de infección. La

neutropenia es la condición de un bajo CAN, y la condición más común donde se medirá un CAN es en el contexto de la quimioterapia para tratar el cáncer.

La “pancitopenia” es una condición médica en la que existe una reducción en el número de glóbulos rojos y de glóbulos blancos, al igual que de plaquetas. La pancitopenia generalmente se debe a enfermedades que afectan la médula ósea. La quimioterapia para tumores malignos también puede ocasionar pancitopenia si el fármaco o fármacos utilizados ocasionan la supresión de la médula ósea.

El “conteo de plaquetas” es el número calculado de plaquetas en un volumen de sangre, comúnmente expresado como plaquetas por milímetro cúbico (cmm) de la sangre total. El conteo de plaquetas normal se encuentra en un intervalo de 150,000 a 450,000 por microlitro (o 150-450 x 10^9 por litro). Estos valores pueden variar significativamente entre laboratorios distintos.

Los “glóbulos rojos” también conocidos como “eritrocitos” son el tipo más común de célula sanguínea y son el principal medio de suministro de oxígeno de los pulmones a los tejidos corporales a través de la sangre.

La “trombocitopenia” es la presencia de relativamente pocas plaquetas en la sangre. En general, un conteo de plaquetas normal oscila de entre 150,000 a 450,000 por mm^3. Estos límites, sin embargo, están determinados por el percentil inferior y superior, y una desviación no necesariamente implica alguna forma de enfermedad. El número de plaquetas en una muestra de sangre también disminuye relativamente rápido con el tiempo y el conteo bajo de plaquetas puede deberse a un retraso entre el muestreo y el análisis.

El “recuento de glóbulos blancos” es el número de glóbulos blancos (GB) presentes en la sangre. Los glóbulos blancos generalmente se miden como parte de un conteo sanguíneo completo (CSC). Los glóbulos blancos son las células capaces de combatir infecciones en sangre. Existen diferentes tipos de glóbulos blancos, incluidos neutrófilos, (neutrófilos polimorfonucleares, PMNs), células en banda (neutrófilos ligeramente inmaduros), linfocitos T (células T), linfocitos B (células B), monocitos, eosinófilos, y basófilos. Todos los tipos de glóbulos blancos se reflejan en el recuento de glóbulos blancos. El intervalo normal para el recuento de glóbulos blancos varía entre laboratorios, pero generalmente se encuentra entre 4,300 y 10,800 células por milímetro cúbico de sangre. Esto también se denomina el recuento de leucocitos y se puede expresar en unidades internacionales como 4.3 x 10^9 células por litro.

Farmacología no clínica

El compuesto peptídico mimético de TPO tiene una CE_{50} de aproximadamente 5 pM (0.2 ng/ml) en un ensayo de receptor TPO humano (TPOhu) *in vitro* y estimula el crecimiento específico y la diferenciación *in vivo* del linaje de megacariocitos. Una sola dosis i.v. del compuesto peptídico mimético de TPO (30 a 300 μg/kg) resultó en un aumento en el conteo de plaquetas en una rata que fue máximo después de 6 días y volvió a la línea de base después de 12 días. Adicionalmente, una dosis única del compuesto peptídico mimético de TPO mostró un efecto mieloprotector en modelos murinos de TIQ al reducir la gravedad y la duración de la TIQ de manera dependiente a la dosis (la dosis mínima efectiva es de 100 μg/kg) en el Día 12.

La administración del compuesto peptídico mimético de TPO 1 hora después de la administración de la quimioterapia fue más eficaz que la administración después de 24 o 96 horas. En estos estudios, el compuesto peptídico mimético de TPO fue capaz de prevenir una reducción inducida por la quimioterapia de hemoglobina, hematocritos y glóbulos rojos, lo cual respalda un efecto protector pluripotente en los linajes de megacariocitos y eritroides. Además, después del tratamiento con carboplatino, se observó el efecto anti anémico del compuesto peptídico mimético de TPO en dosis tan bajas como 30 μg/kg. Estudios adicionales también demostraron que la inhibición de la anemia y de la trombocitopenia inducidas por quimioterapia, por acción del compuesto peptídico mimético de TPO se correlaciona con una reducción marcada en las lesiones microangiopáticas positivas para fibrinógeno en pequeños vasos sanguíneos en el cerebro. Estos hallazgos histológicos sugieren que la prevención del desarrollo de los eventos microangiopáticos con el compuesto peptídico mimético de TPO pueden deberse a una disminución de la deposición de plaquetas, así como a la reducción de la microhemorragia, lo cual puede contribuir a la prevención de la trombocitopenia y de la anemia inducidas por quimioterapia.

Ejemplo 1 (no es parte de la invención)

Administración del compuesto peptídico mimético de TPO una hora después de la administración de carboplatino. El efecto sobre la actividad y la toxicidad del carboplatino contra los xenoinjertos de carcinoma de colon humano HT-29 establecidos en ratones atímicos desnudos.

Cinco grupos (n=10) de ratones hembra atímicos desnudos (Harlan) portadores del carcinoma de colon humano HT-29 establecido (≈100 mm^3) en el Día 1. Los Grupos 6-9 (n=20) se incluyeron para la toma de muestras de sangre y recibieron el mismo tratamiento que los Grupos1-4, respectivamente. Los efectos del tratamiento sobre el crecimiento de los tumores se evaluaron mediante el retraso en el crecimiento tumoral (RCT), que es la diferencia entre la mediana del tiempo hasta el punto final (TPF) del tamaño del tumor en el grupo con el tratamiento comparado con el grupo control. El efecto de estos tratamientos sobre las plaquetas y los precursores de eritrocitos se determinó mediante un análisis de conteo sanguíneo completo (CSC) y los conteos de reticulocitos en muestras de sangre tomadas en los Días 10, 13, 21 y 24.

Tabla 4

Grupo #	Tratamiento	Retraso en el crecimiento tumoral %	Mediana del TPF en días	Mediana de la carga tumoral	?
Grupo 1,6	Controles tumorales no tratados	---	24.8	---	---
Grupo 2,7	60 mg/kg de carboplatino, administrado i.p. Días 1,2,12 y 13	92	47.6	600(1)	-3/1 %, Día 17
Grupo 3,8	0.2 mg/kg del compuesto peptídico mimético TPO, administrado i.v. los Días 2, 13 y Días 2, 13 y 23, administrado i.v. 1 hora posterior a la dosis de carboplatino	33	32.9	---	---
Grupo 4,9	Combinación de carboplatino y el compuesto peptídico mimético de TPO administrados los Días 1,13)	119	54.2	---	-5.1 %, Día 17
Grupo 5	Combinación de carboplatino y el compuesto peptídico mimético de TPO administrados los Días 2,13 y 23)	150	62	877(?)	-3/1 %, Día 17

Implantación tumoral

Los xenoinjertos se iniciaron a partir de xenoinjertos de carcinoma de colon humano HT-29 en ratones atímicos desnudos. Los fragmentos tumorales HT-29 (1 mm^3) se implantaron por vía subcutánea en el flanco derecho de cada ratón de prueba, y se monitorizó el crecimiento del tumor. En el Día 1 del estudio, los animales se agruparon en cinco grupos (Grupos 1-5) para la evaluación de la eficiencia y cuatro grupos para el muestreo (Grupos 6-9). Los Grupos 1-5 consistieron en diez animales con tumores cuyo tamaño oscilaba entre 75 y 126 mm^3. Los Grupos 6-9 consistían cada uno de 20 animales con tamaños de tumores cuyo tamaño oscilaba entre 40 y 221 mm^3 y con tamaños medios de 84 mm^3. El peso de los tumores se estimó asumiendo que 1 mg es equivalente a 1 mm^3 del volúmen del tumor. El volumen se calculó utilizando la fórmula:

$$\text{Volumen tumoral } (mm^3) = \frac{w^2 \times l}{2}$$

donde w=anchura y l=longitud en mm de un tumor HT-29.

Agente terapéutico

El compuesto peptídico mimético de TPO fue proporcionado en nueve tubos, cada uno de los cuales contenía 20 µl de una solución referencia con una concentración de 10 mg/ml almacenada a -20ºC. Las soluciones de dosificación del compuesto peptídico mimético de TPO (20 µg/ml) se prepararon diariamente transfiriendo una alícuota de 20 µl de la solución referencia en condiciones estériles a 10 ml de solución salina estéril agitando suavemente para mezclar. No se permitió que las mezclas formaran espuma y no se esterilizaron por filtración. Cualquier solución de dosificación residual y alícuotas no utilizadas se almacenaron a -20ºC. El carboplatino (Lote, Sigma #034K0868) en forma de polvo (tres viales que contienen 250 mg cada uno) fue almacenado a temperatura ambiente. Las soluciones de dosificación de carboplatino (6 mg/ml) se prepararon en cada uno de los días de dosificación en un regulador estéril salino (PBS), y se esterilizaron por filtración antes de cada administración

Tratamiento

La Tabla 4 resume el plan de tratamiento para este estudio. Los ratones del Grupo 1 (n = 10) fueron controles tumorales no tratados. Los ratones del Grupo 2 (n = 10) recibieron 60 mg/kg de carboplatino administrado de forma intraperitoneal (i.p.) en los Días 1, 2, 12 y 13. Los ratones del Grupo 3 (n=10) recibieron 0.2 mg/kg del compuesto peptídico mimético de TPO administrado por vía intravenosa (i.v.) a través de la vena de cola en los Días 2 y 13. Los Grupos 4 y 5 recibieron una combinación de carboplatino (60 mg/kg en los Días 1, 2, 12 y 13) y 0.2 mg/kg del compuesto peptídico mimético de TPO en los Días 2, 13 y Días 2, 13 y 23, respectivamente, administrado por vía intravenosa (i.v.) una hora después de la dosificación del carboplatino. Los Grupos 6-9 (n = 20 cada uno) se incluyeron para la toma de muestras de sangre y recibieron los mismos tratamientos que los Grupos 1-4, respectivamente. Para todos los grupos, cada dosis del fármaco se administró en un volumen de 0.2 ml por 20 g de peso corporal (10 ml/kg), y se ajustó al peso corporal de cada animal.

Punto final

Los tumores se midieron dos veces a la semana utilizando un calibrador. Cada animal fue sacrificado cuando su tumor alcanzó el tamaño predeterminado de punto final, 1000 mm^3, o en el último día del estudio (Día 62), lo que ocurriera primero. El tiempo al punto final (TPF) para cada ratón se calculó a partir de la siguiente ecuación:

$$\text{TPF (días)} = \frac{log10\ (Volúmen\ punto\ final, mm^3) - b}{m}$$

Donde b es el intercepto y m es la pendiente de la línea obtenida por la regresión lineal de un conjunto de datos de crecimiento tumoral transformados logarítmicamente. El conjunto de datos comprendió la primera observación que excedió el volumen del punto final de estudio, y las tres observaciones consecutivas que inmediatamente precedieron al logro del volumen del punto final. Para aquellos animales que no alcanzaron el punto final, se les asignó un valor de TPF igual al último día del estudio, los animales con muertes clasificadas como TR (relacionados con el tratamiento) recibieron un valor de TPF igual al día de su muerte, y las muertes clasificadas como NTR (no relacionadas con el tratamiento) fueron excluidas del análisis.

El resultado del tratamiento se determinó a partir del retraso en el crecimiento del tumor (RCT), que se define como el aumento en el tiempo medio hasta el tiempo de punto final (TPF) en el grupo de tratamiento en comparación con el grupo control:

$$\text{TPF} = T - C,$$

Expresado en días, o como un porcentaje del TPF medio del grupo control:

$$\%TPF = \frac{T - C}{C} \text{ x } 100$$

donde:

T= media de TPF para el grupo de tratamiento,

C= media de TPF para el grupo control (Grupo 1)

El tratamiento podría causar regresión parcial (RP) o regresión completa (RC) del tumor de un animal. En una respuesta de RP, el volumen del tumor es 50% o menos de su volumen en el Día 1 durante tres mediciones consecutivas a lo largo de la realización del estudio, y es igual o mayor a 13.5 mm^3 para una o más de las tres mediciones. En una respuesta de RC, el volumen del tumor es menor a 13.5 mm^3 para tres mediciones consecutivas durante la realización del estudio. Un animal con una respuesta de RC al final de un estudio se clasifica adicionalmente como un sobreviviente libre de tumor a largo plazo (SLTLP). Las regresiones tumorales se monitorearon y se registraron.

Muestreo

En los Grupos 6-9, cinco ratones por grupo fueron sacrificados mediante punción cardíaca terminal bajo anestesia con CO_2 los Días 10, 13, 21 y 24, y se realizaron necropsias generales. La sangre se recolectó en tubos de EDTA y los análisis de conteo sanguíneo completo (CSC) con diferencial se realizaron utilizando un sistema Cell-Dyn® 3700 (Abbott Diagnostics) para los análisis de hematología automatizados. Se determinaron los valores de reticulocitos. Adicionalmente, para los Grupos 1-5, se sacrificaron cinco animales por grupo en el punto final, o inmediatamente después, mediante punción cardiaca terminal bajo anestesia con CO_2, y se realizaron necropsias macroscópicas. Las muestras de sangre se recolectaron en tubos de EDTA y se realizaron análisis de CSC con valores diferenciales y valores de reticulocitos como se describió anteriormente. El resto de los animales en los Grupos 1-5 se sacrificaron en el punto final sin muestrear.

Toxicidad

Los animales se pesaron diariamente durante los primeros cinco días del estudio y posteriormente dos veces a la semana. Los ratones se observaron frecuentemente en busca de signos evidentes de efectos secundarios adversos relacionados con el tratamiento. La toxicidad aceptable para los medicamentos contra el cáncer en ratones está definida por el NCI como un grupo de pérdida de peso corporal medio de menos del 20% durante la prueba, y no más de una muerte tóxica entre cada diez animales tratados.

Análisis estadísticos y gráficos

La prueba Logrank fue utilizada para analizar la significancia de las diferencias entre los valores de TPF de los grupos tratados o de los grupos control. La prueba Exacta de Fisher se empleó para analizar la significancia de las diferencias en el número de sobrevivientes de 62 días en el Grupo 5 tratados con una combinación de carboplatino y del compuesto peptídico mimético de TPO y el Grupo 2 tratado solamente con carboplatino. Para ambas pruebas, se realizaron análisis estadísticos de dos colas a un nivel de significancia de P= 0.05, con resultados considerados significativos a $0.01 \leq P \leq 0.05$ y altamente significativos a $P < 0.01$.

La mediana de las curvas de crecimiento tumoral muestra el volumen medio de los tumores del grupo en función del tiempo. Cuando un animal salía del estudio debido al tamaño del tumor, el volumen final del tumor registrado para el animal se incluyó con los datos utilizados para calcular la mediana del volumen en los tiempos subsecuentes. Las gráficas de Kaplan-Meier se construyeron para mostrar el porcentaje de animales que permanecen en el estudio en función del tiempo. Estas gráficas utilizaron el mismo conjunto de datos que la prueba de Logrank. Los valores medios de CSC se representaron en forma de gráfica de barras, con barras de error que muestran una desviación estándar de la media. Se utilizó Prism (GraphPad) para Windows 3.03 para todas las presentaciones gráficas y los análisis estadísticos.

Resultados

Los tiempos individuales hasta el punto final por grupo para todos los animales en el estudio se muestran en la Figura 1. La Figura 2 muestra la mediana de las curvas de crecimiento tumoral (Figura 2a) y los gráficos Kaplan-Meier (Figura 2b) para los grupos en el estudio. Las Figuras 3a-3c muestran los valores medios de plaquetas, reticulocitos y hematocritos, respectivamente, para los Grupos 6-9 en los Días 10, 13, 21 y 24.

Eficacia

Crecimiento tumoral HT-29 en el Grupo control de ratones (Grupo 1)

Los tumores de todos los ratones del Grupo 1 sin tratamiento (n = 10) crecieron progresivamente hasta el volumen del punto final de 1000 mm^3 con un TPF medio de 24.8 días. La Figura 2 muestra el diagrama de dispersión de los valores de TPF para este grupo, y la curva de crecimiento tumoral media se incluye en la Figura 2a.

Respuesta de los xenoinjertos HT-29 al carboplatino (Grupo 2)

En el Grupo 2, los ratones (n = 10) fueron tratados con carboplatino (60 mg/kg i.p. Días 1, 2, 12, 13), nueve tumores crecieron hasta el volumen del punto final y un animal permaneció en el estudio al Día 62 con un volumen tumoral de 600 mm^3. No se registraron respuestas de regresión. La media TPF fue de 47.6 días, y correspondía a RCT estadísticamente significativa con 22.8 días (92%) (P= 0.001). La curva de crecimiento tumoral media en la Figura 2a ilustra el retraso en el crecimiento del tumor en ratones del Grupo 2 en comparación con los controles del Grupo 1 sin tratamiento.

Respuesta de los xenoinjertos ht-29 al compuesto peptídico mimético tpo

Los tumores de todos los ratones en el Grupo 3 (n = 10) tratados con el compuesto peptídico mimético de TPO (0.2 mg/kg i.v. Días 2, 13) crecieron progresivamente hasta el volumen tumoral del punto final. El TPF medio del Grupo 3 fue de 32.9 días y corresponde con un RCT de 8.1 días (33%), esto es estadísticamente no significativo en relación con los controles del Grupo 1. La curva de crecimiento tumoral media del Grupo 3 que se muestra en la Figura 2a se desplaza ligeramente hacia la derecha de la curva con los controles del Grupo 1 sin tratamiento.

Respuesta de los xenoinjertos HT-29 a la combinación de carboplatino y el compuesto peptídico mimético de TPO (grupos 4 y 5)

Los tumores de los ratones en el Grupo 4 (n = 10) que fueron tratados con la combinación de carboplatino (60 mg/kg i.p. Días 1, 2, 12, 13) y dos ciclos del compuesto peptídico mimético de TPO (0.2 mg/kg i.v. Días 2, 13) crecieron progresivamente al punto final del volumen tumoral. La media TPF fue de 54.2 días, y corresponde con un RCT estadísticamente significativo de 29.4 días (119%) relativo al control del Grupo 1 sin tratamiento (P< 0.001). Sin embargo, los valores de TPF en este grupo no fueron significativamente diferentes a los del Grupo 2 tratado con la monoterapia de carboplatino. El crecimiento medio tumoral del Grupo 4 es muy similar a la curva del Grupo 2 tratado con la monoterapia de carboplatino (Figura 2a).

Los ratones del Grupo 5 (n = 10) tratados con una combinación de carboplatino (60 mg/kg i.p. Días 1, 2, 12, 13) y tres ciclos del compuesto peptídico mimético de TPO (0.2 mg/kg i.v. Días 2, 13, 23), cuatro tumores crecieron al punto final

del volumen tumoral de 1000 mm^3 y seis animales permanecieron en el estudio al Día 62 con una media de volumen tumoral de 877 mm^3 (ver Tabla 4). No se registraron respuestas de regresión. La media TPF fue de 62.0 días y corresponde a un RCT estadísticamente significativo de 37.2 Días (150%) relativo al control del Grupo 1 sin tratamiento (P< 0.001). Al comparar con el Grupo 2 tratado con monoterapia de carboplatino, el RCT del Grupo 5 se acercó a la significancia estadística (P = 0.067). El aumento en el número de sobrevivientes del Grupo 5 al Día 62 (n=6) también se acercó a la significancia estadística al comparar con el número de sobrevivientes del Día 62 (n=1) en el Grupo 2 tratado con monoterapia de carboplatino, mediante el análisis Exacto de Fisher (P = 0.057). La curva de crecimiento medio tumoral para el Grupo 5 se desplaza ligeramente hacia la derecha de las curvas para los Grupos 4 y 5. (Figura 2a)

Análisis CSC

Se presentan gráficamente los valores medios para plaquetas (PLT), reticulocitos (RET), y hematocrito (HCT) de los Grupos 6-9 en las Figuras 3a-3c.

Plaquetas

La Figura 3a muestra los valores medios del conteo de plaquetas para los Grupos 6-9 en los Días 10, 13, 21 y 23. Los valores medios estuvieron dentro del intervalo de referencia establecido para los ratones hembra desnudos Harlan para todos los grupos en los cuatro puntos de tiempo. Cuando se comparan los controles del grupo 6 sin tratamiento, los ratones tratados con carboplatino (Grupo 7) tuvieron un conteo de plaquetas promedio más bajo en todos los puntos de tiempo y el tratamiento con el compuesto peptídico mimético de TPO (Grupo 8) resultó en conteos de plaquetas promedio más altos en los cuatro puntos de tiempo. Los ratones tratados con la combinación de carboplatino y el compuesto peptídico mimético de TPO (Grupo 9) tenían conteos de plaquetas medios similares a los del Grupo control no tratado. En cada punto temporal, los valores medios de plaquetas en el tratamiento combinado (Grupo 9) fueron más altos que los del Grupo 7 tratado con solamente carboplatino, con un conteo de plaquetas medio más alto en el Grupo 9 observado en el Día 10.

Reticulocitos

La Figura 3b muestra los valores medios de los reticulocitos para los Grupos 6-9 en los Días 10, 13, 21 y 23. Los controles sin tratamiento (Grupo 6) y los animales tratados con el compuesto peptídico mimético de TPO (Grupo 8) tenían valores medios de reticulocitos que permanecieron relativamente constantes en todos los puntos de tiempo, aunque los valores medios del Grupo 8 fueron ligeramente más altos que en los controles del Grupo 6. Los valores medios de reticulocitos en los animales tratados con el carboplatino (Grupo 7) fueron insignificantes en el Día 10 (cerca del nadir esperado), más altos que en los ratones control en el Día 13 y luego bajos en el Día 21, después del segundo ciclo de tratamiento. El grupo con el tratamiento combinado (Grupo 9) siguió un patrón similar, pero los valores medios de los reticulocitos en los Días 10, 13 y 21 en el Grupo 9 fueron más altos que en el Grupo 7 tratado con carboplatino solamente.

Hematocrito

La figura 3c muestra los valores de hematocritos (HCT) para los Grupos 6-9 en los Días 10, 13, 21 y 23. Los valores medios de HCT fueron similares para los ratones sin tratamiento (Grupo 6) y para los ratones tratados con el compuesto peptídico mimético de TPO en todos los puntos de tiempo. Los animales tratados solamente con el carboplatino (Grupo 7) y la combinación de carboplatino y el compuesto peptídico mimético de TPO (Grupo 9) tuvieron valores medios de HCT más bajos que los controles, con los valores medios de HCT del Grupo 7 siendo ligeramente más bajos que los del Grupo 9 en los Días 13, 21 y 23.

Efectos secundarios

Los animales fueron monitorizados para detectar los efectos adversos relacionados con el tratamiento observándolos frecuentemente y realizando mediciones de peso corporal (PC) (datos no mostrados). El compuesto peptídico mimético de TPO monoterapia (Grupo 3) fue bien tolerado, no se registraron muertes relacionadas con el tratamiento (RT) ni pérdidas en el promedio del peso corporal. Las observaciones clínicas fueron notables para bazos grandes en 2/5 de los animales necropsiados del Grupo 3. La combinación del compuesto peptídico mimético de TPO con el carboplatino (Grupos 4 y 5) dio como resultado pérdidas medias similares en el peso corporal comparadas con el tratamiento con únicamente carboplatino (Grupo 2).

Las observaciones clínicas para los Grupos 2, 4 y 5 fueron notables para varios ratones con bazos oscuros o moteados durante la necropsia. No ocurrieron muertes relacionadas con el tratamiento en ninguno de los grupos.

En resumen, el compuesto peptídico mimético de TPO no aumento el crecimiento tumoral. La adición de hasta tres ciclos del compuesto peptídico mimético de TPO no tuvo ningún efecto negativo en el retraso tumoral y de hecho ocasionaron un pequeño aumento en la sobrevivencia al comparar con el grupo que únicamente recibió el carboplatino.

Estudios humanos

El compuesto peptídico mimético de TPO se ha investigado en dos estudios con humanos

Estudio de dosis única en sujetos sanos

La dosis i.v. únicas del compuesto peptídico mimético de TPO hasta e incluyendo 3 µg/kg fue bien tolerada en sujetos masculinos sanos, sin efectos aparentes relacionados al fármaco en eventos adversos, o cardiovasculares o de parámetros de laboratorio (excluyendo el conteo de plaquetas). Los anticuerpos contra el compuesto peptídico mimético de TPO no fueron evidentes en ninguna muestra posterior a la dosis.

La administración i.v. única del compuesto peptídico mimético de TPO aumentó de manera dependiente a la dosis en el conteo medio de plaquetas de varios sujetos masculinos. La ploidía media de los megacariocitos aumentó en comparación con el placebo después de las dosis de 1.5 µg/kg y superiores, y el número medio de plaquetas CD62P+ pareció aumentar después de la administración de dos de las dosis más altas del compuesto peptídico mimético de TPO (aunque esto no se reflejó en otras medidas de la activación de plaquetas). El número medio de células progenitoras hematopoyéticas (Unidad formadora de colonias eritroides en ramillete [BFU-E] y células periféricas CD34+) aumentó en comparación con el placebo después de la dosis más alta del compuesto peptídico mimético TPO.

La tmax media del compuesto peptídico mimético de TPO osciló entre 0.09 y 2 horas después de una sola administración por i.v. En general, los sujetos mostraron más de un máximo en el perfil, con un segundo máximo generalmente de alrededor de 4 a 8 horas después de la dosis. La vida media promedio fue de aproximadamente 36 horas a 3 µg/kg: para la mayoría de los sujetos hubo una limitación en los datos disponibles durante la fase terminal, por lo tanto, la vida media no estaba bien definida. Sin embargo, la fase de eliminación pareció ser consistente durante todo el intervalo de la dosis. La Cmax aumentó de manera aproximadamente proporcional a la dosis. Para AUC, no se pudo determinar la proporcionalidad aparente a través del intervalo de dosis de 1.5 a 3 µg/kg.

Ejemplo 2

Estudio de dosis múltiples en sujetos con cáncer

46 sujetos con cáncer en tratamientos basados en platino se matricularon en 3 cohortes (N = 16 en la cohorte 1, 14 en la cohorte 2 y 16 en la cohorte 3). Los sujetos recibieron el compuesto peptídico mimético de TPO o el placebo dentro de las dos horas previas a la quimioterapia con platino en el día 1 de los primeros dos ciclos con un intervalo de 21 días entre cada ciclo. Además de la administración del Día 1, se permitió la administración de gemcitabina en el Día 8 de cada ciclo. Otros medicamentos de quimioterapia se limitaron solamente a la dosis en el Día 1 de cada ciclo. Se les brindó seguimiento a los sujetos durante un total de 4 ciclos de quimioterapia. El régimen de quimioterapia prosiguió más allá de los primeros 4 ciclos según el tratamiento estándar. En la primera cohorte, 12 sujetos recibieron 1.5 µg/kg del compuesto peptídico mimético de TPO y 4 sujetos recibieron el placebo. En la segunda cohorte, 10 sujetos recibieron 3.0 µg/kg del compuesto peptídico mimético de TPO y 4 sujetos recibieron el placebo. En la tercera cohorte, 12 sujetos recibieron 2.25 µg/kg del compuesto peptídico mimético de TPO y 4 sujetos recibieron el placebo. Uno de los criterios de la detención de la escala de la dosis (elevación de plaquetas >3 veces la línea de base en dos sujetos) se cumplió con una dosis de 3.0 µg/kg. Por lo tanto, se agregó una tercera cohorte a una dosis más baja (2.25 µg/kg) para recopilar datos adicionales sobre la seguridad, tolerabilidad, farmacocinética y farmacodinamia. La seguridad preliminar, los datos de farmacocinética y farmacodinamia de estas 3 cohortes a 1.5, 2.25 y 3.0 µg/kg se resumen a continuación.

La distribución de los tipos de tumores y la quimioterapia se detalla en la Tabla 5

Tabla 5. Tipo de tumor y quimioterapia.

	Placebo N=12	El compuesto peptídico mimético TPO		
		1.5 µg/kg (N=12)	2.25 µg/kg (N=12)	3.0 µg/kg (N=10)
Tipo de tumor (N)	CPCNP (7) CPCP (1) Ovario (2) Otros (2)	Cabeza y cuello (1) CPCNP (1) Ovario (3) Pancreático (2) Cérvix (1) Vejiga (1) Otros (3)	Gástrico (2) CPCNP (3) Pancreático (1) CPCP (2) Otros (4)	CPCNP (2) Ovario (4) Cérvix (1) Otros (1) Colorectal (1)
Terapia de platino (N): Dosis media (intervalo)	Carboplatino (8): 626 (430-909) mg Cisplatino (4):136 (116-148)	Carboplatino (6): 537 (379-800) mg Cisplatino (6):116 (50-140) mg	Carboplatino (9): 513 (339-700) mg Cisplatino (3):136 (100-168) Oxaliplatino (1): 150 mg	Carboplatino (7): 516 (300-730) mg Cisplatino (2):103 (80-125) mg Oxaliplatino (1): 220 mg

Quimioterapia (N): Dosis media (intervalo)	Gemcitabina (8): 2002 (1200-2339) Paclitaxel (4): 325 (290-400)	Gemcitabina (10): 1624 (497-2044) Paclitaxel (1): 277mg 5-FU (1): 5782 mg	Gemcitabina (4): 1888 (1520-2625) Epirubicina (1): 100 mg Placlitaxel (6): 286 (243-324)	Gemcitabina (5): 1577 (1000-1980) Paclitaxel (4): 294 (270-330) mg

La farmacocinética a la dosis de 1.5 µg/kg fue similar a la de los sujetos sanos. Se agruparon los sujetos con placebo de todas las cohortes.

En la dosis de 1.5 µg/kg no hubo diferencia aparente en las plaquetas a comparación con los sujetos que recibieron el placebo. Sin embargo, a la dosis de 2.25 y 3 µg/kg, el nadir de plaquetas fue aproximadamente dos veces más alto en comparación con el placebo (Figura 4, Tabla 6 y 7). El nadir de plaquetas promedio se observó en el Día 10 para los grupos de dosis 2.25 y 3 mg/kg, pero para la de 1.5 mg/kg y el placebo, las plaquetas continuaron disminuyendo hasta el Día 15. La media de plaquetas máxima se observó en el Día 15 para la dosis de 3.0 µg/kg, pero para el placebo, y las dosis de 2.25 y 1.5 µg/kg, la media de plaquetas máxima se observó en el Día 21.

Dos sujetos con la dosis de 3.0 µg/kg tuvieron un aumento transitorio de plaquetas de más de tres veces el valor de la línea base en el primer ciclo (deteniendo los criterios para la escala adicional de la dosis) pero no se reunieron sujetos en el grupo de las dosis de 1.5 y 2.25 µg/kg que cumplieran los requisitos para el detenimiento.

La elevación de plaquetas se atenuó en el segundo ciclo y permanecieron 3 veces por debajo del nivel basal en todos los sujetos. Estos resultados en las dosis de 2.25 y 3 µg/kg, indican una reducción en la disminución de plaquetas inducida por la quimioterapia y una recuperación más rápida en comparación con el placebo, sugiriendo un potencial para el compuesto peptídico mimético de TPO en la prevención de TIQ (Figura 4, Tabla 6 y 7).

Un total de 7 sujetos fueron excluidos de los análisis estadísticos preliminares para los datos del conteo de plaquetas del Día 42 y 9 sujetos fueron excluidos de los análisis estadísticos preliminares para los datos de la hemoglobina del Día 42, esto debido a una aleatorización incorrecta, una transfusión de plaquetas, a que no se administró la segunda dosis del medicamento del estudio o a una pérdida en el seguimiento.

Ciclo	Grupo de tratamiento	N		Media geométrica		GMR (Activo/Placebo)		Intervalo de confianza 95%
Ciclo 1	Placebo 1.5 µg/kg 2.25 µg/kg 3.0 µg/kg	12 11	9 9	94.12 213.46	47.01 191.17	2.3	0.5 2.0	(0.2, 1.2) (1.0, 5.2) (0.8, 5.1)
Ciclo 2	Placebo 1.5 µg/kg 2.25 µg/kg 3.0 µg/kg	12 10	8 9	78.67 175.08	75.10 170.16	2.2	1.0 2.2	(0.6, 1.6) (1.4, 3.7) (1.3, 3.7)
Transversalmente	Placebo 1.5 µg/kg 2.25 µg/kg 3.0 µg/kg	12 11	9 9	60.96 163.71	33.99 121.61	2.7	0.6 2.0	(0.3, 1.2) (1.3, 5.4) (0.9, 4.3)

Tabla 6: Conteo de plaquetas mínimo

Tabla 7: Conteo de plaquetas máximo

Ciclo	Grupo de tratamiento	N		Media geométrica		GMR (Activo/Placebo)		Intervalo de confianza 95%
Ciclo 1	Placebo 1.5 µg/kg 2.25 µg/kg 3.0 µg/kg	12 11	9 9	301.84 331.25 557.78	641.56	1.8	1.1 2.1	(0.8, 1.5) (1.4, 2.5) (1.5, 3.0)
Ciclo 2	Placebo 1.5 µg/kg 2.25 µg/kg 3.0 µg/kg	12 10	8 9	289.10 290.55 397.37	402.20	1.4	1.0 1.4	(0.7, 1.5) (0.9, 2.0) (0.9, 2.1)

	Placebo	1.5	12	9	356.50		1.0		(0.8,
Transversalmente	µg/kg	2.25 µg/kg	11	9	371.53	1.6	1.8	1.4)	(1.2, 2.1)
		3.0 µg/kg			570.39 633.09				(1.3, 2.4)

La evalución preliminar del cambio en los niveles de hemoglobina desde los niveles basales hasta el final del Ciclo 2 (Día 42) y más allña también sugiere una tendencia relacionada con la dosis para la preservación de la hemoglobina (Figura 5, Tabla 8)

Tabla 8: Análisis estadístico del cambio del compuesto peptídico mimético de TPO desde la línea base de hemoglobina en días 42, 63 y 84.

Día	Grupo de tratamiento		N		Promedio MC (SE)	Grupo de referencia	Diferencia promedio MC (SE)	Intervalo de confianza 95%
Día 42	Placebo	1.5	12	7	-2.17 (0.39) -	Placebo	0.54	(-0.8,
	µg/kg	2.25	10	8	1.63 (0.50) -	Placebo	(0.63) 0.57	1.8) (-0.6,
	µg/kg	3.0 µg/kg			1.60 (0.42) -	Placebo	(0.57) 1.00	1.7) (-0.2,
					1.16 (0.47)		(0.61)	2.2)
Día 63	Placebo	1.5	9	6	-2.23 (0.57) -	Placebo	-0.75	(-2.6,
	µg/kg	2.25	8	8	2.98 (0.70) -	Placebo	(0.90) 0.68	1.1) (-1.0
	µg/kg	3.0 µg/kg			1.55 (0.61) -	Placebo	(0.83) 0.79	2.4) (-0.9,
					1.44 (0.61)		(0.83)	2.5)
Día 84	Placebo	1.5	8	6	-1.93 (0.48) -	Placebo	0.05	(-1.5,
	µg/kg	2.25	5	5	1.88 (0.55) -	Placebo	(0.73) 0.37	1.6) (-1.2,
	µg/kg	3.0 µg/kg			1.56 (0.61) -	Placebo	(0.77) 1.57	2.0) (-0.0,
					0.36 (0.61)		(0.77)	3.2)

Aunque se observaron eventos adversos (veáse la Tabla 9), los efectos adversos no parecieron estar relacionados a un aumento de dosis del compuesto peptídico mimético de TPO; no parecían ser diferentes al grupo placebo, y parecían ser los reportados en común con el tratamiento de quimioterapia utilizado en el estudio.

Tabla 9. Eventos adversos emergentes al tratamiento por el sistema corporal y el término preferente

Sistema corporal o clase de órgano Término derivado del diccionario	Placebo (N=12) N	1.5 µg/kg (N=12) n	2.25 µg/kg (N=12) n	3.0 µg/kg (N=120 n
No. Total de sujetos CON EFECTOS ADVERSOS	11	12	10	9
Transtornos gastrointestinales	9	7	7	6
Nausea	8	6	2	2
Vómito	8	2	6	2
Constipación	3	3	2	4
Dolor abdominal	0	2	1	2
Diarrea	1	2	1	1
Dispepsia	2	0	0	0
Estomatitis	0	2	0	0
Eructación	0	0	1	0

Transtornos sanguíneos y del sistema linfático	8	8	6	3
Neutropenia	6	3	4	3
Anemia	1	7	2	1
Leucopenia	3	2	3	2
Trombocitopenia	5	3	0	2
Linfopenia	0	2	0	0
Neutropenia febril	0	0	1	0
Leucocitosis	0	0	0	1
Trombocitopeniaa	0	1	0	0
Transtornos generales y las condiciones del sitio de administración	7	7	3	6
Fatiga	4	5	1	4
Pirexia	2	1	3	2
Dolor	0	3	0	0
Edema	0	0	1	1
Escalofríos	0	0	1	0
Deterioro general de la salud física	0	0	1	0
Inflamación de mucosas	1	0	0	0
Transtornos metabólicos y de nutrición	5	5	2	3
Anorexia	5	5	0	2
Deshidratación	0	0	1	1
Hiponatremia	0	0	2	0
Diabetes mellitus no dependiente de insulina	0	1	0	0
Hipoalbuminemia	0	0	1	0
Hipocalcemia	0	1	0	0
Hipopotasemia	0	0	1	0
Hipomagnesemia	0	0	1	0
Hipofosfatemia	0	1	0	0
Transtornos de la piel y del tejido subcutáneo	4	4	3	3
Alopecia	2	2	0	2
Sarpullido	1		0	0
Dermatitits	1	0	0	0
Piel seca	0	3	0	0
Transtornos del sistema nervioso	4	3	3	2

Dolor de cabeza	1		1	1
Mareo	1	0	2	0
Parestesia	2	0	0	1
Neuropatía motora periférica	1		0	0
Neutropatía periférica	0	1	0	0
Neuropatía periférica sensorial	1	0	0	0
Investigaciones	1		2	4
Aumento de creatinina en sangre	0	1	1	1
Decremento de hematocritos	0	0	1	1
Peso disminuido	1		0	0
Incremento en alanina aminotransferasa	0	0	0	1
Incremento en aspartato aminotransferada	0	0	0	1
Proteína C reactiva incrementada	0	0	0	1
Conteo de plaquetas disminuído	0	1	0	0
Transtornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	2	2	3	1
Tos	1	0	2	0
Disnea	0	1	1	0
Epistaxis	1	0	0	1
Hipo	0	1	1	0
Insuficiencia respiratoria	0	1	0	0
Infecciones e infestaciones	1	4	0	0
Infección	0	2	0	0
Foliculitis	0	1	0	0
Infección gastrointestinal	1	0	0	0
Absceso en pulmón	0	1	0	0
Infección en el tracto respiratorio	0	1	0	0
Transtornos musculoesqueléticos y de tejido conjuntivo	1	0	1	2
Artralgia	1	0	0	1
Dolor en la extremidad	0	0	1	1
Transtornos psiquiátricos	0	1	2	1
Insomnio	0	0	1	1
Ansiedad	0	1	0	0
Estado de confusión	0	0	1	0
Transtornos cardiacos	0	3	0	0

Taquicardia	0	2	0	0
Infarto agudo al miocardio	0	1	0	0
Fibrilación auricular	0	1	0	0
Falla cardiaca	0	1	0	0
Transtornos del oído y del laberinto	1	0	0	1
Acúfenos	1	0	0	1
Transtornos vasculares	0	0	2	0
Hipertensión	0	0	2	0
Transtornos hepatobiliares	0	0	1	0
Hiperbilirrubinemia	0	0	1	0
Transtornos del sistema inmune	0	0	0	1
Hipersensitividad	0	0	0	1
Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incluidos quistes y pólipos)	0	1	0	0
Dolor por cáncer	0	1	0	0
Transtornos renales y urinarios	0	0	1	0
Azotaemia	0	0	1	0

Los efectos adversos graves para cada grupo de tratamiento se resumen en la Tabla 10. Hubo 21 eventos adversos graves (EAGs) informados por 9 sujetos. Con la excepción de un caso de trombocitopenia, el resto de los EAGs se clasificaron como no relacionados con el compuesto peptídico mimético de TPO. Dos de los 21 EAGs reportados resultaron en la muerte de los sujetos, un sujeto tenía insuficiencia cardíaca y el otro sujeto sufrió un infarto aguado al miocardio. La trombocitopenia observada en un sujeto fue reportada como “muy probablemente” relacionada con el compuesto peptídico mimético de TPO, este sujeto tenía una infección pulmonar grave concurrente y su conteo de plaquetas estaba por encima del intervalo basal al inicio del estudio. El sujeto se sometió a una toracotomía y se le prescribieron antibióticos. Este sujeto también tenía plaquetas elevadas crónicamente. El conteo de plaquetas elevado de forma crónica se observa en algunos sujetos con cáncer de pulmón.

Tabla 10: Eventos adversos graves emergentes al tratamiento

Sistema corporal o clase de órgano Término derivado del diccionario	Placebo (N=12) N	1.5 µg/kg (N=12) n	2.25 µg/kg (N=12) n	3.0 µg/kg (N=120 n
No. Total de sujetos CON EFECTOS ADVERSOS GRAVES	1	5	3	0
Transtornos sanguíneos y del sistema linfático	1	2	1	0
Neutropenia febril	1	2	1	0
Neutropenia	0	0	1	0
Trombocitemia	0	1	0	0
Trombocitopenia	1	0	0	0
Transtornos gastrointestinales	0	2	1	0
Dolor abdominal	0	1	0	0

Nauseas	0	1	0	0
Vómito	0	0	1	0
Transtornos metabólicos y de nutrición	0	1	2	0
Hiponatremia	0	0	2	0
Anorexia	0	1	0	0
Deshidratación	0	0	1	0
Transtornos cardiacos	0	2	0	0
Infarto agudo al miocardio	0	1	0	0
Fibrilación auricular	0	1	0	0
Falla cardiaca	0	1	0	0
Transtornos generales y las condiciones del sitio de administración	0	2	0	0
Fatiga	0	1	0	0
Dolor	0	1	0	0
Pirexia	0	1	0	0
Infecciones e infestaciones	0	2	0	0
Absceso en pulmón	0	1	0	0
Infección en el tracto respiratorio	0	1	0	0
Transtornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	0	1	1	0
Disnea	0	0	1	0
Insuficiencia respiratoria	0	1	0	0
Investigaciones	0	1	1	0
Aumento de creatinina en sangre	0	0	1	0

Ejemplo 3

El cáncer de pulmón es la principal causa de muerte por cáncer en Estados Unidos, en 2007 se registraron con 213,380 casos nuevos y 160,390 muertes, la histología de células no pequeñas corresponde al 80-85% de todos los casos.[24] En la estadificación inicial, el 32% de los sujetos tienen la enfermedad en el Estadio III y 36% tienen el Estadio IV, con tasas de supervivencia del 8.4% y del 1.6% respectivamente.[25]

Para los sujetos con cáncer de pulmón en Estadio IIIB o IV, el doblete de quimioterapia sigue siendo lo estándar, con un análogo de platino como parte del régimen y, a menudo, radiación adicional para los sujetos en Estadio IIIB. El cisplatino o el carboplatino se han probado con más frecuencia en combinación con otros agentes, y los resultados para el doblete de quimioterapia produjeron beneficios moderados para la supervivencia de manera general. [4,26-36] Un estudio clave, ECOG 1594, comparó cuatro regímenes diferentes y demostró una mediana de progresión de tiempo más larga para la combinación de gemcitabina y cisplatino (4.5 meses, IC 95%:3.7-4.8, p=0.001) en comparación con los otros tres dobletes, pero no hubo una ventaja de supervivencia de manera general.[4] La mediana de supervivencia general para los regímenes que contienen gemcitabina es de nueve meses, y la supervivencia a 1 año varió de 32-40% en diversos estudios.[28,33-35,37] En un estudio la supervivencia libre de progresión (SLP) al año fue del 14%.[34] En estos estudios, los sujetos con estado de rendimiento 2 no representaron más del 10-15% de los matriculados, el resto tuvo un estado de rendimiento de 0-1.

Recientemente se ha demostrado que la adición de bevacizumab al paclitaxel/carboplatino prolonga la supervivencia general en sujetos con CPCNP en Estadio IIIB/IV,[38] también se ha evaluado en combinación con cisplatino/gemcitabina, lo cual demuestra una mejora en la supervivencia libre de progresión, pero no en la supervivencia en general.[39] Sin embargo, las toxicidades con bevacizumab han limitado su uso a poblaciones seleccionadas con CPCNP.[40] La toxicidad de los regímenes de dobletes que contienen gemcitabina ha sido significativa en muchos casos, y la toxicidad hematológica ocupa un lugar destacado en el perfil de seguridad. Se ha reportado que la trombocitopenia de Grado 3-4 varía en un intervalo del 24 al 56%, y se ha reportado a la anemia de Grado 3-4 en hasta el 28% de los sujetos que han recibido regímenes que contienen cisplatino/gemcitabina o carboplatino/gemcitabina.[28,33-35,41,42] Entre estudios en los que se describieron tasas de transfusión, se notificaron transfusiones de glóbulos rojos y transfusiones de plaquetas en 37 al 41% y 6 a 20% de los sujetos tratados con gemcitabina/dobletes análogos de platino, respectivamente.[33,34,35] No se ha reportado información alguna sobre el uso de agentes estimulantes de la eritropoyesis. Las toxicidades hematológicas a menudo conducen a reducciones en las dosis o a retrasos en la dosificación, por lo que existe la razón lógica de administrar una dosificación más completa si se puede mitigar de manera significativa la anemia y/o la trombocitopenia inducidas por la quimioterapia. Por lo tanto, es razonable evaluar el potencial del compuesto peptídico mimético de TPO para prevenir o reducir la anemia y la trombocitopenia en sujetos que reciben quimioterapia de gemcitabina/cisplatino o de gemcitabina/carboplatino para CPCNP avanzado.

Justificación general para el estudio

Los agentes quimioterapéuticos de platino (por ejemplo, carboplatino, cisplatino) y los regímenes de quimioterapia a base de platino (por ejemplo, carboplatino y cisplatino administrados solos o en combinación con gemcitabina) se utilizan para el tratamiento de diferentes tipos de cáncer y se ha demostrado que ocasionan una supresión clínicamente significativa de la médula ósea, y esto conduce a disminuciones de glóbulos blancos, glóbulos rojos, y plaquetas, ocasionando neutropenia, anemia y trombocitopenia, respectivamente.

Las consecuencias de los regímenes de quimioterapias mielosupresoras incluyen anemia y/o trombocitopenia, que pueden ocasionar un deterioro en las actividades diarias debido a la fatiga, la necesidad de glóbulos rojos o transfusiones de plaquetas o el tratamiento con AEE, retrasos en el programa de quimioterapia, reducción de la dosis de quimioterapia y supervivencia posiblemente disminuida.

Los estudios de farmacología preclínica del compuesto peptídico mimético de TPO han demostrado el efecto mieloprotector del compuesto peptídico mimético de TPO en la prevención de la anemia y de la trombocitopenia inducidas por el carboplatino o por el carboplatino y la gemcitabina.[23]

Los datos de los estudios realizados en sujetos sanos y en sujetos con cáncer que reciben quimioterapia basada en carboplatino, son consistentes con los resultados de eficiencia, seguridad, farmacocinética y farmacodinamia obtenidos durante los estudios preclínicos. Estos hallazgos sugieren que el compuesto peptídico mimético de TPO debería ser eficaz en la prevención de la AIQ y/o de la TIQ en sujetos con cáncer que reciben quimioterapia basada en platino.

Objetivo

Para evaluar la eficiencia del compuesto peptídico mimético de TPO en la prevención de la AIQ en sujetos con cáncer pulmonar de células no pequeñas (CPCNP) que reciben un régimen de quimioterapia de 21 días de gemcitabina y de carboplatino o de cisplatino.

Para evaluar la eficiencia del compuesto peptídico mimético de TPO en la prevención de la TIQ en sujetos con CPCNP que reciben un régimen de quimioterapia de 21 días de gemcitabina y de carboplatino o de cisplatino.

Para evaluar la seguridad, la farmacocinética (FC) y la farmacodinamia (FD) del compuesto peptídico mimético de TPO en sujetos con CPCNP que reciben un régimen de quimioterapia de 21 días de gemcitabina y de carboplatino o de cisplatino.

Para evaluar el efecto del compuesto peptídico mimético de TPO en las evaluaciones de resultados informados por el sujeto (RIP), y para validar con más claridad estas evaluaciones en sujetos con CPCNP que reciben un régimen de quimioterapia de 21 días de gemcitabina y de carboplatino o de cisplatino.

Hipótesis

En sujetos con CPCNP que reciben un régimen de quimioterapia de 21 días de gemcitabina y de carboplatino o de cisplatino, la administración conjunta del compuesto peptídico mimético de TPO proporciona una tasa de incidencia más baja que el punto final compuesto de la anemia de Grado 2 o superior, o una caída en la hemoglobina ≥ 2g/dl en el primer día de cualquier ciclo de la quimioterapia (Ciclo 2 al 6) relativo al valor basal (Ciclo 1, Día 1), o el uso de la intervención de rescate para la anemia (por ejemplo, agentes estimulantes de la eritropoyesis [AEEs]), transfusiones de glóbulos rojos [GR]) en comparación con el placebo.

En sujetos con CPCNP que reciben un régimen de quimioterapia de 21 días de gemcitabina y de carboplatino o de cisplatino, la administración conjunta del compuesto peptídico mimético de TPO proporcionará una tasa de incidencia más baja que el punto final compuesto de trombocitopenia de Grado 2 o superior o el uso de transfusiones de plaquetas, en comparación con el placebo.

Revisión del diseño de estudio

En este estudio, la dosis del compuesto peptídico mimético de TPO o del placebo (es decir, el volumen de la solución para la dosificación) para cada sujeto se planea fijar en los Ciclos 1 y 2, y luego modificarse en los ciclos subsecuentes sí fuera necesario en función del conteo de plaquetas del Día 15 del ciclo de quimioterapia anterior para optimizar la seguridad del sujeto. Para maximizar aún más la seguridad del sujeto, los valores de hemoglobina para cada sujeto se deben evaluar en el Día 1 de cada ciclo de quimioterapia para determinar si la dosis del medicamento de estudio debe mantenerse o si el sujeto debe ser retirado del estudio. La dosis del compuesto peptídico mimético de TPO o del placebo no se va a modificar en función de los valores de hemoglobina.

Diseño del estudio

Los sujetos con CPCNP en estadio IIIB o IV, elegibles para recibir hasta 6 ciclos de un régimen de quimioterapia de 21 días de gemcitabina y carboplatino o cisplatino, serán matriculados antes de su primer ciclo de quimioterapia.

Para cada sujeto, el estudio constará de aproximadamente 24 visitas. Las visitas a los sujetos serán: Proyección (Visita 1; dentro del Día -14 al Día -1); Día 1, 8, y 15 del Ciclo 1 al 6 (Visita 2 a 19); 5 visitas de seguimiento 30 días después de la última dosis de administración del medicamento del estudio (Visita 20), y después de 6 meses (Visita 21), 12 meses (Visita 22), 18 meses (Visita 23), y 24 meses (Visita 24), después del Día 1 del Ciclo 1 (es decir, la primera dosis de quimioterapia). Las visitas 22, 23 y 24 requerirán solamente una llamada telefónica y no una visita al centro de investigación. La duración del estudio para cada sujeto será de aproximadamente 24 meses (Proyección hasta la última visita del seguimiento).

Entre los sujetos que cumplan los criterios de entrada, se seleccionará aleatoriamente a aquellos que recibirán el compuesto peptídico mimético de TPO (n = 74) o el placebo (n = 74). El medicamento del estudio se administrará como un bolo intravenoso en el Día 1 de cada ciclo de quimioterapia, dentro de las dos horas previas a la administración de la quimioterapia.

En un estudio previo, el efecto máximo del compuesto peptídico mimético de TPO en el conteo de plaquetas se observó en el Día 15. Por lo tanto, para garantizar la seguridad del sujeto, se ajustará la dosis del compuesto peptídico mimético de TPO en los Ciclos 2 al 6, sí es necesario, según el conteo de plaquetas del sujeto en el Día 15 del ciclo anterior.

En la Tabla 11 se describe una visión general de las dosis planeadas del compuesto peptídico mimético de TPO y del placebo para cada ciclo.

Tabla 11: Descripción general de las dosis compuesto peptídico mimético de TPO y del placebo para los Ciclos 1 al 6

Ciclo	Dosis del compuesto peptídico mimético de TPO (µg/kg)
1	2.5
2	3.0[1]
3	2.0 a 3.5[2]
4	2.0 a 3.5[2]
5	2.0 a 3.5[2]
6	2.0 a 3.5[2]
[1]Si es necesario, la dosis será reducida a 2.5 µg/kg o retendrá según el conteo de plaquetas del sujeto en el Ciclo 1, Día 15 y en el Ciclo 2, Día 1. [2]Si es necesario, la dosis se ajustará o retendrá según el conteo de plaquetas del sujeto en el Día 15 del ciclo anterior y en el Día 1 de este ciclo.	

En el Día 1 del Ciclo 2, cada sujeto va a recibir 3.0 µg/kg del compuesto peptídico mimético de TPO o del placebo. En caso de que el conteo de plaquetas del Día 1 del Ciclo 1 sea de > 700,00/µl, y el conteo de plaquetas permanezaca de > 500,000/µl, pero sea de < 700,00/µl en el Día 1 del Ciclo 2, el sujeto va a recibir 2.5 µg/kg del compuesto peptídico

mimético de TPO o del placebo. Si el conteo de plaquetas es de > 700,00/µl en el Día 1 del Ciclo 2, el sujeto no va a recibir la dosis del compuesto peptídico mimético de TPO o el placebo en el Ciclo 2.

En el Día 1 del Ciclo 3 al 6, la dosis del compuesto peptídico mimético de TPO o del placebo (es decir, el volumen de la solución de dosificación) se va a basar en el conteo de plaquetas del Día 15 del ciclo previo.

En el Ciclo 2 al 5, si el conteo de plaquetas del sujeto en el Día 15 es de >700,00/µl, y el conteo de plaquetas en el Día 1 del siguiente ciclo de quimioterapia permanece > 700,00/µl, el sujeto no recibirá la dosis del compuesto peptídico mimético de TPO o del placebo para dicho ciclo. Los sujetos podrán recibir la dosis nuevamente para los ciclos subsecuentes si las plaquetas son de < 700,00/µl en el Día 1 de dicho ciclo de quimioterapia.

Con la finalidad de maximizar la seguridad del sujeto, los valores de hemoglobina para cada sujeto también se deberán evaluar en el Día 1 de cada ciclo de quimioterapia para determinar si se debe mantener la misma dosis del compuesto peptídico mimético de TPO o del placebo. Específicamente, si un sujeto tiene un valor de hemoglobina de >15 g/dl o tiene un aumento desde la línea base de referencia de ≥ 2 g/dl en el Día 1 de cualquier ciclo, el sujeto no recibirá la dosis del compuesto peptídico mimético de TPO para dicho ciclo. La dosis del compuesto peptídico mimético de TPO o del placebo no se modificará en función de los valores de hemoglobina.

En la Tabla 12 se proporciona un esquema detallado de la titulación de la dosis.

Tabla 12. Esquema de titulación de dosis del compuesto peptídico mimético de TPO para los Ciclos 3 al 6.

Conteo de plaquetas en el Día 15 del ciclo de quimioterapia anterior (Ciclo 2 al 5) x1000 (/µl)	La dosis del compuesto peptídico mimético de TPO (µg/kg)[2,3] para el siguiente ciclo de quimioterapia (Ciclo 3 al 6)
≥ 900[1]	2.0
501 - 899[1]	2.5
101 - 500	3.0
50 - 100	3.25
< 50	3.5
[1]Si el conteo de plaquetas del sujeto en el Día 1 del siguiente ciclo de quimioterapia es >700,000/µl, no se le administrará el compuesto peptídico mimético de TPO o el placebo para dicho ciclo. Los sujetos podrían recibir la dosis nuevamente para los ciclos subsecuentes si el conteo de plaquetas es de <700,000/µl en el Día 1 de dicho ciclo de quimioterapia. Si el conteo de plaquetas continúa siendo >700,000/µl en el Día 1 de dos ciclos consecutivos, el sujeto será retirado del estudio. [2]Los sujetos en el grupo placebo van a recibir el mismo volumen de dosis que el compuesto peptídico mimético TPO. [3]Si un sujeto tiene un valor de hemoglobina > 15 g/dl o tiene un aumento desde el valor de la línea base ≥ 2 g/dl en el Día 1 de cualquier ciclo, el sujeto no recibirá la dosis del compuesto peptídico mimético de TPO para dicho ciclo. Si la hemoglobina continúa siendo superior a > 15 g/dl, o si hay un aumento de ≥ 2 g/dl desde el inicio en el Día 1 de dos ciclos consecutivos, el sujeto será retirado del estudio.	

El brazo de tratamiento control (placebo) se va a utilizar para establecer la frecuencia y/o la magnitud de los cambios en los criterios de valoración clínica y/o de laboratorio y los criterios adversos que puedan ocurrir con la quimioterapia y las terapias estándar de atención en ausencia del compuesto peptídico mimético de TPO.

Este estudio está diseñado para evaluar la eficacia, la seguridad, la farmacocinética y la farmacodinamia del compuesto peptídico mimético de TPO en sujetos masculinos y femeninos con CPCNP en Estadio IIIB o IV que reciben un régimen de quimioterapia de gemcitabina y carboplatino o cisplatino.

Se eligió a la población con CNCNP debido a que la incidencia de anemia es alta, se reporta anemia de Grado 2 o superior en un 38 a un 71% de los sujetos bajo análogos de platino y combinaciones de gemcitabina. Se ha reportado que la incidencia de anemia de Grado 3 o superior, en este contexto, es superior al 28% (intervalo del 5 a 28%), y se ha reportado que la incidencia de la transfusión en este contexto es del 39%.[3,4]

Al momento del diagnóstico, aproximadamente el 68% de los sujetos con CNCNP se encontraban en Estadio IIIB/IV. La supervivencia a 5 años es muy pobre (8.4% para el estadio IIIB y 1.6% para el estadio IV), adicionalmente, la supervivencia global media para los sujetos con CNCNP en estadio IIIB/IV que reciben regímenes que contienen gemcitabina es de 9 meses. La mediana del tiempo de supervivencia también permitirá una evaluación exploratoria de la seguridad del compuesto peptídico mimético de TPO con respecto a la progresión del tumor y la supervivencia general en un periodo relativamente corto.

Todos los sujetos recibirán tratamientos estándar de atención, incluyendo intervenciones de rescate si fuera necesario, de modo que se optimice el resultado clínico para cada sujeto con respecto al tratamiento de atención estándar. Los sujetos se van a elegir aleatoriamente para recibir el compuesto peptídico mimético de TPO o el placebo, además del tratamiento estándar de atención para CNCNP. La eritropoyetina, junto con otros agentes hematopoyéticos no en investigación, como el hierro, la vitamina B, el ácido fólico y las transfusiones de glóbulos rojos, se permitirán como medicamentos de cuidado estándar para tratar la anemia durante los ciclos de quimioterapia. El tratamiento con placebo se va a utilizar para establecer la frecuencia y la magnitud de los cambios en el laboratorio y/o los puntos finales clínicos que puedan ocurrir en ausencia del tratamiento con el compuesto peptídico mimético de TPO, y, por lo tanto, la cohorte de la dosis del placebo va a permitir el establecimiento de la seguridad del compuesto peptídico mimético de TPO.

El punto final compuesto de la anemia va a incluir la incidencia de (1) anemia de Grado 2, o superior, (es decir, hemoglobina de < 10 g/dl), o (2) una caída de ≥ 2 g/dl de hemoglobina en el primer día de cualquier ciclo de quimioterapia (Ciclo 2 al 6) con respecto al nivel basal (Ciclo 1, Día 1), o (3) el uso de la intervención de rescate para la anemia (por ejemplo, la transfusión de glóbulos rojos, AEEs). Los componentes del punto final compuesto fueron seleccionados según los siguientes criterios: el paradigma de tratamiento actual para el uso de AEEs (es decir, se permite el uso de AEEs cuando la hemoglobina del sujeto se aproxime a 10 g/dl o es < 10g /dl), una caída de ≥ 2 g/dl de la hemoglobina basal, se considera clínicamente significativa, y los AEEs y las transfusiones de glóbulos rojos son intervenciones de rescate para la anemia que se aceptan como eventos clínicamente significativos.

Se seleccionó el régimen requerido de quimioterapia con gemcitabina y carboplatino o cisplatino cada 21 días, dado que es un régimen eficaz para el tratamiento de CNCNP. Se ha reportado que sujetos con cáncer que reciben terapias basadas en platino, muestran una disminución en la hemoglobina de aproximadamente 0.5 g/dl en cada ciclo de quimioterapia. Se ha reportado que la mediana del número de ciclos de tratamiento en estos sujetos es de 4. Por lo tanto, se anticipa una disminución en la hemoglobina de aproximadamente 2 a 3 g/dl desde el inicio del brazo tratado con el compuesto peptídico mimético sin TPO durante los ciclos 4-6 del tratamiento.

El punto final compuesto de la trombocitopenia incluirá la incidencia de (1) trombocitopenia de Grado 2 o superior o (2) el uso de transfusión de plaquetas. Los componentes del criterio de valoración compuesto fueron seleccionados según los siguientes criterios: La trombocitopenia de Grado 2, o superior, (conteo de plaquetas < 75,000/µl) ha sido asociada con retrasos en los procedimientos quirúrgicos y los tratamientos de quimioterapia debido a la posibilidad de un mayor riesgo de hemorragia, y el uso de la transfusión de plaquetas es un evento clínicamente significativo que se realiza para detener o prevenir hemorragias debidas a la trombocitopenia.

La aleatorización se va a estratificar en función de la quimioterapia basada en platino (es decir, carboplatino o cisplatino), y del estadio de la enfermedad (es decir, Estadio IIIB o IV) para mantener el equilibrio en el grupo activo y en el placebo. El carboplatino y el cisplatino tienen perfiles de eficacia similares y se utilizan con gemcitabina de forma extensiva según las preferencias de cada centro de tratamiento. La aleatorización se va a estratificar en función del agente de quimioterapia debido a los diferentes perfiles de toxicidad. El carboplatino es menos nefrotóxico y menos emetógeno que el cisplatino, y la neurotoxicidad y la ototoxicidad están prácticamente ausentes. La mielosupresión es el principal efecto tóxico del carboplatino. Por el contrario, las principales toxicidades descritas para el cisplatino han sido náuseas, vómitos y efectos gastrointestinales generalizados, incluida la diarrea postplatino. La hidratación y el fraccionamiento de las dosis mitigan la mayor parte del efecto nefrotóxico del cisplatino. Los efectos neuropáticos para el cisplatino son relativamente comunes y están relacionados con la dosis acumulada administrada. Aunque no se anticipan diferencias en la seguridad y en la eficacia del compuesto peptídico mimético de TPO en sujetos con cáncer en Estadio IIIB y IV, la aleatorización se estratificará según la etapa de la enfermedad para detectar posibles diferencias.

Este estudio está diseñado como una prueba de dosis adaptativa para maximizar la seguridad de cada sujeto al minimizar un aumento transitorio en el conteo de plaquetas por encima del intervalo normal.

El compuesto peptídico mimético de TPO o el placebo se administrarán dentro de las 2 horas previas a la administración de la quimioterapia. Este tiempo de dosis se basa en los hallazgos preclínicos, estos indican que el compuesto peptídico mimético de TPO debe de ser administrado el mismo día que la quimioterapia. La dosis dentro de las 2 horas previas a la quimioterapia en los sujetos se eligió con respecto a las consideraciones prácticas de administración de agentes de cuidado de la quimioterapia (por ejemplo, antieméticos para minimizar las nauseas y el vómito e hidratación para minimizar la nefrotoxicidad) antes de la administración de la quimioterapia, así también como para minimizar la variabilidad de respuesta del compuesto peptídico mimético de TPO. Cada sujeto recibirá una dosis por bolo intravenoso del compuesto peptídico mimético de TPO o del placebo en el Día 1 de cada ciclo de quimioterapia a partir del primer ciclo hasta cumplir 6 ciclos.

En los ciclos 1 y 2, se administrarán dosis fijas del compuesto peptídico mimético de TPO o del placebo (es decir, el volumen de la solución de dosificación). En el ciclo 1, se administrarán dosis de 2.5 µg/kg del compuesto peptídico mimético de TPO o del placebo. Esta dosis fue seleccionada en función a los resultados obtenidos en el estudio del Ejemplo 2, donde se administraron dosis fijas que oscilaban entre 1.5 y 3.0 µg/kg. En el Día 1 del Ciclo 2, cada sujeto va a recibir 3.0 µg/kg del compuesto peptídico mimético de TPO o del placebo. En caso de que el conteo de plaquetas del Día 1 del Ciclo 2 de un sujeto sea de > 700,000/µl, y el conteo de plaquetas permanezca > 500,000/µl, pero sea <

700,000/µl en el Día 1 del Ciclo 2, el sujeto va a recibir 2.5 µg/kg del compuesto peptídico mimético de TPO o del placebo. En el Ciclo 3 al 6, la dosis (es decir, el volumen de la solución de dosificación) del compuesto peptídico mimético de TPO y del placebo será ajustada según el recuento de plaquetas del sujeto en el Día 15 del ciclo de quimioterapia anterior, tal y como se describe el la Tabla 11, esto para poder maximizar la seguridad, particularmente con respecto al conteo elevado de plaquetas. En todos los ciclos, el compuesto peptídico mimético de TPO no será administrado si los conteos de plaquetas en el día de la dosificación superan los 700,000/µl. Posterior a la administración de la quimioterapia, se espera que los conteos de plaquetas disminuyan progresivamente a lo largo de 2 semanas antes de comenzar la recuperación. Por lo tanto, la administración del compuesto peptídico mimético de TPO en el Día 1 de cada ciclo de quimioterapia es segura si el conteo de plaquetas del sujeto es < 700,000/µl, esto aún en presencia de agentes quimioterapéuticos que pueden ocasionar trombocitopenia. La seguridad de los sujetos se va a garantizar aún más si se suspende del estudio a sujetos cuyo conteo de plaquetas continúe siendo de > 700,000/µl en el Día 1 de dos ciclos consecutivos.

El aumento de la hemoglobina con el uso de AEEs ha sido asociado a un aumento en los eventos trombovasculares. Con la finalidad de maximizar la seguridad de los sujetos, los valores de hemoglobina de cada sujeto también serán evaluados en el Día 1 de cada ciclo de quimioterapia para determinar si se debe mantener la dosis del compuesto peptídico mimético de TPO o del placebo. Específicamente, si un sujeto tiene un valor de hemoglobina > 15 g/dl o si tiene un aumento del nivel basal ≥ 2 g/dl en el Día 1 de cualquier ciclo, el sujeto no recibirá la dosis del compuesto peptídico mimético de TPO durante dicho ciclo. La seguridad de los sujetos va a garantizar aún más se si se suspende del estudio a sujetos cuya hemoglobina continúe estando por encima de > 15 g/dl o si hay un aumento de ≥ 2 g/dl en el Día 1 de dos ciclos consecutivos. Se eligió el valor de hemoglobina de 15 g/dl dado que es aproximadamente el límite normal superior en poblaciones sanas. Se eligió un aumento de hemoglobina de ≥ 2 g/dl sobre la línea de base (pero <1 5 g/dl), ya que se considera un evento clinicamente significativo. La dosis del compuesto peptídico mimético de TPO o del placebo no se va a modificar en función de los valores de hemoglobina.

Si un sujeto no es elegible para recibir el compuesto peptídico mimético de TPO en 2 ciclos, cualquiera de ellos, consecutivos de quimioterapia, no será considerado evaluable y se suspenderá del estudio. El monitoreo frecuente de los parámetros de coagulación (por ejemplo, PT, TPTA) va a evaluar aún más la seguridad del sujeto y de ser necesario, se les puede administrar un tratamiento profiláctico con aspirina a dosis bajas.

Los exámenes físicos, los signos vitales, y los ECGs se utilizarán como parte de las evaluaciones de seguridad. Además, los anticuerpos contra el compuesto peptídico mimético de TPO y el TPOhu se van a evaluar durante un periodo de un año. Los efectos adversos serios (EAS), los eventos adversos (EA) y los medicamentos concomitantes se recopilarán hasta 30 días después de la última dosis del compuesto peptídico mimético de TPO o del placebo. Las EAS y EA mas allá de los 30 días posteriores a la última dosis del compuesto peptídico mimético de TPO o del placebo no recibirán seguimiento dado que la progresión de la enfermedad en esta población de sujetos dificultará la evaluación de la relación de los EA con el compuesto peptídico mimético de TPO 30 días después de la última dosis del compuesto peptídico mimético TPO.

La evaluación tumoral se realizará cada dos ciclos de quimioterapia (es decir, cada 6 semanas), o con mayor frecuencia según la práctica estándar, hasta durante 6 meses. Este periodo se considera adecuado para identificar una tendencia potencial para un efecto perjudicial del compuesto peptídico mimético de TPO en el crecimiento tumoral de esta población de sujetos, ya que la supervivencia media para esta población de sujetos es de solamente 9 meses. La supervivencia libre de progresión se evaluará a los 6 meses, y la supervivencia en general tras un periodo de 2 años, ambas serán consideradas evaluaciones de seguridad exploratorias.

Se van a evaluar varios parámetros de FD especializados. La medición de los parámetros de coagulación (factor plaquetario 4, fragmentos de protrombina 1+2, producto dividido de fibrina [dímero-D], fibrinógeno y selectina-P) evaluará el efecto del compuesto peptídico mimético de TPO sobre la coagulación funcional. Una reducción en los niveles de fibrinógeno puede sugerir la prevención del desarrollo de microangiopatías que también pueden contribuir a la prevención de la trombocitopenia y de la anemia inducidas por la quimioterapia. Estos marcadores de coagulación permitirán la evaluación de cualquier aumento en el potencial de los eventos trombovasculares con el aumento de plaquetas debido al tratamiento con el compuesto peptídico mimético TPO. La medición del factor de crecimiento derivado de plaquetas, el factor-AA (PDGF-AA) y el factor de crecimiento transformante beta-1 (TGFβ1), se utilizará para evaluar la remodelación ósea. La medición de los factores de crecimiento hematopoyético y trombopoyético (TPOhu en suero y EPOhu) va a determinar si el compuesto peptídico mimético de TPO tiene algún efecto sobre estos factores de crecimiento, que están asociados con el mantenimiento y el control del nivel de hemoglobina y el conteo final de plaquetas.

Se recogerán muestras de FC para determinar las concentraciones plasmáticas del compuesto peptídico mimético de TPO y determinar de manera potencial una relación FC/FD.

Se realizarán evaluaciones de los resultados informados por los sujetos para explorar los efectos del compuesto peptídico mimético de TPO en la función diaria de los sujetos, la fatiga y otras medidas relacionadas con el sujeto. La evaluación funcional de terapia contra el Cáncer-Anemia (EFTC-An), el inventario breve de fatiga (IBF) y la impresión global de cambio (IGC) serán utilizados para evaluar los resultados informados por los sujetos.

Se escogió la dosis inicial de 2.5 µg/kg en el ciclo 1, en base a los resultados obtenidos en un estudio en curso realizado en sujetos con cáncer, este estudio investigó dosis de 1.5, 2.25 y 3 µg/kg.

La elevación de plaquetas relacionada con la dosis, es un efecto farmacológico esperado del compuesto peptídico mimético de TPO. Como resultado, a dosis más altas es posible que se observen elevaciones excesivas de plaquetas (más allá del rango normal). En el estudio clínico en curso, a dosis de 1.5 y 2.25 µg/kg, ninguno de los sujetos tuvo un aumento de ≥ 3 veces el nivel basal del conteo de plaquetas. En contraste, a una dosis de 3.0 µg/kg, dos sujetos tuvieron un aumento ≥ 3 veces el nivel basal del conteo de plaquetas cerca del Día 15; el aumento fue transitorio y no se consideraron como eventos adversos. En el segundo ciclo, después de la administración de la dosis de 3.0 µg/kg, el aumento observado en el conteo de plaquetas fue de aproximadamente 2 veces mayor que el valor de la línea base. Esta reducción en la elevación del conteo de plaquetas en relación con el aumento, en el primer ciclo, fue probablemente debido a la mielosupresión acumulada como resultado de la quimioterapia continua. También se han observado conteos de plaquetas con un aumento de ≥ 3 veces el nivel basal en sujetos sanos con una dosis de 3.0 µg/kg. Por lo tanto, se planea modificar la dosis del compuesto peptídico mimético de TPO para cada sujeto en los ciclos subsecuentes (es decir, Ciclo 2 al 6) en función del conteo de plaquetas en el día 15 del ciclo de quimioterapia anterior, que se anticipa sea el momento pico para el conteo de plaquetas. Esto va a permitir un equilibrio óptimo de dosis seguras y eficaces. Por lo tanto, una dosis inicial de 2.5 µg/kg de peso corporal se considera apropiada. En base a los resultados del estudio, se anticipa que debido a la mielosupresión acumulada resultante de la quimioterapia continua, se espera una reducción de la elevación de las plaquetas en ciclos posteriores con la misma dosis del compuesto peptídico mimético de TPO. Por lo tanto, se planea que la dosis en el segundo ciclo sea de 3.0 µg/kg (a menos que los datos del conteo de plaquetas del Día 12 del ciclo 1 no respalden un aumento en la dosis en el segundo ciclo como se explicó anteriormente).

Se anticipa que debido a la toxicidad acumulada en la médula ósea por la quimioterapia, es probable que se necesiten dosis más altas del compuesto peptídico mimético de TPO para lograr una respuesta similar a los ciclos previos en los ciclos posteriores. El intervalo de titulación de la dosis para los ciclos 3 al 6 es de 2.0 a 3.5 µg/kg. La dosis más alta es de 3.5 µg/kg y se propone en caso de que se observe un conteo muy bajo de plaquetas en el Día 15 (es decir, < 50,000/µl).

Criterios de paro para sujetos individuales

Un sujeto individual será retirado del estudio si lo siguiente ocurre en cualquier momento durante su participación en el estudio:

- Si el conteo de plaquetas continúa siendo de > 700,000/µl en el Día 1 de dos ciclos consecutivos.
- Si la hemoglobina continúa siendo > 15 g/dl o superior, o si hay un aumento de ≥ 2 g/dl en el Día 1 de dos ciclos consecutivos.
- El sujeto se retira por razones como las mencionadas a continuación.

Retiro del estudio

Un sujeto puede ser retirado del estudio por cualquiera de las siguientes razones:

- La progresión del tumoral resulta en la interrupción de la quimioterapia
- La interrupción del tratamiento del estudio. Si un sujeto interrumpe el tratamiento antes de que finalice la fase de tratamiento, la primera visita del seguimiento se debe de realizar.
- El sujeto puede ser retirado del estudio si:
  - El investigador considera que por razones de seguridad (por ejemplo, un efecto adverso) lo mejor para el sujeto es detener el tratamiento.

Criterio de paro individual

- Si el conteo de plaquetas continúa siendo > 700,000/µl en el Día 1 de dos ciclos consecutivos.
- Los sujetos serán retirados del estudio si la hemoglobina continúa siendo > 15 g/dl o superior, o si hay un aumento de ≥ 2 g/dl en el Día 1 de dos ciclos consecutivos.
- Si la sujeto se embaraza.
- Si el sujeto no recibe la dosis del compuesto peptídico mimético de TPO en cualquiera de dos ciclos de quimioterapia consecutivos, el sujeto será retirado del estudio.
- Muerte

Dosis y administración

En el Día 1 de cada ciclo de quimioterapia, los sujetos van a recibir la dosis, con un bolo intravenoso, del compuesto peptídico mimético de TPO o del placebo correspondiente (Cloruro de sodio al 0.9% para la inyección) dentro de las dos horas anteriores a la administración de la quimioterapia.

En el Día 1 del Ciclo 1, cada sujeto va a recibir 2.5 µg/kg del compuesto peptídico mimético de TPO o del placebo.

En el Día 1 del Ciclo 2, cada sujeto va a recibir 3.0 µg/kg del compuesto peptídico mimético de TPO o del placebo. En caso de que en el Día 15 del Ciclo 1 el conteo de plaquetas sea > 700,000/µl, y el conteo de plaquetas permanezca > 500,00/µl, pero sea < 700,000/µl en el Día 1 del Ciclo 2, el sujeto va a recibir 2.5 µg/kg del compuesto peptídico mimético de TPO o del placebo.

En el Día 1 del Ciclo 3 al 6, la dosis del compuesto peptídico mimético de TPO o del placebo (es decir, el volumen de la solución de dosificación) se va a basar en el recuento de plaquetas del sujeto en el Día 15 del ciclo anterior. El sistema para el ajuste de la dosis para los ciclos 3 al 6 se muestra en la Tabla 11.

Gemcitabina, carboplatino y cisplatino.

Se requieren los siguientes regímenes de quimioterapia para la elegibilidad:

- Gemcitabina: Dosis = 1000 a 1250 mg/m^2, administrada como una infusión de 30 minutos en el Día 1 y el Día 8 de cada ciclo de quimioterapua de 21 Días,

y también

- Carboplatino: Dosis = 5 a 6 (diana de carboplatino AUC) x (GFR + 25) administrado el Día 1 de cada ciclo de quimioterapia de 21 Días

O

- Cisplatino: Dosis = 75 a 80 mg/m^2; administrado el Día 1 de cada ciclo de quimioterapia de 21 Días.

Una vez completado el Ciclo 1 (Visita 2), si fuera necesario por criterio clínico, las dosis de la quimioterapia pueden ser modificadas de acuerdo con la etiqueta del producto aprobado en el país respectivo del sitio de investigación.

Evaluaciones del estudio

Descripción general

El volúmen de sangre aproximado que será recolectado por cada sujeto se resume en la Tabla 13.

Las muestras de sangre serán colectadas de una cánula intravenosa o mediante venopunción directa. Si una cánula residente se utiliza para la recolección de muestras de sangre, una pequeña cantidad de sangre (es decir, no mas de 1 ml) será desechada cada vez que se tome una muestra a través de la cánula.

Tabla 13. Volumen aproximado de sangre recolectado por sujeto.

Procedimiento	Volumen de sangre por muestra (ml)	Número total de muestras	Volumen total de sangre (ml)
Serología	5	1	5
Química	5	8	40
Hematología	4	21	84
Coagulación	2	21	42
Hierro sérico, B_{12}, TIBC, ferritina	7	1	7
Formación de anticuerpos al compuesto peptídico mimético TPO	3	2	6
Formación de anticuerpos para TPOhu	3	2	6

FC	1	8	8
Procedimiento	Volumen de sangre por muestra (ml)	Número total de muestras	Volumen total de sangre (ml)
Fibrinógeno, F1+2, Dímero D	4.5	3	13.5
FP4	2.7	3	8.1
Selectina P soluble, TGF_{β}	4	3	12
Suero TPOhu	1.5	3	4.5
Suero EPOhu	1.5	3	4.5
Procedimiento	Volumen de sangre por muestra (ml)	Número total de muestras	Volumen total de sangre (ml)
Subtotal aproximado			~241 ml
Prueba de embarazo en suero (mujeres en edad fértil)	5	2	10
Total aproximado			~263 ml

Visita 2 a 19: Fase de tratamiento doble ciego

Los sujetos llegarán al centro de investigación en la mañana del Día 1, 8 y 15 de cada ciclo de quimioterapia de 21 días, por hasta 6 ciclos (Ciclo 1 al Ciclo 6).

Las visitas 2, 5, 8, 11, 14 y 17 corresponden al Día 1 de cada ciclo de quimioterapia (Ciclo 1 al Ciclo 6).

Las visitas 3, 6, 9, 12, 15 y 18 corresponden al Día 8 de cada ciclo de quimioterapia (Ciclo 1 al Ciclo 6). Cada una de estas visitas puede realizarse +/- 2 días.

Las visitas 4, 7, 10, 13, 16 y 19 corresponden al Día 15 de cada ciclo de quimioterapia (Ciclo 1 al Ciclo 6). Cada una de estas visitas puede realizarse +/- 2 días.

Predosis se define como un intervalo dentro de las 2 horas de la administración del medicamento de estudio. La muestra farmacocinética programada para la predosis debe tomarse lo más cercanamente posible al tiempo de la dosificación. Los resultados predosis de la Visita 2 serán considerados los valores de referencia del sujeto para los análisis estadísticos.

Eficacia

Evaluaciones y criterios

Primaria

La principal evaluación de la eficacia será la diferencia en las tasas de incidencia entre el compuesto peptídico mimético de TPO y el placebo en el punto final compuesto de anemia de grado 2 o superior, o una caída de ≥ 2 g/dl en la hemoglobina en el primer día de cualquier ciclo de quimioterapia (Ciclo 2 al 6) en relación con la línea de base (Ciclo 1, Día 1), o el uso de la intervención de rescate para anemia.

La hemoglobina y el uso de AEE y las transfusiones de glóbulos rojos serán los criterios utilizados para evaluar el punto final primario de eficiencia. Estos parámetros también van a formar parte de la evaluación de seguridad.

La anemia será clasificada según los criterios de Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE): Version 3.0. [55]: Los criterios para la hemoglobina se pueden encontrar en el Anexo 1.

Secundaria

Los puntos finales secundarios de eficacia son:

- La diferencia entre el compuesto peptídico mimético de TPO OUND y el placebo en las tasas de incidencia en el punto final compuesto de trombocitopenia Grado 2 o superior, o el uso de transfusión de plaquetas.

- La diferencia entre el compuesto peptídico mimético de TPO y el placebo en las tasas de incidencia de cada componente individual del criterio de valoración compuesto para la anemia y la trombocitopenia.

La hemoglobina, el conteo de plaquetas, el uso de AEEs y el uso de transfusiones de glóbulos rojos y plaquetas, serán los criterios utilizados para evaluar la eficacia del punto final secundario. Estos parámetros también formarán parte de la evaluación de seguridad.

La trombocitopenia y la anemia se van a clasificar según los criterios de Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE): Version 3.0.[55]

Evaluaciones de farmacocinética

Se recolectarán muestras se sangre venosa de 1 ml para determinar la concentración en plasma del compuesto peptídico mimético TPO

Parámetros de farmacocinética

Se determinarán los datos individuales de concentración plasmática en cada muestra de tiempo

Evaluaciones de farmacodinamia

Se realizarán las siguientes pruebas de FD:

- Parámetros de coagulación: fibrinógeno, factor plaquetario 4 (PF4), fragmentos de protrombina 1+2 (PF1 + 2), producto de degradación del fibrinógeno (dímero d) y selectina-P. Estos parámetros también serán una evaluación de seguridad.

- Marcador para la remodelación de huesos: factor de crecimiento derivado de plaquetas-AA (PDGF-AA) y el factor de crecimiento transformante beta-1 (TGFβ1). Estos parámetros también serán una evaluación de seguridad.

- Factores de crecimiento humano: concentraciones séricas nativas de trombopoyetina (TPOhu) y eritropoyetina (EPOhu)

Pruebas de laboratorio

Se recolectarán muestras de sangre venosa para la química del suero, hematología, coagulación, y una muestra aleatoria de orina para realizar análisis de orina. Varias pruebas de laboratorio (por ejemplo, hemoglobina, recuento de plaquetas) también serán evaluaciones de eficacia.

Hematología

Hemoglobina

Hematocrito

Conteo de plaquetas

Conteo de glóbulos rojos

Porcentaje de reticulocitos

Conteo de glóbulos blancos con diferencial

Índices de glóbulos rojos (MCHC, MCV, MCH, RDW)

Análisis de orina – Sedimentos (Realizado únicamente si la prueba con varilla es anormal)

Si el resultado de la prueba con varilla es anormal, se utilizará citometría de flujo para medir a los sedimentos. En caso de que exista una discordancia entre los resultados de la prueba con varilla y los resultados de la citometría de flujo, el sedimento será examinado microscópicamente.

Glóbulos rojos	Cristales
Glóbulos blancos	Cilindros
Células epiteliales	Bacterias

Otros

Hierro	Folato
B_{12}	TIBC

Ferritina

Formación de anticuerpos

La evalución de los tumores se va a realizar y a evaluar según los criterios de RECIST.[43,44]

El mismo procedimiento (por ejemplo, CT, MRI) utilizado para la evaluación del tumor en la proyección, debe utilizarse a lo largo de todo el estudio.

Supervivencia libre de progresión

La evaluación de la respuesta del tumor va a permitir una evaluación de la supervivencia libre de progresión a los 6 meses.

La supervivencia libre de progresión (SLP) calculada para todos los sujetos aleatorizados, se define como el tiempo desde la aleatorización hasta el momento en que se documenta por primera vez la progresión de la enfermedad. Los sujetos que mueran sin una progresión previa reportada, se considerará que progresaron en la día de su muerte. Los sujetos que no progresaron o murieron serán censurados en la fecha de la última evaluación del tumor (es decir, 6 meses despuñes de la primera dosis del medicamento de estudio).

Supervivencia promedio

La supervivencia promedio calculada para todos los sujetos aleatorizados, se define como la fecha de la primera dosis hasta que se documenta la muerte. La supervivencia promedio se evaluará durante un periodo de 24 meses a partir de la primera dosis del medicamento de estudio. Los sujetos que no hayan muerto serán censurados en la fecha de la última visita de seguimiento.

Otras evaluaciones de seguridad

Lo siguiente será evaluado a lo largo del estudio:

• Incidencia del uso de la intervención de rescate para la anemia o la trombocitopenia

• Incidencia de un retraso en la administración o una reducción de la dosis en la quimioterapia

• Incidencia de una reducción de la dosis en la dosis de medicación del estudio

• Incidencia de eventos trombovasculares (ETV)

Evaluación funcional de la terapia contra en cáncer – Anemia (EFTC-An)

La evaluación funcional de la terapia contra en cáncer – Anemia (EFTC-An) es una medida de 47 ítems reportados por el sujeto, que fue desarrollada para evaluar las preocupaciones relacionadas con la fatiga y la anemia en personas con cáncer. Incluye la EFTC-General (EFTC-G) que consta de subescalas de bienestar físico, funcional, emocional, social/familiar (27 ítems), y la escala de anemia que consta de subescalas de fatiga (13 ítems) y de no fatiga (7 ítems)[49,50] Los artículos EFTC se clasifican en una escala tipo Likert de 5 puntos que varía de 0 “en lo absoluto” a 4 = “mucho”. Las puntuaciones más altas representan un mejor estado de salud o síntomas menos graves. Se ha demostrado que las puntuaciones de EFTC están asociadas en los niveles de hemoglobina en sujetos que se someten a quimioterapia.[48]

Inventario breve de fatiga (IBF)

El IBF se desarrolló y se validó en sujetos con cáncer que estaban experimentando anemia relacionada a el tratamiento o a la enfermedad. [51]

El IBF incluye 3 artículos que abordan la gravedad de la fatiga (tedio, cansancio) “ahora”, “nivel de fatiga habitual en las últimas 24 horas” y “el peor nivel de fatiga en las últimas 24 horas”. Otros 6 elementos evalúan hasta que punto la fatiga interfiere con la actividad general, el estado de ánimo, la capacidad para caminar, el trabajo normal, las relaciones con otras personas y el disfrute de la vida. Cada elemento incluye una escala de calificación numérica de 11 puntos que va de 0 (sin fatiga o interferencia) a 10 (tan mal como se pueda imaginar o interferencia completa).

Impresión global de cambio (IGC)

Con el propósito de validar de manera adicional el IBF, se les pedirá a los sujetos que proporcionen una evaluación de su impresión global de cambio en la fatiga utilizando una medida de un solo elemento. Esta medida se incluye para poder asociar los cambios observados en el IBF a las percepciones de cambio en la fatiga que experimenta el sujeto.

Especificamente, esto ayudará a evaluar la capacidad de respuesta y el significado clínico del cambio observado en el IBF.

Análisis de datos

Análisis de eficacia

Se realizarán análisis de eficacia en todos los sujetos que reciban al menos una dosis del compuesto peptídico mimético de TPO o del placebo y con al menos una evaluación de eficacia.

Primaria

La evaluación primaria de eficacia será la diferencia en las tasas de incidencia entre el compuesto peptídico mimético de TPO y el placebo en el punto final compuesto de anemia de grado 2 o superior, o una caída de ≥ 2 g/dl de la hemoglobina en el primer día de cualquier ciclo de quimioterapia (Ciclo 2 al 6) relativa a la línea basal (Ciclo 1, Día 1) o el uso de una intervención de rescate para la anemia.

Para tener en cuenta las diferencias potenciales durante el seguimiento, las tasas de incidencia del punto final compuesto para lo sgrupos activos y el placebo se van a estimar utilizando el enfoque de Kaplan-Meier, con estimaciones de las desviaciones estándar de la fórmula de Greenwood. Se proporcionará un intervalo de confianza del 90% (bilateral) sobre la diferencia en las tasas de incidencia. Como un análisis de sensibilidad adicional, el tiempo para alcanzar el punto final compuesto también se va a evaluar utilizando la estimación del riesgo relativo del modelo de regresión de Cox, con el nivel de hemoglobina de línea basal (predosis en la Visita 2) como covariable y el estadio de la enfermedad y el regímen de quimioterapia con platino, como factores en el modelo.

Secundaria

Las evaluaciones secundarias de eficacia son:

- La diferencia en las tasas de incidencia entre el compuesto peptídico mimético de TPO y el placebo en el punto final compuesto de la trombocitopenia de grado 2, o superior, o el uso de transfusiones de plaquetas.

- La diferencia entre el compuesto peptídico mimético de TPO y el placebo en las tasas de incidencia de cada componente individual del punto final compuesto para anemia y para trombocitopenia.

Las evaluación secundaria de eficacia de las tasas de incidencia del punto final compuesto para trombocitopenia (trombocitopenia de Grado 2, o superior, o el uso de transfusión de plaquetas) serán analizadas como se describe anteriormente para la evaluación primaria de eficacia.

Cada componente de los puntos finales compuestos para anemia y para trombocitopenia también serán evaluados de forma similar.

Farmacocinética

Se enlistarán los datos de las concentraciones de plasma disponibles para todos los sujetos según el tratamiento. Todas las concentraciones por debajo del límite de detección (LDD) y todos los datos faltantes se etiquetarán como tales en las listas de datos de concentración. Las concentraciones debajo del LDD se van a tratar como cero en las estadísticas sumarias. Todos los sujetos y las muestras excluidas del análisis se van a documentar claramente en el informe del estudio.

Los datos para todos los sujetos que reciban al menos una dosis del compuesto peptídico mimético de TPO activo, se van a incluir en los análisis de farmacocinética. Se van a generar estadísticas descriptivas (incluyendo medias, medianas, desviaciones estándar y coeficientes de variación) de los datos de la concentración de cada dosis.

Análisis de farmacodinamia

Los análisis de farmacodinamia se van a realizar en todos los sujetos que reciban al menos una dosis del compuesto peptídico mimético de TPO o del placebo y con al menos una evaluación de farmacodinamia. Se van a generar estadísticas sumarias para todos los parámetros farmacodinámicos.

Análisis de farmacocinética/farmacodinamia

Donde sea apropiado, se representarán gráficamente las concentraciones plasmáticas y sanguíneas y las medidas de farmacodinamia correspondientes para evaluar su relación.

Información del compuesto peptídico mimético de TPO

Descripción física del compuesto peptídico mimético TPO

Concentración	Solución de 2.0 mg/ml, después de la reconstitución
Forma de dosificación	Solución intravenosa
Placebo	Solución salina al 0.9%, intravenosa inyectable

El compuesto peptídico mimético de TPO se proporcionará como un polvo liofilizado para su reconstitución (una solución de 2.0 mg/ml *después* de la reconstitución). El polvo liofilizado (5 mg de péptido PEGilado) está en un vial de vidrio de 3 ó 4 ml de un solo uso.

Referencias

1. Ludwig H, Van Belle S, Barrett-Lee P, Birgegard G, Bokemeyer C, Gascon P, Kosmidis P, Krzakowski M, Nortier J, Olmi P, Schneider M, Schrijvers D. The European cancer anaemia survey (ECAS): A large, multinational, pro- spective survey defining the prevalence, incidence, and treatment of anaemia in cancer subjects. European Journal of Cancer 2004; 40: 2293-2306.

2. Groopman JE, Itri LM. Chemotherapy-induced anemia in adults: incidence and treatment. J Natl Cancer Inst 1999; 91: 1616-1634.

3. Ohe Y, Ohashi Y, Kubota K, Tamura T, Nakagawa K, Negoro S, Nishiwaki Y, Saijo N, Ariyoshi Y, Fukuoka M. Randomized phase III study of cisplatin plus irinotecan versus carboplatin plus paclitaxel, cisplatin plus gemcitabine, and cisplatin plus vinorelbine for advanced non-small-cell lung cancer; Four-Arm Cooperative study in Japan. Annals of Oncology 2007; 18: 317-323.

4. Schiller JH, Harrington D, Belani CP, Langer C, Sandler A, Krook J, Zhu J, Johnson DH. Comparison of Four Chemotherapy Regimens for Advanced Non-Small Cell Lung Cancer; N Engl J Med, 2002; 346(2): 92-98.

5. Gemzar (Gemcitabine HCL) for Injection Label; www.FDA.gov

6. Wilson J, Yao GL, Raftery J, et al. A systematic review and economic evaluation of epoetin alfa, epoetin beta, and darbepoetin alfa in anemia associated with cancer, especially that attributable to cancer treatment. Health Technol Assess, 2007; 11(13): 1-220

7. Rizzo JD, Lichten AE, Woolf SH, et al. Use of epoetin in subjects with cancer: evidence-based clinical practice guidelines of the American Society of Clinical Oncology and the American Society of Hematology. J Clin Oncol 2002; 20: 4083-4107.

8. National Comprehensive Cancer Network. Cancer and treatment-related anemia. Available at: ht- tp://www.nccn.org/professionals/physician_gls/PDF/anemia.pdf. Accessed 08 August 2005.

9. Bokemeyer C, Aapro MS, Courdi A, et al. EORTC guidelines for the use of erythropoietic proteins in anaemic subjects with cancer. Eur J Cancer 2004; 40: 2201-2216.

10. Rizzo JD, Somerfield MR, Hagerty KL, et al. American Society of Clinical Oncology/American Society of Hema- tology 2007 Clinical Practice Guideline Update on the Use of Epoetin and Darbepoetin. J Clin Oncol 2007; 1-17 (Epub Ahead of Print).

11. Available at: http://www.fda.gov/cder/approval/index.htm. Accessed 08 August 2005.

12. Murone M., Carpenter DA., de Sauvage FJ. Hematopoietic deficiencies in c-mpl and TPO knockout mice. Stem Cells 1998; 16: 1-6.

13. Ballmaier M., Germeshausen M, Schulze H, et al. c-mpl mutations are the cause of congenital amegakaryocytic thrombocytopenia. Blood 2001; 97: 139-146.

14. Borge OJ, Ramsfjell V, Cui L, Jacobsen SEW. Ability of early acting cytokines to directly promote survival and suppress apoptosis of human primitive CD34+CD38-bone marrow cells with multilineage potential at the single-cell level: key role of thrombopoietin. Blood 1997; 90: 2282-2292.

15.MouthonMA, Vander Meeren A, Gauler MH,Visser TP,Squiban C,Gourmelon P,Wagemaker G.Thrombopoietin promotes hematopoietic recovery and survival after high-dose whole body irradiation. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1999; 43: 867-875.

16. Drouet M, Mathieu J, Grenier N, Multon E, Sotto JJ, Herodin F. The reduction of in vitro radiation-induced Fas-related apoptosis in CD34+ progenitor cells by SCF, FLT-3 ligand, TPO, and IL-3 in combination resulted in CD34+ cell proliferation and differentiation. Stem Cells 1999; 17: 273-285.

17. Ramsfjell V, Borge OJ, Cui L, Jacobsen SE. Thrombopoietin directly and potently stimulates multilineage growth and progenitor cell expansion from primitive (CD34+ CD38-) human bone marrow progenitor cells: distinct and key interactions with the ligands for c-kit and flt3, and inhibitory effects of TGF-beta and TNF-alpha. J Immunol 1997; 158: 5169-5177.

18. Neelis KJ, Visser TP, Dimjati W, et al. A single dose of thrombopoietin shortly after myelosuppressive total body irradiation prevents pancytopenia in mice by promoting short-term multilineage spleen-repopulating cells at the transient expense of bone marrow-repopulating cells. Blood 1998; 92: 1586-1597.

19. Torii Y, Nitta Y, Akahori H, et al. Mobilization of primitive haemopoietic progenitor cells and stem cells with long term repopulating ability into peripheral blood in mice by pegylated recombinant human megakaryocyte growth and development factor. Br J Haematol 1998; 103: 1172-1180.

20. Elting LS, Rubenstein EB, Martin CG, et al. Incidence, cost, and outcomes of bleeding and chemotherapy dose modification among solid tumor subjects with chemotherapy-induced thrombocytopenia. J Clin Oncol 2001; 19: 1137-1146.

21. Li J, Yang C, Xia Y, et al. Thrombocytopenia caused by the development of antibodies to thrombopoietin. Blood 2001; 98: 3241-3248.

22. Columbyova L, Massima L, Scadden D.T. Thrombopoietin receptor expression in human cancer cell lines and primary tissues: Cancer Res. 1995; 55: 3509-3512.

23. Investigator's Brochure - The TPO mimetic peptide compound; November 2007.
24. Jemal A, Siegel R, Ward E, Murray T, Xu J, Thun MJ: Cancer statistics, 2007. CA Cancer J Clin 57:43-66, 2007.
25. AJCC Cancer Staging Manual, 6 edition. New York, Springer-Verlag, 2002

26. Belani CP, Larocca RV, Rinaldi WJ: A multicenter, phase III randomized trial for stage IIIB/IV NSCLC of weekly paclitaxel and carboplatin vs. standard paclitaxel and carboplatin given every three weeks, followed by weekly paclitaxel. Proc Am Soc Clin Oncol 23:619, 2004

27. Belani CP, Lee JS, Socinski MA, Robert F, Waterhouse D, Rowland K, Ansari R, Lilenbaum R, Natale RB: Randomized phase III trial comparing cisplatin-etoposide to carboplatin-paclitaxel in advanced or metastatic non- small cell lung cancer. Ann Oncol 16:1069-75, 2005

28. Cardenal F, Lopez-Cabrerizo MP, Anton A, Alberola V, Massuti B, Carrato A, Barneto I, Lomas M, Garcia M, Lianes P, Montalar J, Vadell C, Gonzalez-Larriba JL, Nguyen B, Artal A, Rosell R: Randomized phase III study of gemcitabine-cisplatin versus etoposide-cisplatin in the treatment of locally advanced or metastatic non-small-cell lung cancer. J Clin Oncol 17:12-8, 1999

29. Fossella F, Pereira JR, von Pawel J, Pluzanska A, Gorbounova V, Kaukel E, Mattson KV, Ramlau R, Szczesna A, Fidias P, Millward M, Belani CP: Randomized, multinational, phase III study of docetaxel plus platinum combi- nations versus vinorelbine plus cisplatin for advanced non-small-cell lung cancer: the TAX 326 study group. J Clin Oncol 21:3016-24, 2003

30. Kelly K, Crowley J, Bunn PA, Jr., Presant CA, Grevstad PK, Moinpour CM, Ramsey SD, Wozniak AJ, Weiss GR, Moore DF, Israel VK, Livingston RB, Gandara DR: Randomized phase III trial of paclitaxel plus carboplatin versus vinorelbine plus cisplatin in the treatment of subjects with advanced non--small-cell lung cancer: a Southwest Oncology Group trial. J Clin Oncol 19:3210-8, 2001

31. Ohe Y, Ohashi Y, Kubota K, Tamura T, Nakagawa K, Negoro S, Nishiwaki Y, Saijo N, Ariyoshi Y, Fukuoka M: Randomized phase III study of cisplatin plus irinotecan versus carboplatin plus paclitaxel, cisplatin plus gemcitabine, and cisplatin plus vinorelbine for advanced non-small-cell lung cancer: Four-Arm Cooperative Study in Japan. Ann Oncol 18:317-23, 2007

32. Rudd R, Gower N, James L: Phase III randomised comparison of gemcitabine and carboplatin with mitomycin, ifosfamide and cisplatin in advanced non-small cell lung cancer. Proc Am Soc Clin Oncol 21:(Abstract 1164), 2002

33. Sandler AB, Nemunaitis J, Denham C, von Pawel J, Cormier Y, Gatzemeier U, Mattson K, Manegold C, Palmer MC, Gregor A, Nguyen B, Niyikiza C, Einhorn LH: Phase III trial of gemcitabine plus cisplatin versus cisplatin alone in subjects with locally advanced or metastatic non-small-cell lung cancer. J Clin Oncol 18:122-30, 2000

34. Sederholm C, Hillerdal G, Lamberg K, Kolbeck K, Dufmats M, Westberg R, Gawande SR: Phase III trial of gemcitabine plus carboplatin versus single-agent gemcitabine in the treatment of locally advanced or metastatic non-small-cell lung cancer: the Swedish Lung Cancer Study Group. J Clin Oncol 23:8380-8, 2005

35. Smit EF, van Meerbeeck JP, Lianes P, Debruyne C, Legrand C, Schramel F, Smit H, Gaafar R, Biesma B, Manegold C, Neymark N, Giaccone G: Three-arm randomized study of two cisplatin-based regimens and paclitaxel plus gemcitabine in advanced non-small-cell lung cancer: a phase III trial of the European Organization for Research and Treatment of Cancer Lung Cancer Group--EORTC 08975. J Clin Oncol 21:3909-17, 2003

36. Wozniak AJ, Crowley JJ, Balcerzak SP, Weiss GR, Spiridonidis CH, Baker LH, Albain KS, Kelly K, Taylor SA, Gandara DR, Livingston RB: Randomized trial comparing cisplatin with cisplatin plus vinorelbine in the treatment of advanced non-small-cell lung cancer: a Southwest Oncology Group study. J Clin Oncol 16:2459-65, 1998

37. Abratt RP, Hart GJ: 10-year update on chemotherapy for non-small cell lung cancer. Ann Oncol 17 Suppl 5:v33-v36, 2006.

38. Sandler A, Gray R, Perry MC, Brahmer J, Schiller JH, Dowlati A, Lilenbaum R, Johnson DH: Paclitaxel-carboplatin alone or with bevacizumab for non-small-cell lung cancer. N Engl J Med 355:2542-50, 2006.

39. Manegold C, von Pawel J, Zatloukal P: Randomised, double-blind multicentre phase III study of bevacizumab in combination with cisplatin and gemcitabine in chemotherapy-naive subjects with advanced or recurrent non- squamous non-small cell lung cancer (NSCLC): B017704. Proc Am Soc Clin Oncol 25:(Abstract 7514), 2007

40. Sanborn RE, Sandler AB: The safety of bevacizumab. Expert Opin Drug Saf 5:289-301,2006.

41. Langer C, Li S, Schiller J, Tester W, Rapoport BL, Johnson DH: Randomized phase II trial of paclitaxel plus carboplatin or gemcitabine plus cisplatin in Eastern Cooperative Oncology Group performance status 2 non-small- cell lung cancer subjects: ECOG 1599. J Clin Oncol 25:418-23, 2007

42. Wang LR, Huang MZ, Zhang GB, Xu N, Wu XH: Phase II study of gemcitabine and carboplatin in subjects with advanced non-small-cell lung cancer. Cancer Chemother Pharmacol 60:601-7, 2007

43. Therasse P, Arbuck S, Eisenhauer EA, et al. New guidelines to evaluate the response to treatment in solid tumors. J Natl Cancer Inst 92 (3): 205-16, 2000.

44. RECIST guidelines available at http://ctep.cancer.gov/guidelines/recist.html Accessed 05-November-2007.

45. Bokemeyer C, Aapro MS, et al. EORTC guidelines for the use of erythropoietic proteins in anaemic subjects with cancer: 2006 update. Eur J Cancer 2007;43(2): 258-70.

46. National Comprehensive Cancer Network® Clinical Practice Guidelines in OncologyTM Cancer and Treatment Related Anemia V.3.2007 available at www.nccn.org

47. Schiffer CA, Anderson KC, Bennett CL, et al. Platelet transfusion for subjects with cancer: clinical practice guidelines of the American society of clinical oncology. J Clin Oncol 19 (5): 1519-38, 2001.

48. Oken, M.M., Creech, R.H., Tormey, D.C., Horton, J., Davis, T.E., McFadden, E.T., Carbone, P.P.: Toxicity And Response Criteria Of The Eastern Cooperative Oncology Group. Am J Clin Oncol 5:649-655,1982.

49. Yellen SB, Cella DF, Webster K, Blendowski C, Kaplan E. Measuring fatigue and other anemia-related symptoms with the Functional Assessment of Cancer Therapy (FACT) measurement system. J Pain Symptom Manage 1997 Feb; 13(2):63-74

50. Cella D, Webster K. Linking outcomes management to quality-of-life measurement. Oncology (Williston Park). 1997 Nov; 11(11A): 232-5.

51. Mendoza TR, Wang XS, Cleeland CS, Morrissey M, Johnson BA, Wendt JKI, Huber SL. The rapid assessment of fatigue severity in cancer subjects: use of the Brief Fatigue Inventory. Am Cancer Soc 1999;85: 1186-96

52. Crino L, Scagliotti GV, et al. Gemcitabine and cisplatin versus mitomycin, ifosfamide, and cisplatin in advanced non-small-cell lung cancer: a randomized phase III study of the Italian lung cancer project. J Clin Oncol 17(11), 1999; 3522-30.

53. Cella D, Eton DT, Lai Jin-Shei, Peterman AH, Merkel DE. Combining Anchor and distribution-based methods to derive minimal clinically important differences on the Functional Assessment of Cancer Therapy (FACT) Anemia and Fatigue Scales. J Pain and Symptom Management 2002; 24(6):547-561.

54. Lokich J, Anderson N. Carboplatin versus cisplatin in solid tumors: An analysis of the literature. Annals of Oncology 9: 1998, 13-21.

55. Cancer Therapy Evaluation Program. Common Terminology Criteria for Adverse Events Version 3.0, DCTD NCI NIH DHHS. 2006; 1-72. http://ctep. cancer. gov/forms/CTCAEv3 .pdf

Anexo 1

Evaluación del recuento de hemoglobina y conteo de plaquetas utilizando los Criterios terminológicos comunes para eventos adversos (Version 3.0)

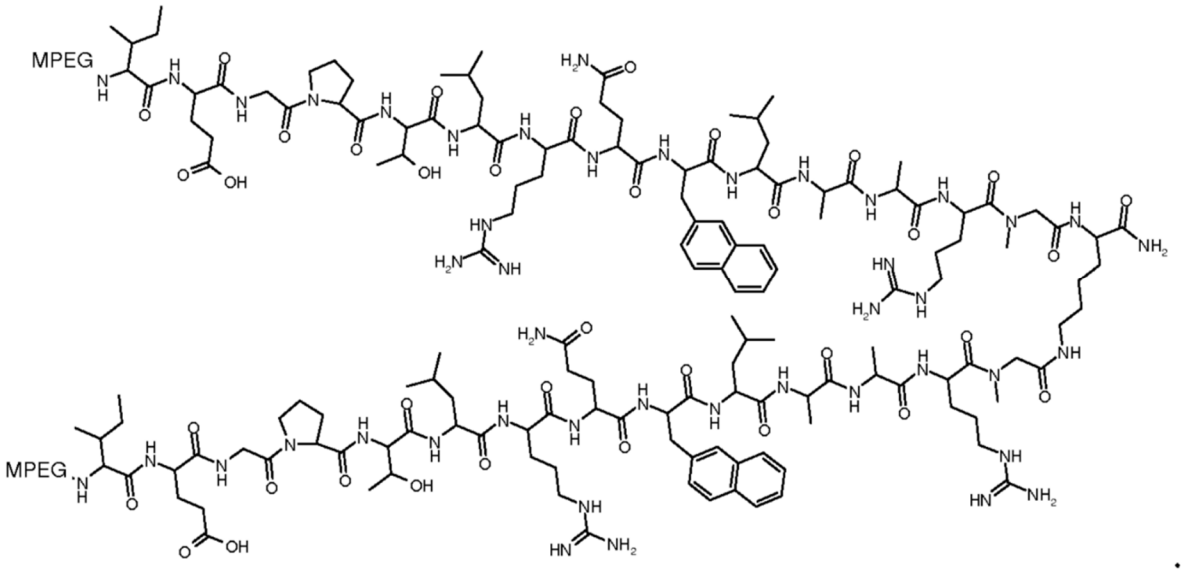
Criterios terminológicos comunes para eventos adversos (Version 3.0)			
Grado	Definición	Hemoglobina	Plaquetas
0	Sin efectos adversos o dentro de los límites normales	DLN	DLN
1	Evento adverso leve	<LBINN - 10.0 g/dl <LLN - 6.2 mmol/l <LLN - 100 g/l	< LBINN - 75,000/mm^3 < LBINN - 75.0 x 10^9/ l
2	Evento adverso moderado	< 10.0 - 8.0 g/dl < 6.2 - 4.9 mmol/l < 100 - 80 g/l	< 75,000 - 50,000/mm^3 < 75.0 - 50.0 x 10^9/ l
3	Evento adverso severo o indeseable	< 8.0 - 6.5 g/dl < 4.9 - 4.0 mmol/l < 80 - 65 g/l	< 50,000 - 25,000/mm^3 < 50.0 - 25.0 x 10^9/ l
4	Evento adverso incapacitante o potencialmente mortal	< 6.5 g/dL < 4.0 mmol/L < 65 g/l	< 25,000/mm^3 < 25.0 x 10^9/ l
5	Muerte relacionada con un evento adverso	Muerte	Muerte

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto peptídico mimético de TPO para el uso de un método para tratar y/o prevenir la anemia inducida por la quimioterapia en un sujeto sometido a un tratamiento para el cáncer, comprendiendo el método:

administrar el compuesto peptídico mimético de TPO dentro de un marco de tiempo específico que circunda la administración de dicho tratamiento contra el cáncer,

en donde el compuesto peptídico mimético de TPO tiene la siguiente estructura:



y en donde dicho marco de tiempo específico está dentro de las dos horas previas a la administración de dicho tratamiento contra el cáncer.

2. Un compuesto peptídico mimético de TPO para el uso de acuerdo con la reivindicación 1, en donde dicho tratamiento es la administración de un agente quimioterapéutico.

3. Un compuesto peptídico mimético de TPO para el uso de acuerdo con la reivindicación 2, en donde dicho agente quimioterapéutico es un agente quimioterapéutico basado en platino.

4. Un compuesto peptídico mimético de TPO para el uso de acuerdo con la reivindicación 3, en donde dicho agente quimioterapéutico basado en platino es seleccionado del grupo que consiste en carboplatino y cisplatino.

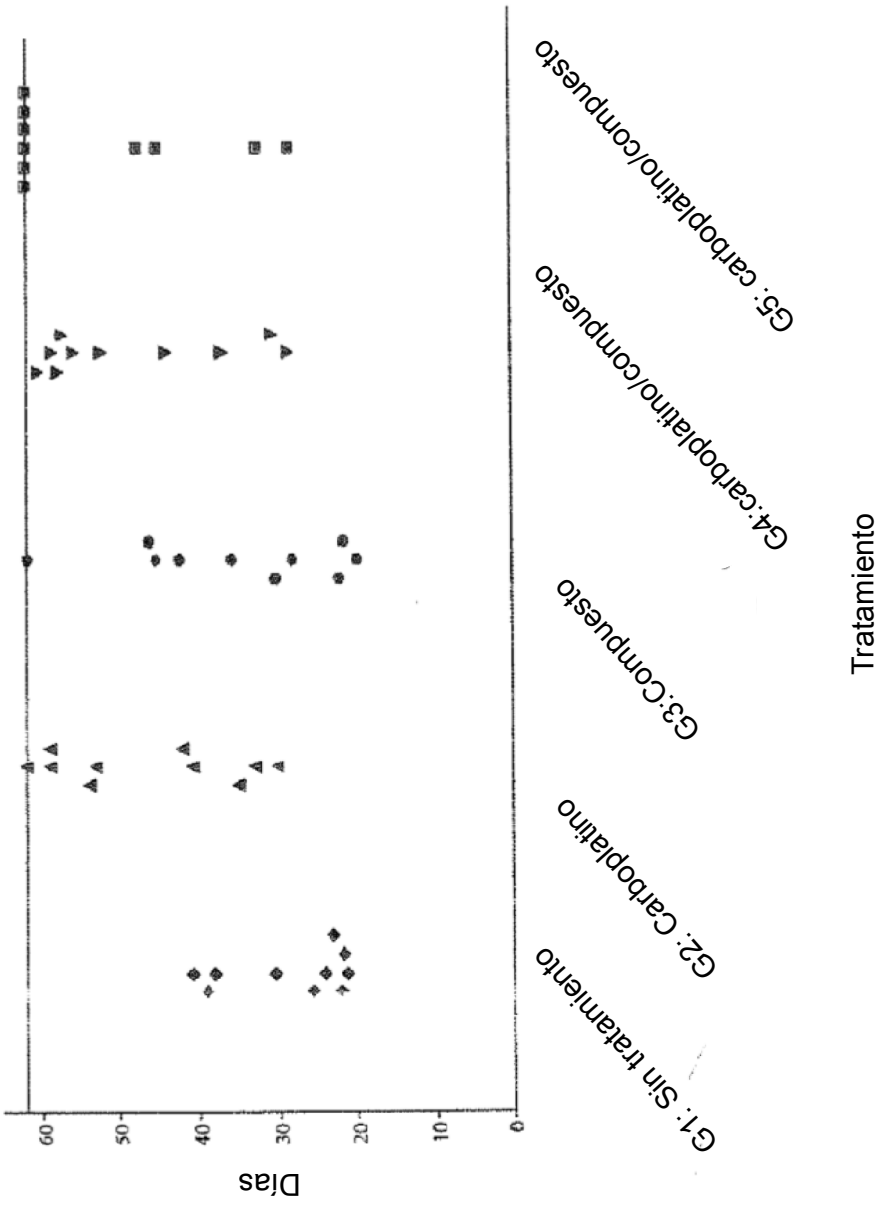


Figura 1. Tiempos individuales hasta el punto final para el estudio de ratones HT29-e141

Figura 2. Media del Crecimiento Tumoral y Gráfico de Kaplan-Mier para el estudio de HT29-e141

Figura 2a.
Curvas de la media del crecimiento tumoral en el estudio de HT29-e141

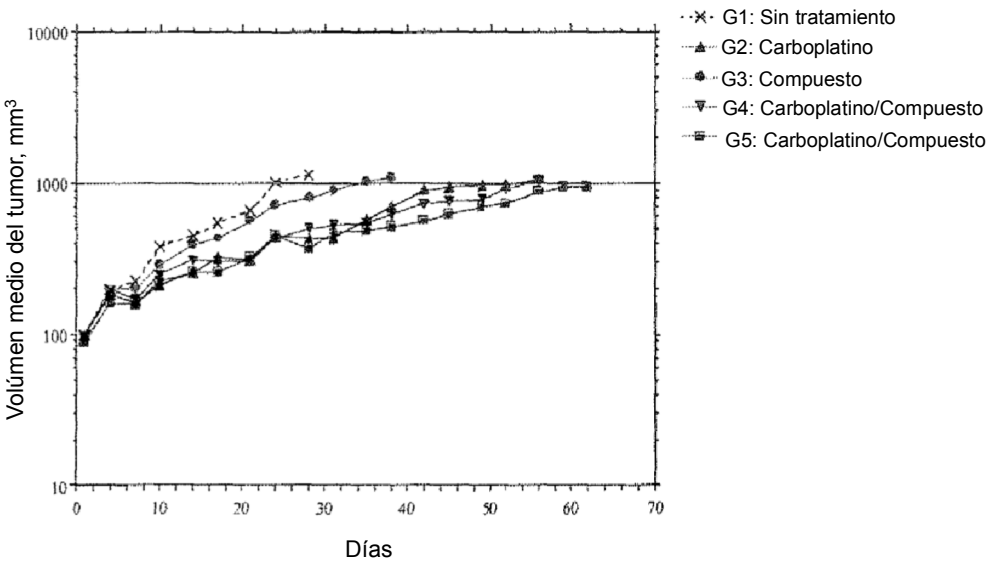
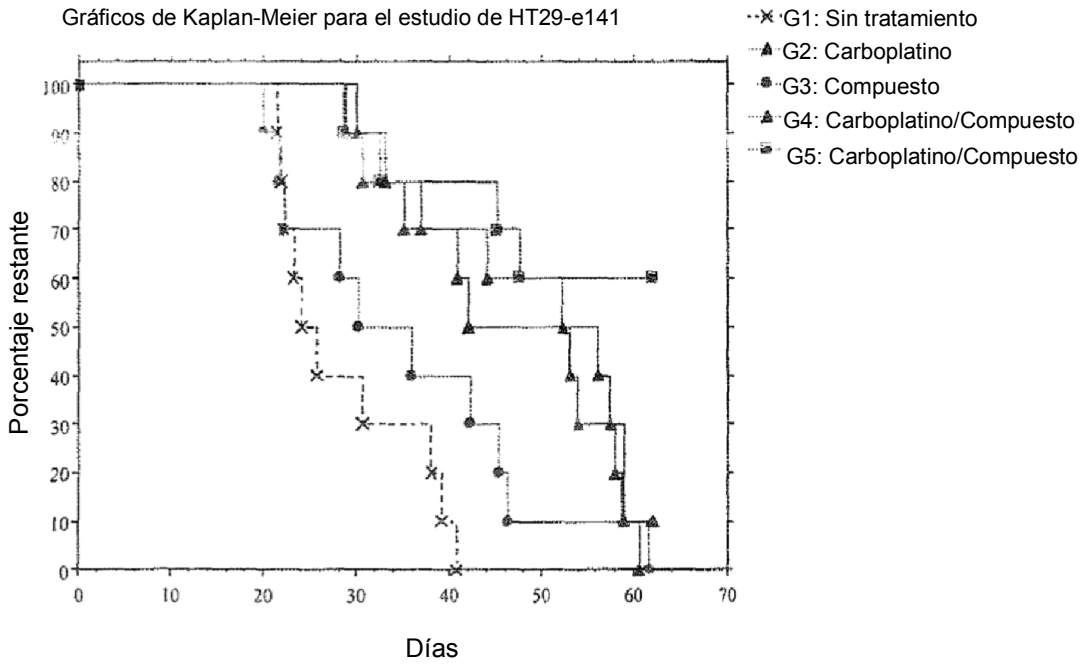


Figura 2b.



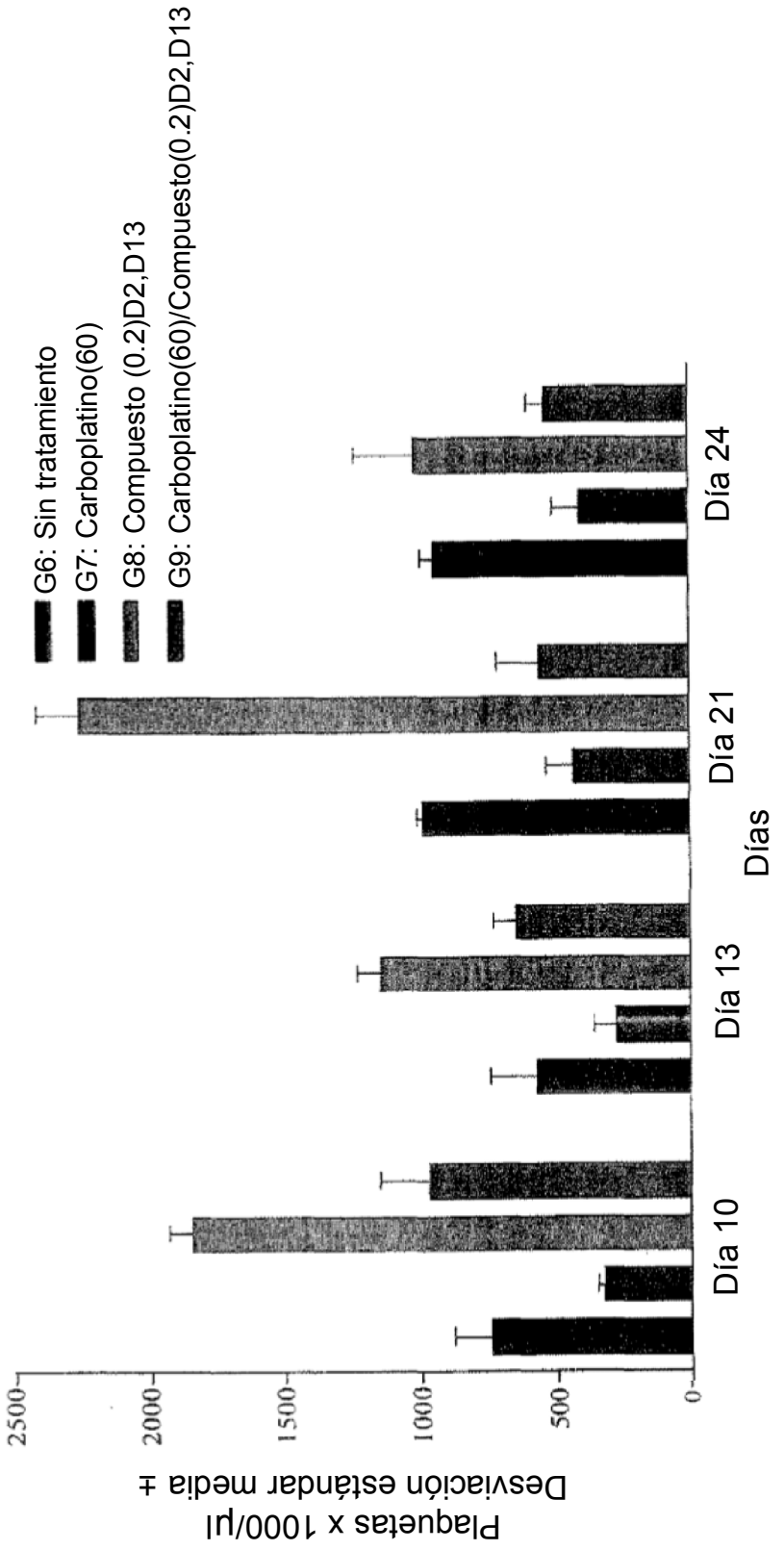
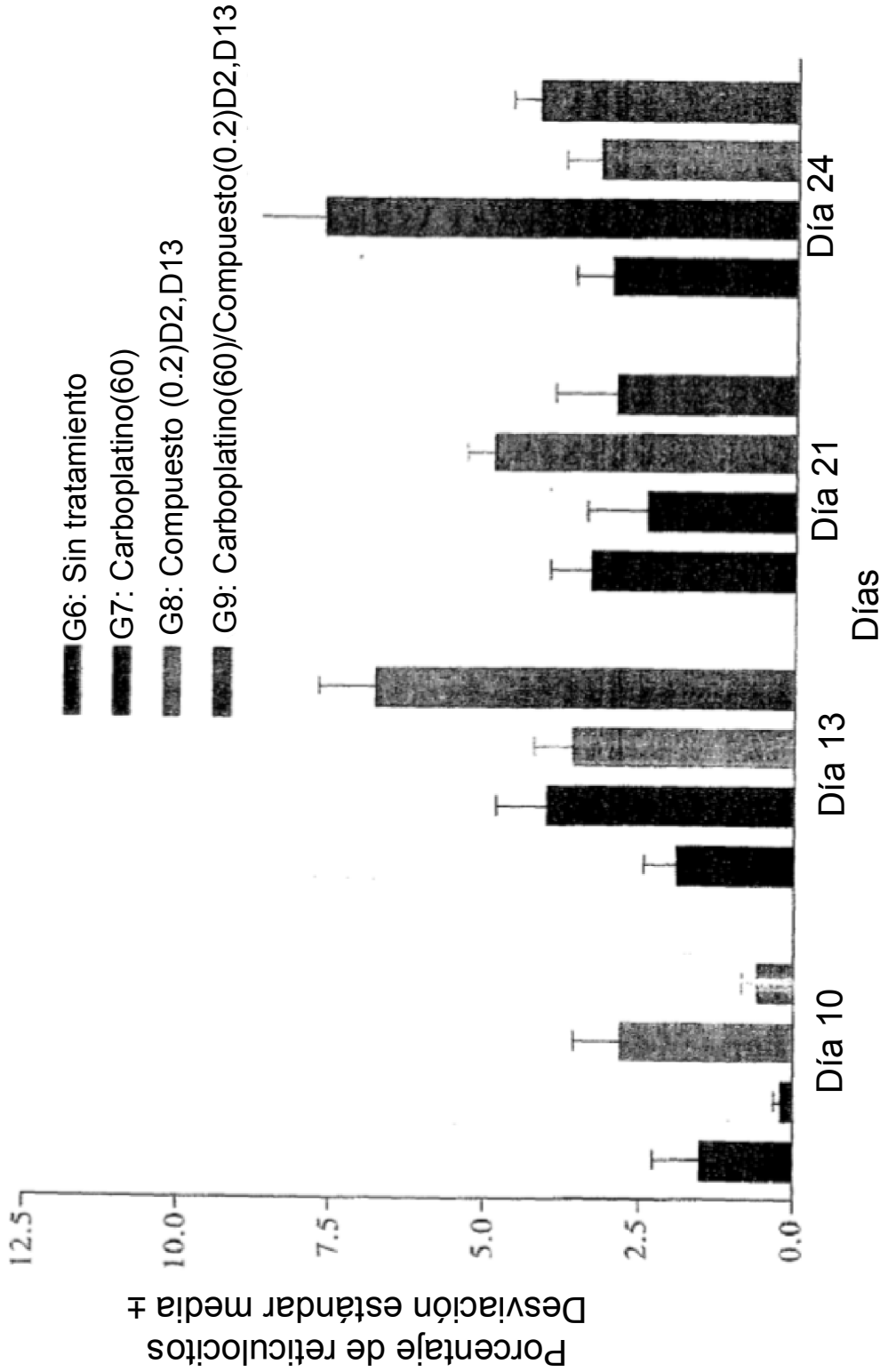


Figura 3a. Conteo medio de plaquetas en el estudio de HT29-e141

Figura 3b. Valores medios de reticulocitos en el estudio de HT29-e141



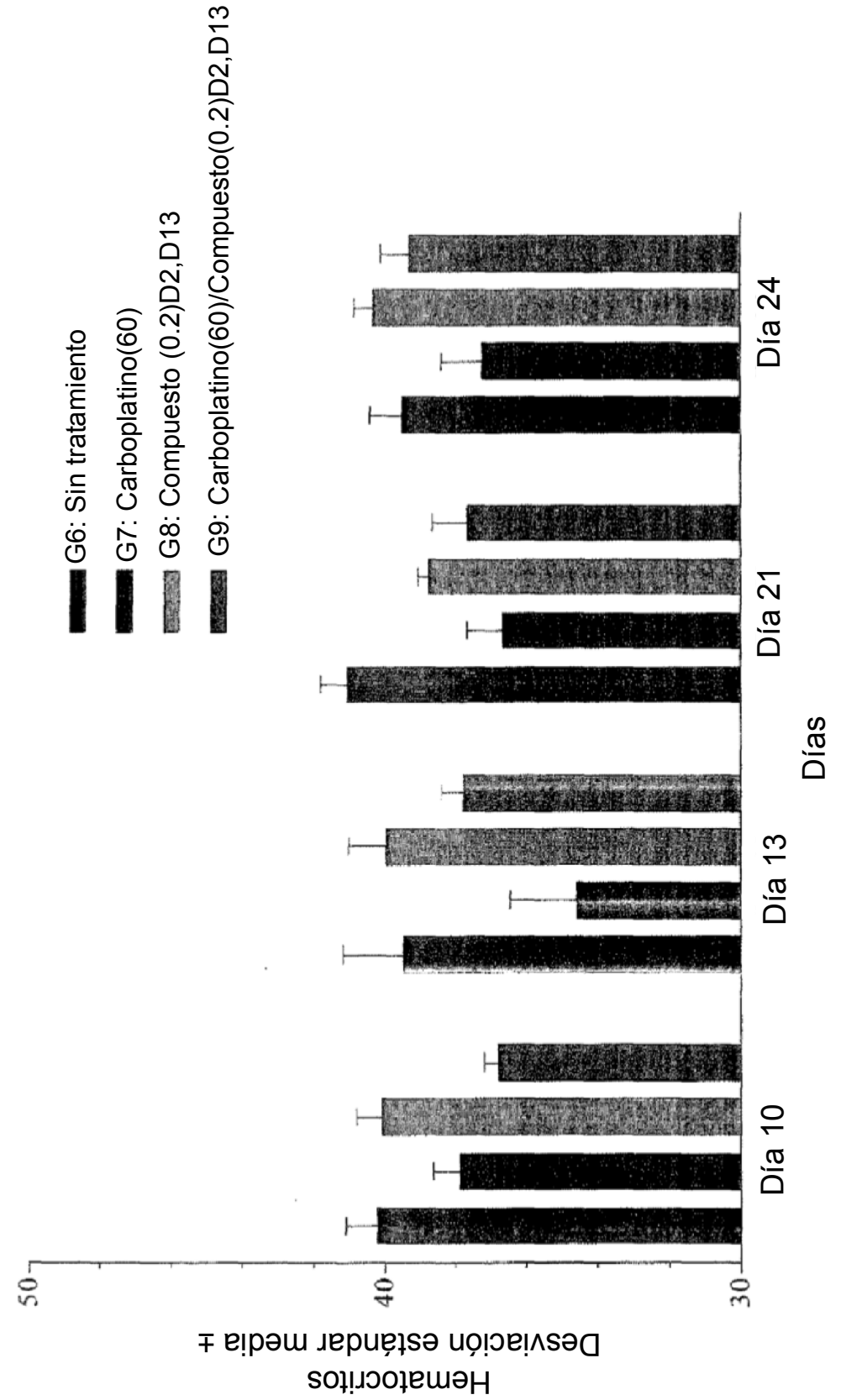


Figura 3c. Valores medios de hematocritos en el estudio de HT29-e141

Figura 4

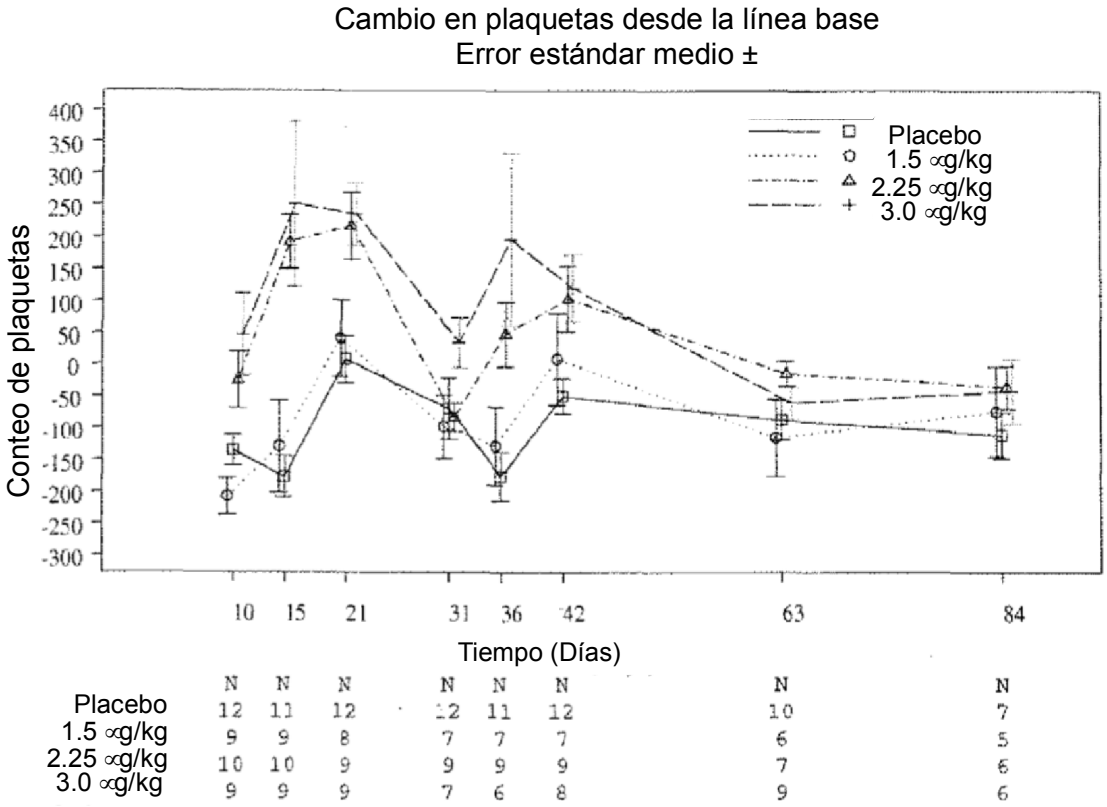
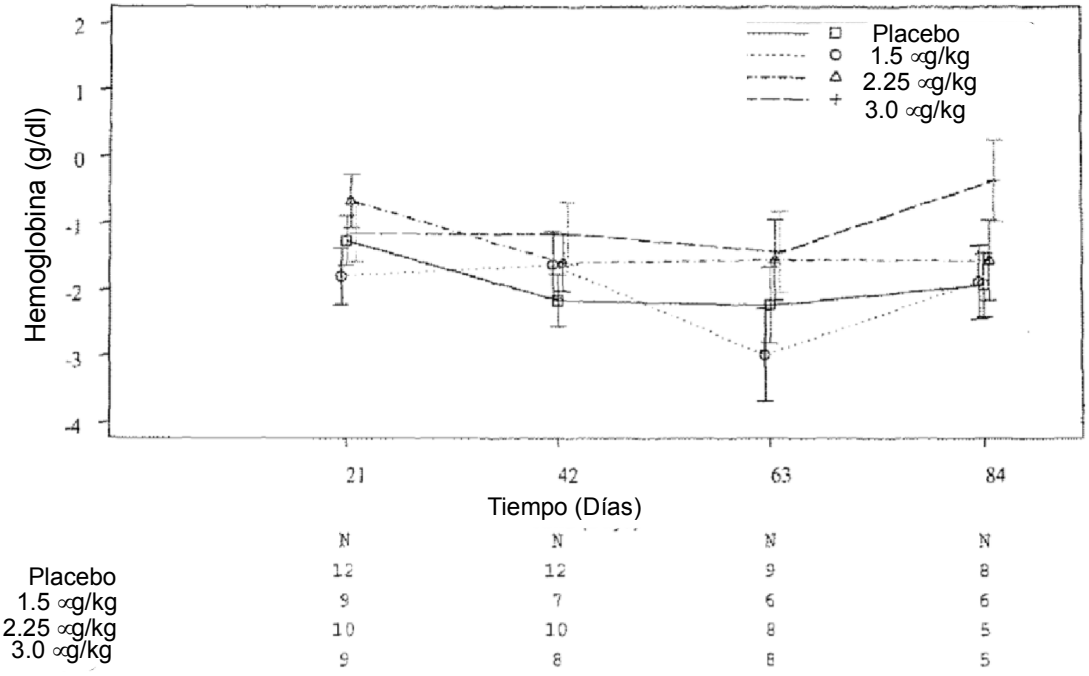



Figura 5