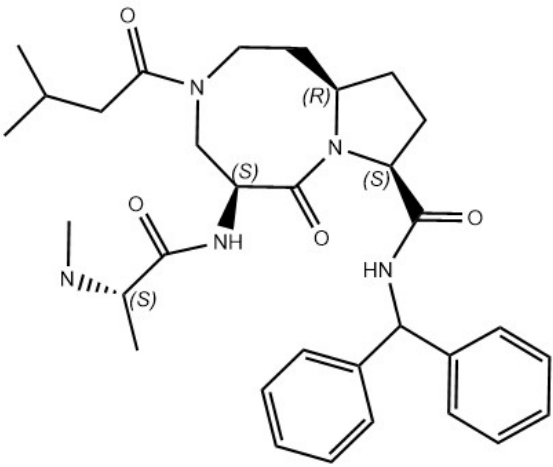


REGÍMENES DE DOSIFICACIÓN PARA EL TRATAMIENTO DE PACIENTES CON
CARCINOMA DE CÉLULAS ESCAMOSAS AVANZADO LOCALMENTE

INVENCIÓN

[0001] El campo de la invención generalmente se relaciona con los métodos de tratamiento de un paciente humano con carcinoma de célula escamosa localmente avanzado comprendiendo administrar al paciente humano, que lo necesita, uno o más antagonistas de los inhibidores de las proteínas de la apoptosis ("IAP", por su sigla en inglés), tales como (5S,8S,10aR)-N-benzhidril-5-[[[(2S)-2-(metilamino)-propanoil]amino]-3-(3-metilbutanoil)-6-oxo-1,2,4,5,8,9,10,10a-octahidropirrol[1,2-a][1,5]diazocin-8-carboxamida o {(5S,8S,10aR)-N-benzhidril-5-((S)-2-(metilamino)propanamido)-3-(3-metilbutanoil)-6-oxodecahidropirrolo[1,2-a][1,5]diazocin-8-carboxamida} (CAS No. 1071992-99-8, también conocido como Debio 1143 o xevinapant, en lo sucesivo denominado como el Compuesto A), o sales farmacéuticamente aceptables del mismo, teniendo la estructura de más abajo



LCL-161 (CAS No. 1005342-46-0), o sales farmacéuticamente aceptables del mismo, CUDC 427/GDC 0917 (CAS No. 1446182-94-

0), o sales farmacéuticamente aceptables del mismo, birinapant (CAS No. 1260251-31-7, también conocido como TL-32711), o sales farmacéuticamente aceptables del mismo, AZD5582 (CAS No. 1258392-53-8), o sales farmacéuticamente aceptables del mismo, APG-1387 (CAS No. 1570231-89-8), o sales farmacéuticamente aceptables del mismo, ASTX660 (CAS No. 1799328-86-1), o sales farmacéuticamente aceptables del mismo, SBP-0636457 (CAS No. 1422180-49-1), y/o JP1201 (Joyant Pharmaceuticals), o sales farmacéuticamente aceptables del mismo.

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

[0002] El carcinoma de células escamosas ("SCCHN", por su sigla en inglés) es el sexto cáncer más común en todo el mundo y más de la mitad de los pacientes localmente avanzados tendrán una recaída o fracaso dentro de los cinco años de tratamiento. El cáncer de cabeza y cuello incluye una variedad de tumores epiteliales que se originan en el labio, cavidad oral, hipofaríngea, orofaríngea, nasofaríngea o laríngea. La mayoría de los cánceres de cabeza y cuello (90% a 95%) son SCCHN. Los sitios de tumores primarios pueden incluir la cavidad oral, orofaríngea, hipofaríngea, o laríngea, pero la mayoría de los pacientes son diagnosticados con cáncer orofaríngeo (OPC, por su sigla en inglés).

[0003] Aproximadamente dos tercios de esos pacientes son diagnosticados con enfermedad avanzada localmente (LA-SCCHN, por su sigla en inglés), la que se encuentra asociada con malos resultados de supervivencia con una supervivencia

promedio de 5 años. Los síntomas clínicos son variados e incluyen deterioro gradualmente progresivo de la respiración, masticación, deglución, gusto, olfato, habla y audición. Los cánceres de cabeza y cuello resultan en enfermedad destructiva, y tienden a desarrollar metástasis de los nódulos linfáticos locales de forma temprana y pueden desarrollar metástasis distantes en etapas relativamente tardías incluido después de terapia local efectiva. Los tratamientos de LA-SCCHN, tales como cirugía o quimioterapia, usualmente llevan a dificultades en la masticación, deglución y respiración, afectando de esta forma las características fundamentales de la existencia humana. Ninguna innovación importante ha entrado en el campo del tratamiento de LA-SCCHN por años además de los nuevos métodos quirúrgicos. Sin embargo, muchos pacientes con LA-SCCHN no son elegibles para la resección tumoral. Adicionalmente, la cirugía está asociada con impactos negativos severos en la vida de los pacientes. El sentido del gusto, olfato y audición de un paciente puede ser severamente comprometido junto con características únicamente humanas tales como la apariencia y la voz, llevando a un deterioro del funcionamiento social y problemas psicológicos graves. Los deterioros funcionales severos afectan particularmente a los cánceres orofaríngeos ("OPC", por su sigla en inglés) negativos para el virus del papiloma humano ("HPV", por su sigla en inglés) y SCCHN no OPC. Los tratamientos no quirúrgicos, especialmente la quimioradioterapia en base a platino ("CRT", por su sigla en inglés), son extremadamente difíciles de soportar para los pacientes, debido a los

extensos efectos secundarios negativos. Las revisiones sobre el estado del arte en LA-SCCHN y sus tratamientos son proporcionadas en T.Y. Seiwert y E.E.W. Cohen "State-of-the-art management of locally advanced head y neck cancer" en *British Journal of Cancer* (2005) 92, 1341 - 1348 y M. Mañós et al. "Multidisciplinary management of head y neck cancer: First expert consensus using Delphi methodology from the Spanish Society for Head y Neck Cancer (part 1)" en *Oral Oncology*, Volumen 70, Julio 2017, Páginas 58-64.

[0004] Los pacientes con OPC pueden ser clasificados como pacientes de riesgo bajo, intermedio y alto, de acuerdo con la presencia de factores pronósticos como estado HPV y abuso de alcohol o tabaco. Se considera que los pacientes con OPC negativos a HPV tienen peor pronóstico, con el estado de HPV siendo considerado como un factor pronóstico fuerte e independiente para la supervivencia. Esos pacientes requieren más y mejores opciones personalizadas para mejorar los resultados generales del tratamiento.

[0005] La etiología viral, es decir, la infección por el virus del papiloma humano (HPV, por su sigla en inglés), predominantemente HPV del tipo 16 (p16), y virus Epstein-Barr (EBV, por su sigla en inglés) está asociada con la carcinogénesis/proceso de transformación. Sin embargo, se considera que los pacientes con OPC negativos a HPV tienen un pronóstico peor; de hecho, se mostró que los tumores negativos para HPV en pacientes con SCCHN orofaríngeo en etapa III o IV están asociados con una peor tasa de supervivencia general (57,1% vs 82,4% en tumores positivos para HPV) y una peor tasa

de enfermedad locorregional a los 3 años sin metástasis a distancia (35,1% vs 13,6 %) (Ang et al. N Engl J Med. 2010 Julio 1; 363(1): 24-35. doi:10.1056/NEJMoa0912217).

[0006] El SCCHN negativo para HPV y relacionado con alcohol y/o tabaco con frecuencia alberga mutaciones del gen p53 y regulación a la baja de la proteína p16, asociado a un mal pronóstico debido a resistencia a CRT temprana y fallas del tratamiento, así como también supervivencia limitada. De hecho, los pacientes con historia de tabaquismo de más de 10 paquetes al año y OPC negativo para HPV tienen una mediana de OS levemente superior a 24 meses y un riesgo de muerte y recurrencia de cáncer elevado por 1% por cada paquete por año adicional de tabaco fumado. El término "paquetes por año" es bien conocido y entendido por un experto en el arte, por ejemplo, como se definió en la Tabla 1 de R. Wender et al. "American Cancer Society Lung Cancer Screening Guidelines" en CA Cancer J Clin. 2013 Mar-Abr; 63(2): 107-117 y en la sección de antecedentes de L.M. Fucito et al "Pairing Smoking-Cessation Services With Lung Cancer Screening: A Clinical Guideline From the Association for the Treatment of Tobacco Use y Dependence y the Society for Research on Nicotine y Tobacco" en Cancer. 2016 Abr 15; 122(8): 1150-1159, donde 1 paquete al año corresponde a fumar 1 paquete por día por año.

[0007] Por lo tanto, mejoras en el resultado del tratamiento de SCCHN en pacientes con en pacientes con tumor irresecable, localmente avanzado, estado HPV negativo, y sin generar un daño mayor a la calidad de vida del paciente es una prioridad.

[0008] Por lo tanto, persiste una necesidad para el tratamiento de pacientes con carcinoma de células escamosas avanzado localmente, particularmente aquellos que son de alto riesgo, incluyendo grandes fumadores, grandes consumidores de alcohol, y/o pacientes con OPC HPV-negativo.

BREVE RESUMEN DE LA DIVULGACIÓN

[0009] La presente invención proporciona los medios y métodos para el tratamiento de carcinoma de célula escamosa localmente avanzado. En particular, se describen múltiples aspectos de dos modalidades de la invención. Estas dos modalidades principales son identificadas a continuación como modalidades A y B.

[0010] La modalidad A se relaciona con los siguientes aspectos específicos.

[0011] Aquí se proporcionan métodos para el tratamiento de pacientes humanos teniendo carcinoma de célula escamosa localmente avanzado comprendiendo administrar diariamente al paciente que lo necesita, el Compuesto A, o sales farmacéuticamente aceptables del mismo, en una cantidad correspondiente a alrededor de 100 mg a alrededor de 500 mg del Compuesto A como su base libre, donde el paciente que lo necesita tiene un historial de tabaquismo positivo y/o es un gran consumidor de alcohol. En algunos aspectos, el paciente humano no ha recibido tratamiento previamente (por ejemplo, cirugía, quimioterapia, radioterapia, inmunoterapia) del carcinoma de célula escamosa localmente avanzado.

[0012] En algunos aspectos, al paciente humano se le administran alrededor de 200 mg del Compuesto A, o sal farmacéuticamente aceptable, en base a su base libre.

[0013] En algunos aspectos, el paciente humano tiene un historial de tabaquismo positivo. En algunos aspectos, el paciente humano es un gran consumidor de alcohol.

[0014] En algunos aspectos, el Compuesto A está en la forma de una base libre. En algunos aspectos, el Compuesto A es una sal farmacéuticamente aceptable. En algunos aspectos, el Compuesto A es una forma salina farmacéuticamente aceptable seleccionada del grupo consistente de acetato, clorhidrato, citrato, lactato, fumarato, succinato, fosfato, maleato, sulfato, tartrato, benzoato, mesilato, malato, bromhidrato, tosilato, nitrato, N-acetilglicina, ascorbato, butanato, etan-1,2-disulfonato, gentisato, glucoronato, glutarato, glicolato, isetionato, cetoglutarato, malonato, napadisilato, napsilato, nicotinato, piroglutamato, piruvato, sebacato, y succinato. En algunos aspectos, la forma farmacéuticamente aceptable es seleccionada del grupo consistente de sulfato, tosilato, gentisato, clorhidrato, napadisilato, napsilato, laurilsulfato, xinafoato, y pamoato.

[0015] En algunos aspectos, el Compuesto A, o sales farmacéuticamente aceptables del mismo, es administrado oralmente. En algunos aspectos, el Compuesto A, o sales farmacéuticamente aceptables del mismo, es administrado como una forma de dosis sólida. En algunos aspectos, la forma de dosis sólida es una cápsula o comprimido.

[0016] En algunos aspectos, el Compuesto A, o sales farmacéuticamente aceptables del mismo, es administrado como una solución. En algunos aspectos, la solución es una solución acuosa. En algunos aspectos, el Compuesto A, o sales farmacéuticamente aceptables del mismo, es administrado oralmente por medio de un tubo nasogástrico, tubo de gastrostomía endoscópica percutáneo, o tubo de yeyunostomía endoscópico percutáneo. En algunos aspectos, la solución (por ejemplo, solución acuosa) comprende el Compuesto A, o sales farmacéuticamente aceptables del mismo, en una concentración de entre alrededor de 10 mg/mL a alrededor de 50 mg/mL en base al Compuesto A como su base libre. En algunos aspectos, la solución (por ejemplo, solución acuosa) comprende el Compuesto A, o sales farmacéuticamente aceptables del mismo, en una concentración de alrededor de 20 mg/mL en base al Compuesto A, como su base libre.

[0017] En algunos aspectos, el Compuesto A, o sales farmacéuticamente aceptables del mismo, es administrado como una dosis una vez al día. En algunos aspectos, el Compuesto A, o sales farmacéuticamente aceptables del mismo, es dividido en múltiples dosis que son administradas una, dos, tres o cuatro veces por día.

[0018] En algunos aspectos, al paciente humano también se le administra un fármaco quimioterapéutico en base a platino. En algunos aspectos, el medicamento quimioterapéutico en base a platino es administrado por vía intravenosa. En algunos aspectos, el medicamento quimioterapéutico en base a platino

es uno o más seleccionado del grupo consistente de cisplatino, carboplatino, oxaliplatino, y nedaplatino.

[0019] En algunos aspectos, el medicamento quimioterapéutico en base a platino es cisplatino. En algunos aspectos, el cisplatino es administrado en una dosis entre alrededor de 10 mg/m² semanalmente y 150 mg/m² semanalmente. En algunos aspectos, el cisplatino es administrado en una dosis entre alrededor de 40 mg/m² semanalmente y alrededor de 100 mg/m² semanalmente. En algunos aspectos, el cisplatino es administrado en una dosis de alrededor de 40 mg/m² semanalmente. En algunos aspectos, el cisplatino es administrado en una dosis de alrededor de 100 mg/m² semanalmente.

[0020] En algunos aspectos, el medicamento quimioterapéutico en base a platino es carboplatino. En algunos aspectos, el carboplatino es administrado en una dosis suficiente para que el paciente humano exhiba un área bajo la curva de alrededor de 1,0 a alrededor de 5,5 mg*min/mL. En algunos aspectos, el carboplatino es administrado en una dosis suficiente para que el paciente humano exhiba un área bajo la curva de alrededor de 1,5 a alrededor de 2,0 mg*min/mL semanalmente. En algunos aspectos, el carboplatino es administrado en una dosis suficiente para que el paciente humano exhiba un área bajo la curva de alrededor de 4,5 a alrededor de 5,0 cada tres semanas.

[0021] En algunos aspectos, el tratamiento puede ser iniciado con la administración de cisplatino y ser continuado con la administración de carboplatino en reemplazo de cisplatino.

[0022] En algunos aspectos, al paciente humano también se le administra radiación. En algunos aspectos, al paciente humano se le proporciona una cantidad adecuada de radiación hasta un máximo de 72 grays.

[0023] En algunos aspectos, el Compuesto A, o sales farmacéuticamente aceptables del mismo, es administrado al paciente humano después de que el paciente ha ayunado por al menos una hora. En algunos aspectos, el paciente humano ayuna por al menos dos horas después de que el Compuesto A, o sales farmacéuticamente aceptables del mismo, es administrado al paciente humano.

[0024] En algunos aspectos, el paciente humano recibe el Compuesto A, o sales farmacéuticamente aceptables del mismo, por los primeros 14 días consecutivos de un ciclo de 21 días. En algunos aspectos, el paciente humano recibe el medicamento quimioterapéutico en base a platino en el segundo día del ciclo de 21 días. En algunos aspectos, el paciente humano recibe el Compuesto A, o sales farmacéuticamente aceptables del mismo, por hasta tres ciclos consecutivos de 21 días. En algunos aspectos, el paciente humano recibe cisplatino en el día 2 del primer ciclo de 21 días y carboplatino en el día 2 del segundo y/o tercer ciclo de 21 días.

[0025] En algunos aspectos, el paciente humano recibe cinco fracciones de radiación cada semana por alrededor de 7 a alrededor de 9 semanas. En algunos aspectos, el paciente humano recibe el Compuesto A, o sales farmacéuticamente aceptables del mismo, por 14 días consecutivos después de la última dosis de radiación.

[0026] En algunos aspectos, el carcinoma de célula escamosa localmente avanzado es de la región de la cabeza y cuello. En algunos aspectos, el carcinoma de célula escamosa localmente avanzado de la región de la cabeza y cuello es seleccionado del grupo consistente de cavidad oral, orofaringe, laringe, e hipofaringe. En algunos aspectos, el carcinoma de célula escamosa localmente avanzado de la región de la cabeza y cuello es cáncer orofaríngeo. En algunos aspectos, el cáncer orofaríngeo no se relaciona con la infección por el virus del papiloma humano (HPV, por su sigla en inglés) (HPV negativo). En algunos aspectos, el cáncer orofaríngeo se relaciona con la infección por el virus del papiloma humano (HPV, por su sigla en inglés).

[0027] También se proporcionan métodos de tratamiento de pacientes humanos con carcinoma de célula escamosa localmente avanzado comprenden administrar diariamente al paciente que lo necesita, el Compuesto A, o sales farmacéuticamente aceptables del mismo, en una cantidad correspondiente a alrededor de 100 mg a alrededor de 500 mg del Compuesto A como su base libre, donde el paciente que lo necesita tiene un historial de tabaquismo positivo y/o es un gran consumidor de alcohol, donde el método comprende:

- (a) un primer régimen comprendiendo la administración concomitante del Compuesto A, o sales farmacéuticamente aceptables del mismo, un fármaco quimioterapéutico en base a platino, y radiación;

- (b) un segundo régimen comprendiendo la administración del Compuesto A, o sales farmacéuticamente aceptables del mismo.

[0028] En algunos aspectos, el primer régimen comprende un ciclo de 21 días en el que el Compuesto A, o sales farmacéuticamente aceptables del mismo, y el fármaco quimioterapéutico en base a platino son administrados por 14 días consecutivos seguido por siete días en los que no se administra Compuesto A, o sales farmacéuticamente aceptables del mismo, ni fármaco quimioterapéutico en base a platino. En algunos aspectos, el primer régimen comprende tres ciclos consecutivos de 21 días.

[0029] En algunos aspectos, el segundo régimen comprende un ciclo de 21 días en el que el Compuesto A, o sales farmacéuticamente aceptables del mismo, es administrado por 14 días consecutivos seguido por siete días en los que no se administra Compuesto A, o sales farmacéuticamente aceptables del mismo. En algunos aspectos, el segundo régimen comprende dos ciclos consecutivos de 21 días. En algunos aspectos, no se administra fármaco quimioterapéutico en base a platino ni radiación en el segundo régimen.

[0030] En algunos aspectos, el paciente humano no ha recibido tratamiento previamente (por ejemplo, cirugía, quimioterapia, radioterapia o inmunoterapia) del carcinoma de célula escamosa localmente avanzado.

[0031] En algunos aspectos, al paciente humano se le administran alrededor de 200 mg del Compuesto A, o sal

farmacéuticamente aceptable, en base a su base libre, tanto en el primer como en el segundo régimen.

[0032] En algunos aspectos, el paciente humano tiene un historial de tabaquismo positivo. En algunos aspectos, el paciente humano es un gran consumidor de alcohol.

[0033] En algunos aspectos, el Compuesto A está en la forma de una base libre. En algunos aspectos, el Compuesto A es una sal farmacéuticamente aceptable. En algunos aspectos, el Compuesto A es una forma salina farmacéuticamente aceptable seleccionada del grupo consistente de acetato, clorhidrato, citrato, lactato, fumarato, succinato, fosfato, maleato, sulfato, tartrato, benzoato, mesilato, malato, bromhidrato, tosilato, nitrato, N-acetilglicina, ascorbato, butanato, etan-1,2-disulfonato, gentisato, glucoronato, glutarato, glicolato, isetionato, cetoglutarato, malonato, napadisilato, napsilato, nicotinato, piroglutamato, piruvato, sebacato, y succinato. En algunos aspectos, la forma farmacéuticamente aceptable es seleccionada del grupo consistente de sulfato, tosilato, gentisato, clorhidrato, napadisilato, napsilato, laurilsulfato, xinafoato, y pamoato.

[0034] En algunos aspectos, el Compuesto A, o sales farmacéuticamente aceptables del mismo, es administrado oralmente. En algunos aspectos, el Compuesto A, o sales farmacéuticamente aceptables del mismo, es administrado como una forma de dosis sólida. En algunos aspectos, la forma de dosis sólida es una cápsula o comprimido.

[0035] En algunos aspectos, el Compuesto A, o sales farmacéuticamente aceptables del mismo, es administrado como

una solución. En algunos aspectos, el Compuesto A, o sales farmacéuticamente aceptables del mismo, es administrado como una solución acuosa. En algunos aspectos, el Compuesto A, o sales farmacéuticamente aceptables del mismo, es administrado oralmente por medio de un tubo nasogástrico, tubo de gastrostomía endoscópica percutáneo, o tubo de yeyunostomía endoscópico percutáneo. En algunos aspectos, la solución (por ejemplo, solución acuosa) comprende el Compuesto A, o sales farmacéuticamente aceptables del mismo, en una concentración de entre alrededor de 10 mg/mL a alrededor de 50 mg/mL en base al Compuesto A como su base libre. En algunos aspectos, la solución (por ejemplo, solución acuosa) comprende el Compuesto A, o sales farmacéuticamente aceptables del mismo, en una concentración de alrededor de 20 mg/mL en base al Compuesto A, como su base libre.

[0036] En algunos aspectos, el Compuesto A, o sales farmacéuticamente aceptables del mismo, es administrado como una dosis una vez al día. En algunos aspectos, el Compuesto A, o sales farmacéuticamente aceptables del mismo, es dividido en múltiples dosis que son administradas una, dos, tres o cuatro veces por día.

[0037] En algunos aspectos, el medicamento quimioterapéutico en base a platino del primer régimen es administrado por vía intravenosa. En algunos aspectos, el medicamento quimioterapéutico en base a platino del primer régimen es uno o más seleccionado del grupo consistente de cisplatino, carboplatino, oxaliplatino, y nedaplatino.

[0038] En algunos aspectos, el medicamento quimioterapéutico en base a platino del primer régimen es cisplatino. En algunos aspectos, el cisplatino es administrado en una dosis entre alrededor de 10 mg/m² semanalmente y 150 mg/m² semanalmente. En algunos aspectos, el cisplatino es administrado en una dosis entre alrededor de 40 mg/m² semanalmente y alrededor de 100 mg/m² semanalmente. En algunos aspectos, el cisplatino es administrado en una dosis de alrededor de 40 mg/m² semanalmente. En algunos aspectos, el cisplatino es administrado en una dosis de alrededor de 100 mg/m² semanalmente.

[0039] En algunos aspectos, el medicamento quimioterapéutico en base a platino del primer régimen es carboplatino. En algunos aspectos, el carboplatino es administrado en una dosis suficiente para que el paciente humano exhiba un área bajo la curva de alrededor de 1,0 a alrededor de 5,5 mg*min/mL. En algunos aspectos, el carboplatino es administrado en una dosis suficiente para que el paciente humano exhiba un área bajo la curva de alrededor de 1,5 a alrededor de 2,0 mg*min/mL semanalmente. En algunos aspectos, el carboplatino es administrado en una dosis suficiente para que el paciente humano exhiba un área bajo la curva de alrededor de 4,5 a alrededor de 5,0 cada tres semanas.

[0040] En algunos aspectos, el tratamiento puede ser iniciado con la administración de cisplatino y ser continuado con la administración de carboplatino en reemplazo de cisplatino.

[0041] En algunos aspectos, al paciente humano se le proporciona una cantidad adecuada de radiación hasta un máximo de 72 grays en el primer régimen.

[0042] En algunos aspectos, el Compuesto A, o sales farmacéuticamente aceptables del mismo, es administrado al paciente humano en el primer régimen después de que el paciente ha ayunado por al menos una hora. En algunos aspectos, el paciente humano ayuna por al menos dos horas después de que el Compuesto A, o sales farmacéuticamente aceptables del mismo, es administrado al paciente humano en el primer régimen.

[0043] En algunos aspectos, el Compuesto A, o sales farmacéuticamente aceptables del mismo, es administrado al paciente humano en el segundo régimen después de que el paciente ha ayunado por al menos una hora. En algunos aspectos, el paciente humano ayuna por al menos dos horas después de que el Compuesto A, o sales farmacéuticamente aceptables del mismo, es administrado al paciente humano en el segundo régimen.

[0044] En algunos aspectos, el carcinoma de célula escamosa localmente avanzado es inoperable. En algunos aspectos, el carcinoma de célula escamosa localmente avanzado está en Etapa III, Etapa IVA, o Etapa IVB de acuerdo con el sistema de etapificación del Comité Conjunto Estadounidense sobre el Cáncer de 1998

[0045] En algunos aspectos, el carcinoma de célula escamosa localmente avanzado es de la región de la cabeza y cuello. En algunos aspectos, el carcinoma de célula escamosa localmente

avanzado de la región de la cabeza y cuello es inoperable. En algunos aspectos, el carcinoma de célula escamosa localmente avanzado de la región de la cabeza y cuello es seleccionado del grupo consistente de cavidad oral, orofaringe, laringe, e hipofaringe. En algunos aspectos, el carcinoma de célula escamosa localmente avanzado de la región de la cabeza y cuello es cáncer orofaríngeo. En algunos aspectos, el cáncer orofaríngeo no se relaciona con la infección por el virus del papiloma humano (HPV, por su sigla en inglés) (determinado con inmunohistoquímica p16(IHC)). En algunos aspectos, el cáncer orofaríngeo se relaciona con la infección por el virus del papiloma humano (HPV) (determinado con inmunohistoquímica p16(IHC)). En algunos aspectos, el carcinoma de célula escamosa localmente avanzado de la región de la cabeza y cuello está en etapa III, Etapa IVA, o Etapa IVB de acuerdo con el sistema de etapificación del Comité Conjunto Estadounidense sobre el Cáncer de 1998

[0046] Los aspectos de la modalidad B son resumidos a continuación.

[0047] Aquí se proporcionan los métodos para el tratamiento de un paciente humano con carcinoma de célula escamosa localmente avanzado comprendiendo administrar al paciente humano, que lo necesita, uno o más antagonistas de los inhibidores de las proteínas de la apoptosis ("IAP", por su sigla en inglés), donde los métodos comprenden:

- (a) un primer régimen comprendiendo la administración concomitante del uno o más antagonista de IAP, un

fármaco quimioterapéutico en base a platino, y radiación; y

(b) un segundo régimen comprendiendo la administración del uno o más antagonista de IAP.

[0048] En algunos aspectos, el primer régimen comprende al menos un ciclo de 21 días en el que el uno o más Antagonista de IAPs es administrado por 14 días consecutivos seguido por siete días en los no se administra antagonista de IAP. En algunos aspectos, el primer régimen comprende tres ciclos consecutivos de 21 días.

[0049] En algunos aspectos, el medicamento quimioterapéutico en base a platino del primer régimen es administrado en el segundo día de cada ciclo de 21 días.

[0050] En algunos aspectos, la radiación es administrada por cinco de siete días de cada una de las tres semanas en un ciclo de 21 días. En algunos aspectos, la radiación es administrada por cinco de siete días en una semana por un total de siete a nueve semanas consecutivas. En algunos aspectos, la radiación es administrada por cinco de siete días en una semana por siete semanas consecutivas. En algunos aspectos, la radiación es administrada por cinco de siete días en una semana por ocho semanas consecutivas. En algunos aspectos, la radiación es administrada por cinco de siete días en una semana por nueve semanas consecutivas.

[0051] En algunos aspectos, radiación es administrada en los primeros cinco días consecutivos de cada una de las tres semanas en un ciclo de 21 días. En algunos aspectos, la radiación es administrada en los primeros cinco días

consecutivos por siete a nueve semanas consecutivas. En algunos aspectos, la radiación es administrada en los primeros cinco días consecutivos por siete semanas consecutivas. En algunos aspectos, la radiación es administrada en los primeros cinco días consecutivos por ocho semanas consecutivas. En algunos aspectos, la radiación es administrada en los primeros cinco días consecutivos por nueve semanas consecutivas.

[0052] En algunos aspectos, la radiación es radioterapia de intensidad modulada ("IMRT", por su sigla en inglés).

[0053] En algunos aspectos, el segundo régimen comprende al menos un ciclo de 21 días en el que al menos un antagonista de IAP es administrado por 14 días consecutivos seguido por siete días en los que no se administra antagonista de IAP. En algunos aspectos, el segundo régimen comprende dos ciclos consecutivos de 21 días. En algunos aspectos, el segundo régimen comprende tres ciclos consecutivos de 21 días. En algunos aspectos, no se administra fármaco quimioterapéutico en base a platino ni radiación durante el segundo régimen.

[0054] Aquí también se proporcionan métodos para el tratamiento de un paciente humano con carcinoma de célula escamosa localmente avanzado comprendiendo administrar al paciente humano que lo necesita, uno o más antagonistas de IAPs, donde los métodos comprenden:

- (a) un primer régimen comprendiendo al menos un ciclo de 21 días que comprende administrar uno o más antagonistas de IAP en los días 1-14 del ciclo, un fármaco quimioterapéutico en base a platino en el día

2 del ciclo, y radiación en los días 1-5, 8-12, y 15-19 del ciclo; y

- (b) un segundo régimen comprendiendo al menos un ciclo de 21 días que comprende administrar uno o más antagonistas de IAP en los días 1-14 del ciclo.

En algunos aspectos, el primer régimen comprende tres ciclos consecutivos de 21 días. En algunos aspectos, la radiación es administrada en la primera semana del tercer ciclo de 21 días. En algunos aspectos, la radiación es administrada en la primera y segunda semana del tercer ciclo de 21 días. En algunos aspectos, la radiación es administrada en las tres semanas del tercer ciclo de 21 días.

[0055] En algunos aspectos, el segundo régimen comprende tres ciclos consecutivos de 21 días. En algunos aspectos, el segundo régimen comprende dos ciclos consecutivos de 21 días.

[0056] En algunos aspectos, al menos un antagonista de IAP es seleccionado del grupo consistente del Compuesto A, o sales farmacéuticamente aceptables del mismo, LCL-161, o sales farmacéuticamente aceptables del mismo, CUDC 427/GDC 0917, o sales farmacéuticamente aceptables del mismo, birinapant, o sales farmacéuticamente aceptables del mismo, AZD5582, o sales farmacéuticamente aceptables del mismo, APG-1387, o sales farmacéuticamente aceptables del mismo, ASTX660, o sales farmacéuticamente aceptables del mismo, SBP-0636457, JP1201, o sales farmacéuticamente aceptables del mismo, o combinaciones de los mismos. En algunos aspectos, al paciente humano se le administra un primer antagonista de IAP que es el Compuesto A, o sales farmacéuticamente aceptables del

mismo, LCL-161, o sales farmacéuticamente aceptables del mismo, o CUDC 427/GDC 0917, y a segundo antagonista de IAP seleccionada del grupo consistente de birinapant, o sales farmacéuticamente aceptables del mismo, AZD5582, o sales farmacéuticamente aceptables del mismo, y APG-1387, o sales farmacéuticamente aceptables del mismo, y combinaciones de los mismos. En algunos aspectos, al paciente humano se le administra un tercer antagonista de IAP seleccionado del grupo consistente de ASTX660, o sales farmacéuticamente aceptables del mismo, SBP-0636457, JP1201, o sales farmacéuticamente aceptables del mismo, y combinaciones de los mismos.

[0057] En algunos aspectos, al menos un antagonista de IAP es seleccionado del grupo consistente de Antagonistas de IAPs monovalentes. Este grupo incluye especialmente al Compuesto A, LCL-161 (Novartis, CAS No. 1005342-46-0), CUDC 427/GDC 0917 (Curis/Genentec, CAS No 1446182-94-0), ASTX660 (Astex, CAS No. 1799328-86-1), SBP-0636457 (Sandford Burnham Prebys Medical Discovery Institute, CAS No. 1422180-49-1) y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

[0058] En algunos aspectos, al menos un antagonista de IAP es seleccionado del grupo consistente de Antagonistas de IAPs bivalentes. Este grupo incluye especialmente TL-32711/Birinapant (Medivir, CAS No. 1260251-31-7), AZD5582 (AstraZeneca; CAS No. 1258392-53-8), APG-1387 (Ascentage Pharma, SM-1387, CAS No. 1570231-89-8), JP1201 (Joyant Pharmaceuticals) y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

[0059] Las estructuras de algunos de los antagonistas de IAPs se muestran en las Figuras 5 y 6 de Finlay D, Teriete P, Vamos M et al. "Inducing death in tumor cells: roles of the inhibitor of apoptosis proteins" [versión 1; referees: 3 aprobado]. F1000Research 2017, 6(F1000 Faculty Rev):587 (<https://doi.org/10.12688/f1000research.10625.1>). Los antagonistas de IAP, para los que se desconoce si son mono o bivalentes también son adecuados de acuerdo con otros aspectos. Este grupo incluye inhibidores de IAP desarrollados por Boehringer Ingelheim (ver en WO 2013/127729, WO 2015/025018, WO 2015/025019, WO 2016/023858, o WO 2018/178250), en particular el inhibidor de IAP denominado BI 891065. Inhibidores de IAP adicionales adecuados de este aspecto son descritos por ejemplo en WO 2008/128171 A, WO 2014/031487 A, WO 2011/050068 A, WO 2008/014240 A, WO 2007/131366 A, WO 2007/130626 A, WO 2011/057099, WO 2009/140447, EP 2 698 158, WO 2008/014229 A, WO 2017/117684 A1, WO 2016/079527 A1 y WO 2018/178250 A1 y también en la tabla 1 de WO 2017/143449 A, que se refiere a estos compuestos como compuestos miméticos de Smac. Todos los inhibidores de IAP conocidos de la literatura, incluido el artículo de T.W. Owens et al. en J Carcinog Mutagen. 2013 May 27; Suppl 14: S14-004 (Publicado en línea 27 de Mayo de 2013. doi: [10.4172/2157-2518.S14-004]), y especialmente su Tabla 2, y la literatura citada en él, también pueden ser usados en el presente aspecto. Por supuesto, también es posible en este aspecto usar una combinación de dos o más inhibidores de IAP diferentes. En este caso, cada inhibidor de IAP puede

seleccionarse independientemente de los inhibidores de IAP disponibles como se describe en este documento.

[0060] En algunos aspectos, al menos un antagonista de IAP es el Compuesto A, o sales farmacéuticamente aceptables del mismo. En algunos aspectos, al paciente humano se le administra diariamente al menos un antagonista de IAP que es el Compuesto A, o sales farmacéuticamente aceptables del mismo, en una cantidad correspondiente a alrededor de 100 mg a alrededor de 500 mg del Compuesto A como su base libre. En algunos aspectos, al paciente humano se le administran diariamente alrededor de 100 mg del Compuesto A, o sal farmacéuticamente aceptable, en base a su base libre. En algunos aspectos, al paciente humano se le administran diariamente alrededor de 150 mg del Compuesto A, o sal farmacéuticamente aceptable, en base a su base libre. En algunos aspectos, al paciente humano se le administran diariamente alrededor de 200 mg del Compuesto A, o sal farmacéuticamente aceptable, en base a su base libre. Si, de acuerdo con otro aspecto de la invención, se usa otro antagonista de IAP, las dosis apropiadas pueden ser derivadas de la literatura, tal como WO 2017/143449 A y D. Finlay et al. en F1000Research 2017, 6(F1000 Faculty Rev):587 (<https://doi.org/10.12688/f1000research.10625.1>) y referencias citadas allí o, más específicamente,

- US 2013/005663 y WO 2016/054555 A para LCL-161;
- US 2013/0005663 A para CUDC 427;
- WO 2014/121178 A y US 2014/243276 A para birinapant;
- WO 2010/142994 A para AZD5582;

- Z. Chen et al. en Front Pharmacol. 2018; 9: 1298; doi: 10.3389/fphar.2018.01298 así como también B. Li et al. en J Exp Clin Cancer Res. 12 de Marzo 2018;37(1):53. doi: 10.1186/s13046-018-0703-9 y la literatura citada allí para APG-1387;
- EP 3 083 616 A para ASTX660;
- WO 2014/085489 A para SBP-0636457; y
- WO 2011/059763 A para JP1201.

De forma alternativa, las dosis adecuadas pueden ser determinadas por medio de estudios de escalada de dosis.

[0061] En algunos aspectos, el paciente humano tiene un historial de tabaquismo positivo, es un gran consumidor de alcohol, y/o tiene OPC HPV-negativo. En algunos aspectos, el paciente humano tiene un historial de tabaquismo positivo. En algunos aspectos, el paciente humano es un gran consumidor de alcohol. En algunos aspectos, el paciente humano tiene OPC HPV-negativo.

[0062] En algunos aspectos, al menos un antagonista de IAP es el Compuesto A en la forma de una base libre. En algunos aspectos, al menos un Antagonista de IAP es el Compuesto A como una sal farmacéuticamente aceptable. En algunos aspectos, el Compuesto A es una forma salina farmacéuticamente aceptable seleccionada del grupo consistente de acetato, clorhidrato, citrato, lactato, fumarato, succinato, fosfato, maleato, sulfato, tartrato, benzoato, mesilato, malato, bromhidrato, tosilato, nitrato, N-acetilglicina, ascorbato, butanato, etan-1,2-disulfonato, gentisato, glucoronato, glutarato, glicolato, isetionato, cetoglutarato, malonato, napadisilato,

napsilato, nicotinato, piroglutamato, piruvato, sebacato, y succinato. En algunos aspectos, la forma farmacéuticamente aceptable es seleccionada del grupo consistente de sulfato, tosilato, gentisato, clorhidrato, napadisilato, napsilato, laurilsulfato, xinafoato, y pamoato.

[0063] En algunos aspectos, al menos un antagonista de IAP es el Compuesto A, o sales farmacéuticamente aceptables del mismo, que es administrado oralmente. En algunos aspectos, al menos un antagonista de IAP es el Compuesto A, o sales farmacéuticamente aceptables del mismo, que es administrado como una forma de dosis sólida. En algunos aspectos, la forma de dosis sólida es una cápsula o comprimido.

[0064] En algunos aspectos, al menos un antagonista de IAP es el Compuesto A, o sales farmacéuticamente aceptables del mismo, que es administrado como una solución. En algunos aspectos, la solución es una solución acuosa. En algunos aspectos, la solución del Compuesto A, o sales farmacéuticamente aceptables del mismo, es administrado oralmente por medio de un tubo nasogástrico, tubo de gastrostomía endoscópica percutáneo, o tubo de yeyunostomía endoscópico percutáneo. En algunos aspectos, la solución comprende el Compuesto A, o sales farmacéuticamente aceptables del mismo, en una concentración de entre alrededor de 10 mg/mL a alrededor de 50 mg/mL en base al Compuesto A como su base libre. En algunos aspectos, la solución comprende el Compuesto A, o sales farmacéuticamente aceptables del mismo, en una concentración de alrededor de 20 mg/mL en base al Compuesto A, como su base libre.

[0065] En algunos aspectos, al menos un antagonista de IAP es el Compuesto A, o sales farmacéuticamente aceptables del mismo, que es administrado como una dosis una vez al día. En algunos aspectos, al menos un antagonista de IAP es el Compuesto A, o sales farmacéuticamente aceptables del mismo, que es dividido en múltiples dosis que son administradas dos, tres, o cuatro veces por día.

[0066] En algunos aspectos, el medicamento quimioterapéutico en base a platino del primer régimen es administrado por vía intravenosa. En algunos aspectos, el medicamento quimioterapéutico en base a platino del primer régimen es uno o más seleccionado del grupo consistente de cisplatino, carboplatino, oxaliplatino, y nedaplatino.

[0067] En algunos aspectos, el medicamento quimioterapéutico en base a platino del primer régimen es cisplatino. En algunos aspectos, el cisplatino es administrado en una dosis entre alrededor de 10 mg/m² semanalmente y alrededor de 150 mg/m² semanalmente. En algunos aspectos, el cisplatino es administrado en una dosis entre alrededor de 40 mg/m² semanalmente y alrededor de 100 mg/m² semanalmente. En algunos aspectos, el cisplatino es administrado en una dosis de alrededor de 100 mg/m². En algunos aspectos, el cisplatino es administrado por medio de infusión intravenosa lenta por al menos 90 minutos. En algunos aspectos, el cisplatino es administrado en una dosis de alrededor de 100 mg/m² por medio de infusión intravenosa lenta por al menos 90 minutos.

[0068] En algunos aspectos, el medicamento quimioterapéutico en base a platino del primer régimen es carboplatino. En

algunos aspectos, el carboplatino es administrado en una dosis suficiente para que el paciente humano exhiba un área bajo la curva de alrededor de 1,0 a alrededor de 5,5 mg*min/mL. En algunos aspectos, el carboplatino es administrado en una dosis suficiente para que el paciente humano exhiba un área bajo la curva de alrededor de 1,5 a alrededor de 2,0 mg*min/mL semanalmente. En algunos aspectos, el carboplatino es administrado en una dosis suficiente para que el paciente humano exhiba un área bajo la curva de alrededor de 4,5 a alrededor de 5,0 cada tres semanas.

[0069] En algunos aspectos, al paciente humano se le proporciona una cantidad adecuada de radiación hasta un máximo de 70 grays en el primer régimen. En algunos aspectos, al paciente humano se le proporciona una cantidad adecuada de radiación hasta un máximo de 56 grays. En algunos aspectos, la radiación es IMRT.

[0070] En algunos aspectos, al menos un antagonista de IAP es administrado al paciente humano en el primer régimen temprano en la mañana, después de que el paciente humano ha ayunado por al menos dos horas. En algunos aspectos, el paciente humano ayuna por al menos una hora después de que al menos un antagonista de IAP es administrado al paciente humano en el primer régimen. En algunos aspectos, al menos un antagonista de IAP es administrado al paciente humano en el segundo régimen después de que el paciente humano ha ayunado por al menos dos horas. En algunos aspectos, el paciente humano ayuna por al menos una hora después de que al menos un antagonista

de IAP es administrado al paciente humano en el segundo régimen.

[0071] En algunos aspectos, el carcinoma de célula escamosa localmente avanzado es de la región de la cabeza y cuello. En algunos aspectos, el carcinoma de célula escamosa localmente avanzado de la región de la cabeza y cuello es seleccionado del grupo consistente de orofaringe, laringe, e hipofaringe. En algunos aspectos, el carcinoma de célula escamosa localmente avanzado de la región de la cabeza y cuello es cáncer orofaríngeo. En algunos aspectos, el cáncer orofaríngeo no se relaciona con la infección por el virus del papiloma humano (HPV, por su sigla en inglés). En algunos aspectos, el cáncer orofaríngeo se relaciona con la infección por el virus del papiloma humano (HPV, por su sigla en inglés). En algunos aspectos, el carcinoma de célula escamosa localmente avanzado está en Etapa III, Etapa IVA, o Etapa IVB de acuerdo con el sistema de etapificación del Comité Conjunto Estadounidense sobre el Cáncer de 1998

[0072] Además se proporcionan aquí los métodos para el tratamiento de pacientes humanos con carcinoma de célula escamosa localmente avanzado comprendiendo administrar diariamente al paciente humano que lo necesita, el Compuesto A, o sales farmacéuticamente aceptables del mismo, en una cantidad correspondiente a alrededor de 100 mg a alrededor de 500 mg del Compuesto A como su base libre, donde el paciente humano que lo necesita tiene un historial de tabaquismo positivo y/o es un gran consumidor de alcohol. En algunos aspectos, el paciente humano no ha recibido tratamiento previo

(por ejemplo, cirugía, quimioterapia, radioterapia, inmunoterapia) del carcinoma de célula escamosa localmente avanzado. En algunos aspectos, al paciente humano se le administran diariamente alrededor de 100 mg del Compuesto A, o sal farmacéuticamente aceptable, en base a su base libre diariamente. En algunos aspectos, al paciente humano se le administran alrededor de 150 mg del Compuesto A, o sal farmacéuticamente aceptable, en base a su base libre. En algunos aspectos, al paciente humano se le administran diariamente alrededor de 200 mg del Compuesto A, o sal farmacéuticamente aceptable, en base a su base libre.

[0073] En algunos aspectos, el paciente humano tiene un historial de tabaquismo positivo. En algunos aspectos, el paciente humano es un gran consumidor de alcohol. En algunos aspectos, el paciente humano tiene OPC HPV-Negativo.

[0074] En algunos aspectos, el Compuesto A está en la forma de una base libre. En algunos aspectos, el Compuesto A es una sal farmacéuticamente aceptable. En algunos aspectos, el Compuesto A es una forma salina farmacéuticamente aceptable seleccionada del grupo consistente de acetato, clorhidrato, citrato, lactato, fumarato, succinato, fosfato, maleato, sulfato, tartrato, benzoato, mesilato, malato, bromhidrato, tosilato, nitrato, N-acetilglicina, ascorbato, butanato, etan-1,2-disulfonato, gentisato, glucoronato, glutarato, glicolato, isetionato, cetoglutarato, malonato, napadisilato, napsilato, nicotinato, piroglutamato, piruvato, sebacato, y succinato. En algunos aspectos, la forma farmacéuticamente aceptable es seleccionada del grupo consistente de sulfato,

tosilato, gentisato, clorhidrato, napadisilato, napsilato, laurilsulfato, xinafoato, y pamoato.

[0075] En algunos aspectos, el Compuesto A, o sales farmacéuticamente aceptables del mismo, es administrado oralmente. En algunos aspectos, el Compuesto A, o sales farmacéuticamente aceptables del mismo, es administrado como una forma de dosis sólida. En algunos aspectos, la forma de dosis sólida es una cápsula o comprimido.

[0076] En algunos aspectos, el Compuesto A, o sales farmacéuticamente aceptables del mismo, es administrado como una solución. En algunos aspectos, la solución es una solución acuosa. En algunos aspectos, el Compuesto A, o sales farmacéuticamente aceptables del mismo, es administrado oralmente por medio de un tubo nasogástrico, tubo de gastrostomía endoscópica percutáneo, o tubo de yeyunostomía endoscópico percutáneo. En algunos aspectos, la solución (por ejemplo, solución acuosa) comprende el Compuesto A, o sales farmacéuticamente aceptables del mismo, en una concentración de entre alrededor de 10 mg/mL a alrededor de 50 mg/mL en base al Compuesto A como su base libre. En algunos aspectos, la solución (por ejemplo, solución acuosa) comprende el Compuesto A, o sales farmacéuticamente aceptables del mismo, en una concentración de alrededor de 20 mg/mL en base al Compuesto A, como su base libre.

[0077] En algunos aspectos, el Compuesto A, o sales farmacéuticamente aceptables del mismo, es administrada como una dosis una vez al día. En algunos aspectos, el Compuesto A, o sales farmacéuticamente aceptables del mismo, es dividido

en múltiples dosis que son administradas una, dos, tres o cuatro veces por día.

[0078] En algunos aspectos, al paciente humano también se le administra un fármaco quimioterapéutico en base a platino. En algunos aspectos, el medicamento quimioterapéutico en base a platino es administrado por vía intravenosa. En algunos aspectos, el medicamento quimioterapéutico en base a platino es uno o más seleccionado del grupo consistente de cisplatino, carboplatino, oxaliplatino, y nedaplatino.

[0079] En algunos aspectos, el medicamento quimioterapéutico en base a platino es cisplatino. En algunos aspectos, el cisplatino es administrado en una dosis entre alrededor de 10 mg/m² semanalmente y alrededor de 150 mg/m² semanalmente. En algunos aspectos, el cisplatino es administrado en una dosis entre alrededor de 40 mg/m² semanalmente y alrededor de 100 mg/m² semanalmente. En algunos aspectos, el cisplatino es administrado en una dosis de alrededor de 100 mg/m² semanalmente. En algunos aspectos, el cisplatino es administrado en una dosis de alrededor de 100 mg/m². En algunos aspectos, el cisplatino es administrado por medio de infusión intravenosa lenta por al menos 90 minutos. En algunos aspectos, el cisplatino es administrado en una dosis de alrededor de 100 mg/m² por medio de infusión intravenosa lenta por al menos 90 minutos.

[0080] En algunos aspectos, el medicamento quimioterapéutico en base a platino es carboplatino. En algunos aspectos, el carboplatino es administrado en una dosis suficiente para que el paciente humano exhiba un área bajo la curva de alrededor

de 1,0 a alrededor de 5,5 mg*min/mL. En algunos aspectos, el carboplatino es administrado en una dosis suficiente para que el paciente humano exhiba un área bajo la curva de alrededor de 1,5 a alrededor de 2,0 mg*min/mL semanalmente. En algunos aspectos, el carboplatino es administrado en una dosis suficiente para que el paciente humano exhiba un área bajo la curva de alrededor de 4,5 a alrededor de 5,0 cada tres semanas.

[0081] En algunos aspectos, el tratamiento puede ser iniciado con la administración de cisplatino y ser continuado con la administración de carboplatino en reemplazo de cisplatino.

[0082] En algunos aspectos, al paciente humano también se le administra radiación. En algunos aspectos, al paciente humano se le proporciona una cantidad adecuada de radiación hasta un máximo de 70 grays. En algunos aspectos, al paciente humano se le proporciona una cantidad adecuada de radiación hasta un máximo de 50 grays. En algunos aspectos, la radiación es IMRT.

[0083] En algunos aspectos, el Compuesto A, o sales farmacéuticamente aceptables del mismo, es administrado al paciente humano después de que el paciente humano ha ayunado por al menos dos horas. En algunos aspectos, el paciente humano ayuna por al menos una hora después de que el Compuesto A, o sales farmacéuticamente aceptables del mismo, es administrado al paciente humano.

[0084] En algunos aspectos, el paciente humano recibe el Compuesto A, o sales farmacéuticamente aceptables del mismo, por los primeros 14 días consecutivos de un ciclo de 21 días. En algunos aspectos, el paciente humano recibe el medicamento

quimioterapéutico en base a platino en el segundo día del ciclo de 21 días. En algunos aspectos, el paciente humano recibe el Compuesto A, o sales farmacéuticamente aceptables del mismo, por hasta tres ciclos consecutivos de 21 días. En algunos aspectos, el paciente humano recibe cisplatino en el día 2 del primer ciclo de 21 días y carboplatino en el día 2 del segundo y/o tercer ciclo de 21 días.

[0085] En algunos aspectos, el paciente humano recibe cinco fracciones de radiación cada semana por 7 a 9 semanas. En algunos aspectos, el paciente humano recibe el Compuesto A, o sales farmacéuticamente aceptables del mismo, por 14 días consecutivos después de la última dosis de radiación.

[0086] En algunos aspectos, el carcinoma de célula escamosa localmente avanzado es de la región de la cabeza y cuello. En algunos aspectos, el carcinoma de célula escamosa localmente avanzado de la región de la cabeza y cuello es seleccionado del grupo consistente de orofaringe, laringe, e hipofaringe. En algunos aspectos, el carcinoma de célula escamosa localmente avanzado de la región de la cabeza y cuello es cáncer orofaríngeo. En algunos aspectos, el cáncer orofaríngeo no se relaciona con la infección por el virus del papiloma humano (HPV, por su sigla en inglés) (HPV negativo). En algunos aspectos, el cáncer orofaríngeo se relaciona con la infección por el virus del papiloma humano (HPV, por su sigla en inglés).

[0087] También se proporcionan métodos de tratamiento de pacientes humanos con carcinoma de célula escamosa localmente avanzado comprenden administrar diariamente al paciente

humano que lo necesita, el Compuesto A, o sales farmacéuticamente aceptables del mismo, en una cantidad correspondiente a alrededor de 100 mg a alrededor de 500 mg del Compuesto A como su base libre, donde el paciente humano que lo necesita tiene un historial de tabaquismo positivo, es un gran consumidor de alcohol, y/o tiene OPC HPV-Negativo, donde los métodos comprenden:

- (a) un primer régimen comprendiendo la administración concomitante del Compuesto A, o sales farmacéuticamente aceptables del mismo, un fármaco quimioterapéutico en base a platino, y radiación;
- (b) un segundo régimen comprendiendo la administración del Compuesto A, o sales farmacéuticamente aceptables del mismo.

[0088] En algunos aspectos, el primer régimen comprende al menos un ciclo de 21 días en el que el Compuesto A, o sales farmacéuticamente aceptables del mismo, y el fármaco quimioterapéutico en base a platino son administrados por 14 días consecutivos seguido por siete días en los que no se administra el Compuesto A, o sales farmacéuticamente aceptables del mismo, ni el fármaco quimioterapéutico en base a platino. En algunos aspectos, el primer régimen comprende tres ciclos consecutivos de 21 días.

[0089] En algunos aspectos, el segundo régimen comprende al menos un ciclo de 21 días en el que el Compuesto A, o sales farmacéuticamente aceptables del mismo, es administrado por 14 días consecutivos seguido por siete días en los que ni el Compuesto A, ni las sales farmacéuticamente aceptables del

mismo, son administrados. En algunos aspectos, el segundo régimen comprende dos ciclos consecutivos de 21 días. En algunos aspectos, ni el fármaco quimioterapéutico en base a platino ni radiación son administrados en el segundo régimen.

[0090] En algunos aspectos, el paciente humano no ha recibido tratamiento previo (por ejemplo, cirugía, quimioterapia, radioterapia o inmunoterapia) del carcinoma de célula escamosa localmente avanzado.

[0091] En algunos aspectos, al paciente humano se le administran diariamente alrededor de 100 mg del Compuesto A, o sal farmacéuticamente aceptable, en base a su base libre, tanto en el primer como en el segundo régimen. En algunos aspectos, al paciente humano se le administran diariamente alrededor de 150 mg del Compuesto A, o sal farmacéuticamente aceptable, en base a su base libre, tanto en el primer como en el segundo régimen. En algunos aspectos, al paciente humano se le administran diariamente alrededor de 200 mg del Compuesto A, o sal farmacéuticamente aceptable, en base a su base libre, tanto en el primer como en el segundo régimen.

[0092] En algunos aspectos, el paciente humano tiene un historial de tabaquismo positivo. En algunos aspectos, el paciente humano es un gran consumidor de alcohol. En algunos aspectos, el paciente humano tiene OPC HPV-Negativo.

[0093] En algunos aspectos, el Compuesto A está en la forma de una base libre. En algunos aspectos, el Compuesto A es una sal farmacéuticamente aceptable. En algunos aspectos, el Compuesto A es una forma salina farmacéuticamente aceptable seleccionada del grupo consistente de acetato, clorhidrato,

citrato, lactato, fumarato, succinato, fosfato, maleato, sulfato, tartrato, benzoato, mesilato, malato, bromhidrato, tosilato, nitrato, N-acetilglicina, ascorbato, butanato, etan-1,2-disulfonato, gentisato, glucoronato, glutarato, glicolato, isetionato, cetoglutarato, malonato, napadisilato, napsilato, nicotinato, piroglutamato, piruvato, sebacato, y succinato. En algunos aspectos, la forma farmacéuticamente aceptable es seleccionada del grupo consistente de sulfato, tosilato, gentisato, clorhidrato, napadisilato, napsilato, laurilsulfato, xinafoato, y pamoato.

[0094] En algunos aspectos, el Compuesto A, o sales farmacéuticamente aceptables del mismo, es administrado oralmente. En algunos aspectos, el Compuesto A, o sales farmacéuticamente aceptables del mismo, es administrado como una forma de dosis sólida. En algunos aspectos, la forma de dosis sólida es una cápsula o comprimido.

[0095] En algunos aspectos, el Compuesto A, o sales farmacéuticamente aceptables del mismo, es administrado como una solución. En algunos aspectos, el Compuesto A, o sales farmacéuticamente aceptables del mismo, es administrado como una solución acuosa. En algunos aspectos, el Compuesto A, o sales farmacéuticamente aceptables del mismo, es administrado oralmente por medio de un tubo nasogástrico, tubo de gastrostomía endoscópica percutáneo, o tubo de yeyunostomía endoscópico percutáneo. En algunos aspectos, la solución (por ejemplo, solución acuosa) comprende el Compuesto A, o sales farmacéuticamente aceptables del mismo, en una concentración de entre alrededor de 10 mg/mL a alrededor de 50 mg/mL en base

al Compuesto A como su base libre. En algunos aspectos, la solución (por ejemplo, solución acuosa) comprende el Compuesto A, o sales farmacéuticamente aceptables del mismo, en una concentración de alrededor de 20 mg/mL en base al Compuesto A, como su base libre.

[0096] En algunos aspectos, el Compuesto A, o sales farmacéuticamente aceptables del mismo, es administrado como una dosis una vez al día. En algunos aspectos, el Compuesto A, o sales farmacéuticamente aceptables del mismo, es dividido en múltiples dosis que son administradas dos, tres, o cuatro veces por día.

[0097] En algunos aspectos, el medicamento quimioterapéutico en base a platino del primer régimen es administrado por vía intravenosa. En algunos aspectos, el medicamento quimioterapéutico en base a platino del primer régimen es uno o más seleccionado del grupo consistente de cisplatino, carboplatino, oxaliplatino, y nedaplatino.

[0098] En algunos aspectos, el medicamento quimioterapéutico en base a platino del primer régimen es cisplatino. En algunos aspectos, el cisplatino es administrado en una dosis entre alrededor de 10 mg/m² semanalmente y 150 mg/m² semanalmente. En algunos aspectos, el cisplatino es administrado en una dosis entre alrededor de 40 mg/m² semanalmente y alrededor de 100 mg/m² semanalmente. En algunos aspectos, el cisplatino es administrado en una dosis de alrededor de 100 mg/m². En algunos aspectos, el cisplatino es administrado por medio de infusión intravenosa lenta por al menos 90 minutos. En algunos aspectos, el cisplatino es administrado en una dosis de

alrededor de 100 mg/m² por medio de infusión intravenosa lenta por al menos 90 minutos.

[0099] En algunos aspectos, el medicamento quimioterapéutico en base a platino del primer régimen es carboplatino. En algunos aspectos, el carboplatino es administrado en una dosis suficiente para que el paciente humano exhiba un área bajo la curva de alrededor de 1,0 a alrededor de 5,5 mg*min/mL. En algunos aspectos, el carboplatino es administrado en una dosis suficiente para que el paciente humano exhiba un área bajo la curva de alrededor de 1,5 a alrededor de 2,0 mg*min/mL semanalmente. En algunos aspectos, el carboplatino es administrado en una dosis suficiente para que el paciente humano exhiba un área bajo la curva de alrededor de 4,5 a alrededor de 5,0 cada tres semanas.

[0100] En algunos aspectos, el tratamiento puede ser iniciado con la administración de cisplatino y ser continuado con la administración de carboplatino en reemplazo de cisplatino.

[0101] En algunos aspectos, al paciente humano se le proporciona una cantidad adecuada de radiación hasta un máximo de 72 grays en el primer régimen. En algunos aspectos, al paciente humano se le proporciona una cantidad adecuada de radiación hasta un máximo de 70 grays en el primer régimen. En algunos aspectos, al paciente humano se le proporciona una cantidad adecuada de radiación hasta un máximo de 50 grays en el primer régimen. En algunos aspectos, la radiación es IMRT.

[0102] En algunos aspectos, el Compuesto A, o sales farmacéuticamente aceptables del mismo, es administrado al paciente humano en el primer régimen después de que el

paciente humano ha ayunado por al menos una hora. En algunos aspectos, el Compuesto A, o sales farmacéuticamente aceptables del mismo, es administrado al paciente humano en el primer régimen después de que el paciente humano ha ayunado por al menos dos horas. En algunos aspectos, el paciente humano ayuna por al menos una hora después de que el Compuesto A, o sales farmacéuticamente aceptables del mismo, es administrado al paciente humano en el primer régimen. En algunos aspectos, el paciente humano ayuna por al menos dos horas después de que el Compuesto A, o sales farmacéuticamente aceptables del mismo, es administrado al paciente humano en el primer régimen.

[0103] En algunos aspectos, el Compuesto A, o sales farmacéuticamente aceptables del mismo, es administrado al paciente humano en el segundo régimen después de que el paciente humano ha ayunado por al menos una hora. En algunos aspectos, el Compuesto A, o sales farmacéuticamente aceptables del mismo, es administrado al paciente humano en el segundo régimen después de que el paciente humano ha ayunado por al menos dos horas. En algunos aspectos, el paciente humano ayuna por al menos una hora después de que el Compuesto A, o sales farmacéuticamente aceptables del mismo, es administrado al paciente humano en el segundo régimen. En algunos aspectos, el paciente humano ayuna por al menos dos horas después de que el Compuesto A, o sales farmacéuticamente aceptables del mismo, es administrado al paciente humano en el segundo régimen.

[0104] En algunos aspectos, el carcinoma de célula escamosa localmente avanzado es inoperable. En algunos aspectos, el carcinoma de célula escamosa localmente avanzado es Etapa III, Etapa IVA, o Etapa IVB de acuerdo con el sistema de etapificación del Comité Conjunto Estadounidense sobre el Cáncer de 1998

[0105] En algunos aspectos, el carcinoma de célula escamosa localmente avanzado es de la región de la cabeza y cuello. En algunos aspectos, el carcinoma de célula escamosa localmente avanzado de la región de la cabeza y cuello es inoperable. En algunos aspectos, el carcinoma de célula escamosa localmente avanzado de la región de la cabeza y cuello es seleccionado del grupo consistente de cavidad oral, orofaringe, laringe, e hipofaringe. En algunos aspectos, el carcinoma de célula escamosa localmente avanzado de la región de la cabeza y cuello es seleccionado del grupo consistente de, orofaringe, laringe, e hipofaringe. En algunos aspectos, el carcinoma de célula escamosa localmente avanzado de la región de la cabeza y cuello es cáncer orofaríngeo. En algunos aspectos, el cáncer orofaríngeo no se relaciona con la infección por el virus del papiloma humano (HPV, por su sigla en inglés) (determinado con inmunohistoquímica p16 (IHC, por su sigla en inglés)). En algunos aspectos, el cáncer orofaríngeo se relaciona con la infección por el virus del papiloma humano (HPV, por su sigla en inglés) (determinado con inmunohistoquímica p16 (IHC, por su sigla en inglés)). En algunos aspectos, el carcinoma de célula escamosa localmente avanzado de la región de la cabeza y cuello está en Etapa III, Etapa IVA, o Etapa IVB de acuerdo

con el sistema de etapificación del Comité Conjunto Estadounidense sobre el Cáncer de 1998

BREVE DESCRIPCIÓN DE LOS DIBUJOS

[0106] Figura 1A tal como se presentó en la solicitud de prioridad de fecha 25 de septiembre de 2019 (texto de la solicitud incluyendo ejemplos correspondientes a los Ejemplos 1 (variante 2), 2, 4 (variante 2), y 5 (variante 2) pero no Ejemplo 3 y 6 de la presente solicitud) proporciona los estimados de supervivencia libre de progresión Kaplan-Meier.

[0107] Figura 1B tal como se presentó en la solicitud de prioridad de fecha 28 de Abril de 2020 (texto de la solicitud incluyendo ejemplos correspondientes a los Ejemplos 1 (variante 1), 2, 3, 4 (variante 1), 5 (variante 1) y 6 de la presente solicitud) proporciona los estimados de supervivencia libre de progresión Kaplan-Meier.

[0108] Figure 1C proporciona los estimados de supervivencia libre de progresión Kaplan-Meier a los 36 meses de seguimiento, con la censura de eventos tardíos (10 pacientes en este caso, 5 en el brazo de Debio 1143, 5 en el brazo del placebo) (los eventos tardíos son aquellos que ocurren después de evaluaciones o escaneos perdidos- estos son censurados del análisis de PFS en la última evaluación de enfermedad no progresiva para evitar asumir enfermedad no progresiva por largos periodos antes que la enfermedad progresiva (PD, por su sigla en inglés) sea identificada (de acuerdo con las guías de la FDA).

- [0109] Figura 2A tal como se presentó en la solicitud de prioridad de fecha 25 de Septiembre de 2019 proporciona los estimados Kaplan-Meier de la tasa de control locorregional.
- [0110] Figura 2B tal como se presentó en la solicitud de prioridad de fecha 28 April 2020 proporciona los estimados Kaplan-Meier de la tasa de control locorregional.
- [0111] Figura 2C proporciona los estimados Kaplan-Meier de la tasa de control locorregional en el tiempo desde el fin de CRT (duración del control locorregional) a los 36 meses de seguimiento.
- [0112] Figura 3A tal como se presentó en la solicitud de prioridad de fecha 25 de Septiembre de 2019 proporciona los estimados Kaplan-Meier de supervivencia general.
- [0113] Figura 3B tal como se presentó en la solicitud de prioridad de fecha 28 de Abril de 2020 proporciona los estimados Kaplan-Meier de supervivencia general.
- [0114] Figura 3C proporciona los estimados Kaplan-Meier de supervivencia general a los 36 meses de seguimiento.
- [0115] Figuras 4A y B tal como se presentó en la solicitud de prioridad de fecha 25 de Septiembre de 2019 reportan los criterios de valoración secundarios a los 3 meses y 6 meses para Debio 1143+CRT (Figura 4A) y placebo+CRT (Figura 4B).
- [0116] Figuras 4C y D tal como se presentó en la solicitud de prioridad de fecha 28 de Abril de 2020 reportan los criterios de valoración secundarios a los 3 meses y 6 meses para Debio 1143+CRT (Figura 4C) y placebo+CRT (Figura 4D).
- [0117] Figura 5 proporciona un protocolo para la administración de un antagonista de IAP (por ejemplo, el

Compuesto A) en combinación con un agente quimioterapéutico en base a platino y radioterapia.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA DIVULGACIÓN

[0118] La presente divulgación proporciona los métodos de tratamiento de un paciente humano con carcinoma de célula escamosa localmente avanzado comprendiendo administrar al paciente humano, que lo necesita, un antagonista de IAP (por ejemplo, el Compuesto A, o sales farmacéuticamente aceptables del mismo).

I. Definiciones

[0119] Para facilitar el entendimiento de la presente divulgación, a continuación, se define una serie de términos y frases.

[0120] El término "el Compuesto A " se refiere a (5S,8S,10aR)-N-benzhidril-5-[[[(2S)-2-(metilamino)propanoil]amino]-3-(3-metilbutanoil)-6-oxo-1,2,4,5,8,9,10,10a-octahidropirrolo[1,2-a][1,5]diazocin-8-carboxamida o sales farmacéuticamente aceptables del mismo. Este compuesto también es conocido como Debio 1143 o xevinapant.

[0121] El término "sal farmacéuticamente aceptable" se refiere a una forma del Compuesto A que consiste en una forma catiónica del Compuesto A en combinación con un anión adecuado, en de forma alternativa, una forma aniónica del Compuesto A en combinación con un catión.

[0122] El término "responde favorablemente" generalmente se refiere a que cause un estado beneficioso en un individuo.

Con respecto al tratamiento del cáncer, el término se refiere a proporcionan un efecto terapéutico en el individuo. Efectos terapéuticos positivos en cáncer pueden ser medidos de varias maneras (Ver, W.A. Weber, J. Nucl. Med. 50:1S-10S (2009)). Por ejemplo, se puede usar inhibición del crecimiento tumoral, expresión de marcadores moleculares, expresión de marcadores séricos, y técnicas de imagen molecular para evaluar la eficacia terapéutica de un tratamiento anticáncer. Se puede evaluar una respuesta favorable, por ejemplo, por medio de un aumento de la supervivencia libre de progresión (PFS, por su sigla en inglés), supervivencia libre de enfermedad (DFS, por su sigla en inglés), Supervivencia general (OS, por su sigla en inglés), o supervivencia libre de metástasis (MFS, por su sigla en inglés), por respuesta completa (CR, por su sigla en inglés), respuesta parcial (PR, por su sigla en inglés), o, en algunos casos, enfermedad estable (SD, por su sigla en inglés), una disminución en la enfermedad progresiva (PD, por su sigla en inglés), un tiempo para la progresión (TTP, por su sigla en inglés) reducido o cualquier combinación de los mismos.

[0123] PFS, DFS, y OS pueden ser medidos por medio de estándares establecidos por el Instituto Nacional del Cáncer y la Administración de Alimentos y Fármacos de EE.UU. para la aprobación de nuevos fármacos. Ver Johnson et al, (2003) J. Clin. Oncol. 21(7):1404-1411.

[0124] La "Supervivencia libre de progresión" (PFS, por su sigla en inglés) se refiere al tiempo desde la inscripción hasta la progresión de la enfermedad o la muerte. PFS es

generalmente medido usando el método Kaplan-Meier y los estándares del Criterio de Evaluación de Respuesta en Tumores Sólidos (RECIST, por su sigla en inglés) 1.1. Generalmente, la supervivencia libre de progresión se refiere a la situación donde el paciente permanece vivo, sin que el cáncer empeore.

[0125] El "Tiempo para la progresión del tumor" (TTP, por su sigla en inglés) es definido como el tiempo desde la inscripción hasta la progresión de la enfermedad. El TTP es generalmente medido usando el criterio RECIST 1.1.

[0126] Una "respuesta completa" o "remisión completa" o "CR" indica la desaparición de todos los signos de tumor o cáncer en respuesta al tratamiento. Esto no siempre significa que el cáncer ha sido curado. Por ejemplo, cualquier nódulo linfático patológico (ya sea objetivo o no objetivo) debe tener una reducción en el eje corto a <10 mm. La respuesta completa es generalmente medida usando el criterio RECIST 1.1. Eisenhauer, E.A., Eur. J. Cancer, 45:228-47 (2009).

[0127] Una "respuesta parcial" o "PR" se refiere a una disminución en el tamaño o volumen de una o más lesiones o tumores, o en la extensión del cáncer en el cuerpo, en respuesta al tratamiento. Eisenhauer, E.A., Eur. J. Cancer, 45: 228-47 (2009).

[0128] Una "enfermedad estable" se refiere a una enfermedad sin progresión o recaída. En una enfermedad estable no hay una reducción del tumor suficiente para calificar para una respuesta parcial ni un aumento del tumor suficiente para calificar como enfermedad progresiva tomando como referencia

la suma más pequeña de diámetros durante el estudio.
Eisenhauer, E.A., Eur. J. Cancer, 45: 228-47 (2009).

[0129] Una "enfermedad progresiva" o "enfermedad que ha progresado" se refiere a la aparición de una o más lesiones o tumores nuevos y/o la progresión inequívoca de las lesiones no objetivos existentes y/o al menos un aumento de un 20% en la suma de diámetros de las lesiones objetivo, tomando como referencia la menos suma en el estudio (esto incluye la suma basal si es la más pequeña en el estudio). Además del aumento relativo del 20%, la suma también debe demostrar un aumento absoluto de al menos 5 mm. (Nota: la aparición de una o más lesiones nuevas también es considerada progresión).
Eisenhauer, E.A., Eur. J. Cancer, 45: 228-47 (2009).

[0130] La "Supervivencia general" (OS) se refiere al tiempo desde la inscripción del paciente a la fecha de muerte o censura en la última fecha conocida con vida. La OS incluye una prolongación de la esperanza de vida comparado con individuos que no han recibido tratamiento o personas no tratadas o pacientes. La supervivencia general se refiere a la situación donde el paciente permanece vivo por un periodo de tiempo definido, tal como un año, cinco años, etc., por ejemplo, desde el momento de la aleatorización o tratamiento.

[0131] Los términos tales como "tratando" o "tratamiento" o "tratar" o "aliviando" o "aliviar" se refieren a las medidas terapéuticas que curan, retrasan, enlentecen los síntomas y/o la progresión de una condición o trastorno patológico diagnosticado. De esta forma, aquellos que necesitan tratamiento incluyen aquellos que ya han sido diagnosticados

o sospechosos de tener el trastorno. En algunos aspectos, un individuo es “tratado” exitosamente por cáncer, *por ejemplo*, una neoplasia maligna sólida avanzada, de acuerdo con los métodos descritos aquí, si el paciente humano muestra uno o más de los siguientes: una reducción en el número de o ausencia completa de células cancerígenas; una reducción en la carga tumoral; inhibición de o una ausencia de infiltración de células cancerígenas en órganos, incluyendo, por ejemplo, la diseminación del cáncer al tejido blando y hueso; la inhibición de o una ausencia de metástasis tumoral; inhibición o una ausencia de crecimiento tumoral; alivio de uno o más síntomas asociados con el cáncer específico; morbilidad y mortalidad reducida; mejora en la calidad de vida; reducción en la tumorigenicidad, frecuencia tumorigénica, o capacidad tumorigénica, de un tumor; reducción en el número o frecuencia de células madre cancerosas en un tumor; diferenciación de células tumorigénicas a un estado no tumorigénico; aumento de la supervivencia libre de progresión (PFS, por su sigla en inglés), supervivencia libre de enfermedad (DFS, por su sigla en inglés), o supervivencia general (OS, por su sigla en inglés), o supervivencia libre de metástasis (MFS, por su sigla en inglés), respuesta completa (CR, por su sigla en inglés), respuesta parcial (PR, por su sigla en inglés), enfermedad estable (SD, por su sigla en inglés), una disminución en la enfermedad progresiva (PD, por su sigla en inglés), un tiempo para la progresión (TTP, por su sigla en inglés) reducido, o cualquier combinación de los mismos.

[0132] Las medidas profilácticas o preventivas se refieren a medidas que previenen y/o retrasan el desarrollo de una condición o trastorno patológico objetivo. De esta forma, aquellos que necesitan de medidas profilácticas o preventivas incluyen aquellos propensos a tener el trastorno y aquellos en los que se debe prevenir el trastorno.

[0133] Como se usa en la presente divulgación y reivindicaciones, las formas singulares "un", "una", "el" y "la" incluye las formas plurales a menos que el contexto claramente indique lo contrario. En algunos aspectos, la divulgación de valores numéricos debe ser entendida como la divulgación del valor específico $\pm 10\%$. En otros aspectos, las divulgaciones de valores numéricos deben ser entendidas como divulgaciones del valor específico incluyendo una posible variación como se indica por el grado específico de precisión en combinación con las reglas de redondeo normales. En aún otros aspectos, las divulgaciones de valores numéricos deben ser entendidas como divulgaciones del valor específico sin variación posible. En algunas modalidades, las indicaciones de dos o más valores numéricos alternativos deben ser entendidos como divulgaciones de cada uno y cada uno de los rangos numéricos abarcados por las diferentes combinaciones de dos o los valores numéricos divulgados.

[0134] Se entiende que siempre que se describan aspectos en el presente documento con el lenguaje "que comprende", también se proporcionan aspectos análogos descritos en términos de "que consisten en" y/o "que consisten esencialmente en". Por ejemplo, la frase "un segundo régimen comprendiendo la

administración del uno o más antagonistas de IAPs" se refiere en algunos aspectos a un segundo régimen consistente de la administración del uno o más antagonistas de IAPs, mientras que ningún fármaco quimioterapéutico en base a platino ni radiación es administrado durante este segundo régimen.

II. Métodos de Uso

[0135] Los métodos de uso de acuerdo con la modalidad A son descritos a continuación.

[0136] El Compuesto A y sus sales farmacéuticamente aceptables son útiles en una variedad de aplicaciones incluyendo, pero no limitándose a, métodos de tratamiento terapéutico, tales como el tratamiento de pacientes humanos con carcinoma de célula escamosa localmente avanzado. Aquí se proporcionan los métodos para el tratamiento de pacientes humanos con carcinoma de célula escamosa localmente avanzado comprendiendo administrar diariamente al paciente que lo necesita, el Compuesto A, o sales farmacéuticamente aceptables del mismo, en una cantidad correspondiente a alrededor de 100 mg a alrededor de 500 mg del Compuesto A como su base libre, donde el paciente que lo necesita tiene un historial de tabaquismo positivo y/o es un gran consumidor de alcohol.

[0137] En algunos aspectos, al paciente humano se le administran alrededor de 100 mg a alrededor de 450 mg, alrededor de 100 mg a alrededor de 400 mg, alrededor de 100 mg a alrededor de 350 mg, alrededor de 150 mg a alrededor de 300 mg, o alrededor de 200 mg a alrededor de 250 mg del Compuesto A, o sal farmacéuticamente aceptable, en base a su

base libre. En algunos aspectos, al paciente humano se le administran alrededor de 100 mg, alrededor de 150 mg, alrededor de 200 mg, alrededor de 250 mg, alrededor de 300 mg, alrededor de 400 mg, alrededor de 450 mg, o alrededor de 500 mg del Compuesto A, o sal farmacéuticamente aceptable, en base a su base libre. En algunos aspectos, al paciente humano se le administran alrededor de 200 mg del Compuesto A, o sal farmacéuticamente aceptable, en base a su base libre.

[0138] En algunos aspectos, al paciente humano también se le administra un fármaco quimioterapéutico en base a platino. En algunos aspectos, el medicamento quimioterapéutico en base a platino es administrado por vía intravenosa. En algunos aspectos, el medicamento quimioterapéutico en base a platino es uno o más seleccionado del grupo consistente de cisplatino, carboplatino, oxaliplatino, y nedaplatino.

[0139] En algunos aspectos, el medicamento quimioterapéutico en base a platino es cisplatino. En algunos aspectos, el cisplatino es administrado en una dosis entre alrededor de 10 mg/m² semanalmente y 150 mg/m² semanalmente. En algunos aspectos, el cisplatino es administrado en una dosis entre alrededor de 20 mg/m² semanalmente y 125 mg/m² semanalmente. En algunos aspectos, el cisplatino es administrado en una dosis entre alrededor de 30 mg/m² semanalmente y 100 mg/m² semanalmente. En algunos aspectos, el cisplatino es administrado en una dosis entre alrededor de 40 mg/m² semanalmente y alrededor de 100 mg/m² semanalmente. En algunos aspectos, el cisplatino es administrado en una dosis entre alrededor de 50 mg/m² semanalmente y 100 mg/m² semanalmente.

En algunos aspectos, el cisplatino es administrado en una dosis entre alrededor de 60 mg/m² semanalmente y 100 mg/m² semanalmente. En algunos aspectos, el cisplatino es administrado en una dosis entre alrededor de 70 mg/m² semanalmente y 100 mg/m² semanalmente. En algunos aspectos, el cisplatino es administrado en una dosis de alrededor de 10 mg/m², 20 mg/m², 30 mg/m², 40 mg/m², 50 mg/m², 60 mg/m², 70 mg/m², 80 mg/m², 90 mg/m², o 100 mg/m² semanalmente.

[0140] En algunos aspectos, el medicamento quimioterapéutico en base a platino es carboplatino. En algunos aspectos, el carboplatino es administrado en una dosis suficiente para que el paciente humano exhiba un área bajo la curva de alrededor de 1,0 a alrededor de 5,5 mg*min/mL. En algunos aspectos, el medicamento quimioterapéutico en base a platino es carboplatino. En algunos aspectos, el carboplatino es administrado en una dosis suficiente para que el paciente humano exhiba un área bajo la curva de alrededor de 1,0 a alrededor de 5,0 mg*min/mL. En algunos aspectos, el medicamento quimioterapéutico en base a platino es carboplatino. En algunos aspectos, el carboplatino es administrado en una dosis suficiente para que el paciente humano exhiba un área bajo la curva de alrededor de 1,0 a alrededor de 4,5 mg*min/mL. En algunos aspectos, el medicamento quimioterapéutico en base a platino es carboplatino. En algunos aspectos, el carboplatino es administrado en una dosis suficiente para que el paciente humano exhiba un área bajo la curva de alrededor de 1,0 a alrededor de 4,0 mg*min/mL. En algunos aspectos, el

medicamento quimioterapéutico en base a platino es carboplatino. En algunos aspectos, el carboplatino es administrado en una dosis suficiente para que el paciente humano exhiba un área bajo la curva de alrededor de 1,0 a alrededor de 3,5 mg*min/mL. En algunos aspectos, el medicamento quimioterapéutico en base a platino es carboplatino. En algunos aspectos, el carboplatino es administrado en una dosis suficiente para que el paciente humano exhiba un área bajo la curva de alrededor de 1,0 a alrededor de 3,0 mg*min/mL. En algunos aspectos, el medicamento quimioterapéutico en base a platino es carboplatino. En algunos aspectos, el carboplatino es administrado en una dosis suficiente para que el paciente humano exhiba un área bajo la curva de alrededor de 1,0 a alrededor de 2,5 mg*min/mL. En algunos aspectos, el medicamento quimioterapéutico en base a platino es carboplatino. En algunos aspectos, el carboplatino es administrado en una dosis suficiente para que el paciente humano exhiba un área bajo la curva de alrededor de 1,0 a alrededor de 2,0 mg*min/mL. En algunos aspectos, el carboplatino es administrado en una dosis suficiente para que el paciente humano exhiba un área bajo la curva de alrededor de 1,5 a alrededor de 2,0 mg*min/mL semanalmente.

[0141] En algunos aspectos, el carboplatino es administrado en una dosis suficiente para que el paciente humano exhiba un área bajo la curva de alrededor de 3,0 a alrededor de 5,5 cada tres semanas. En algunos aspectos, el carboplatino es administrado en una dosis suficiente para que el paciente

humano exhiba un área bajo la curva de alrededor de 3,5 a alrededor de 5,5 cada tres semanas. En algunos aspectos, el carboplatino es administrado en una dosis suficiente para que el paciente humano exhiba un área bajo la curva de alrededor de 4,0 a alrededor de 5,5 cada tres semanas. En algunos aspectos, el carboplatino es administrado en una dosis suficiente para que el paciente humano exhiba un área bajo la curva de alrededor de 4,5 a alrededor de 5,0 cada tres semanas.

[0142] En algunos aspectos, el tratamiento puede ser iniciado con la administración de cisplatino y ser continuado con la administración de carboplatino en reemplazo de cisplatino.

[0143] En algunos aspectos, al paciente humano también se le administra radiación. En algunos aspectos, al paciente humano se le proporciona una cantidad adecuada de radiación hasta un máximo de 100 grays. En algunos aspectos, al paciente humano se le proporciona una cantidad adecuada de radiación hasta un máximo de 85 grays. En algunos aspectos, al paciente humano se le proporciona una cantidad adecuada de radiación hasta un máximo de 72 grays.

[0144] En algunos aspectos, el Compuesto A, o sales farmacéuticamente aceptables del mismo, es administrado al paciente humano después de que el paciente ha ayunado por al menos una hora. En algunos aspectos, el paciente humano ayuna por al menos dos horas después de que el Compuesto A, o sales farmacéuticamente aceptables del mismo, es administrado al paciente humano.

[0145] En algunos aspectos, el paciente humano recibe el Compuesto A, o sales farmacéuticamente aceptables del mismo,

por los primeros 14 días consecutivos de un ciclo de 21 días. En algunos aspectos, el paciente humano recibe el medicamento quimioterapéutico en base a platino en el segundo día del ciclo de 21 días. En algunos aspectos, el paciente humano recibe el Compuesto A, o sales farmacéuticamente aceptables del mismo, por hasta tres ciclos consecutivos de 21 días. En algunos aspectos, el paciente humano recibe cisplatino en el día 2 del primer ciclo de 21 días y carboplatino en el día 2 del segundo y/o tercer ciclo de 21 días.

[0146] En algunos aspectos, el paciente humano recibe cinco fracciones de radiación cada semana por alrededor de 7 a alrededor de 9 semanas. En algunos aspectos, el paciente humano recibe el Compuesto A, o sales farmacéuticamente aceptables del mismo, por 14 días consecutivos después de la última dosis de radiación.

[0147] También se proporcionan métodos de tratamiento de paciente humanos con carcinoma de célula escamosa localmente avanzado comprendiendo administrar diariamente al paciente que lo necesita, el Compuesto A, o sales farmacéuticamente aceptables del mismo, en una cantidad correspondiente a alrededor de 100 mg a alrededor de 500 mg del Compuesto A como su base libre, donde el paciente que lo necesita tiene un historial de tabaquismo positivo y/o es un gran consumidor de alcohol, donde el método comprende:

- (c) un primer régimen comprendiendo la administración concomitante del Compuesto A, o sales farmacéuticamente aceptables del mismo, un fármaco quimioterapéutico en base a platino, y radiación;

- (d) un segundo régimen comprendiendo la administración del Compuesto A, o sales farmacéuticamente aceptables del mismo.

[0148] En algunos aspectos, el primer régimen comprende un ciclo de 21 días en el que el Compuesto A, o sales farmacéuticamente aceptables del mismo, y el fármaco quimioterapéutico en base a platino son administrados por 14 días consecutivos seguido por siete días en los que no se administra el Compuesto A, o sales farmacéuticamente aceptables del mismo, ni el fármaco quimioterapéutico en base a platino. En algunos aspectos, el primer régimen comprende tres ciclos consecutivos de 21 días.

[0149] En algunos aspectos, el segundo régimen comprende un ciclo de 21 días en el que el Compuesto A, o sales farmacéuticamente aceptables del mismo, es administrado por 14 días consecutivos seguido por siete días en los que no se administra el Compuesto A, o sales farmacéuticamente aceptables del mismo. En algunos aspectos, el segundo régimen comprende dos ciclos consecutivos de 21 días. En algunos aspectos, no se administra un fármaco quimioterapéutico en base a platino ni radiación en el segundo régimen.

[0150] En algunos aspectos, al paciente humano se le administran alrededor de 100 mg a alrededor de 450 mg, alrededor de 100 mg a alrededor de 400 mg, alrededor de 100 mg a alrededor de 350 mg, alrededor de 150 mg a alrededor de 300 mg, o alrededor de 200 mg a alrededor de 250 mg del Compuesto A, o sal farmacéuticamente aceptable, en base a su base libre. En algunos aspectos, al paciente humano se le

administran alrededor de 100 mg, alrededor de 150 mg, alrededor de 200 mg, alrededor de 250 mg, alrededor de 300 mg, alrededor de 400 mg, alrededor de 450 mg, o alrededor de 500 mg del Compuesto A, o sal farmacéuticamente aceptable, en base a su base libre. En algunos aspectos, al paciente humano se le administran alrededor de 200 mg del Compuesto A, o sal farmacéuticamente aceptable, en base a su base libre.

[0151] En algunos aspectos, al paciente humano se le administra una cantidad diferente del Compuesto A, o sal farmacéuticamente aceptable, en base a su base libre, en el primer y segundo régimen. En algunos aspectos, al paciente humano se le administra una dosis mayor del Compuesto A, o sal farmacéuticamente aceptable, en el primer régimen que en el segundo régimen. En algunos aspectos, al paciente humano se le administra una dosis mayor del Compuesto A, o sal farmacéuticamente aceptable en el segundo régimen que en el primer régimen. En algunos aspectos, al paciente humano se le administra la misma dosis del Compuesto A, o sal farmacéuticamente aceptable, tanto en el primer como en el segundo régimen. En algunos aspectos, al paciente humano se le administran alrededor de 200 mg del Compuesto A, o sal farmacéuticamente aceptable, en base a su base libre, tanto en el primer como en el segundo régimen.

[0152] En algunos aspectos, el medicamento quimioterapéutico en base a platino es administrado de forma intravenosa. En algunos aspectos, el medicamento quimioterapéutico en base a platino es uno o más seleccionado del grupo consistente de cisplatino, carboplatino, oxaliplatino, y nedaplatino.

[0153] En algunos aspectos, el medicamento quimioterapéutico en base a platino es cisplatino. En algunos aspectos, el cisplatino es administrado en una dosis entre alrededor de 10 mg/m² semanalmente y 150 mg/m² semanalmente. En algunos aspectos, el cisplatino es administrado en una dosis entre alrededor de 20 mg/m² semanalmente y 125 mg/m² semanalmente. En algunos aspectos, el cisplatino es administrado en una dosis entre alrededor de 30 mg/m² semanalmente y 100 mg/m² semanalmente. En algunos aspectos, el cisplatino es administrado en una dosis entre alrededor de 40 mg/m² semanalmente y alrededor de 100 mg/m² semanalmente. En algunos aspectos, el cisplatino es administrado en una dosis entre alrededor de 50 mg/m² semanalmente y 100 mg/m² semanalmente. En algunos aspectos, el cisplatino es administrado en una dosis entre alrededor de 60 mg/m² semanalmente y 100 mg/m² semanalmente. En algunos aspectos, el cisplatino es administrado en una dosis entre alrededor de 70 mg/m² semanalmente y 100 mg/m² semanalmente. En algunos aspectos, el cisplatino es administrado en una dosis de alrededor de 10 mg/m², 20 mg/m², 30 mg/m², 40 mg/m², 50 mg/m², 60 mg/m², 70 mg/m², 80 mg/m², 90 mg/m², o 100 mg/m² semanalmente.

[0154] En algunos aspectos, el medicamento quimioterapéutico en base a platino es carboplatino. En algunos aspectos, el carboplatino es administrado en una dosis suficiente para que el paciente humano exhiba un área bajo la curva de alrededor de 1,0 a alrededor de 5,5 mg*min/mL. En algunos aspectos, el medicamento quimioterapéutico en base a platino es carboplatino. En algunos aspectos, el carboplatino es

administrado en una dosis suficiente para que el paciente humano exhiba un área bajo la curva de alrededor de 1,0 a alrededor de 5,0 mg*min/mL. En algunos aspectos, el medicamento quimioterapéutico en base a platino es carboplatino. En algunos aspectos, el carboplatino es administrado en una dosis suficiente para que el paciente humano exhiba un área bajo la curva de alrededor de 1,0 a alrededor de 4,5 mg*min/mL. En algunos aspectos, el medicamento quimioterapéutico en base a platino es carboplatino. En algunos aspectos, el carboplatino es administrado en una dosis suficiente para que el paciente humano exhiba un área bajo la curva de alrededor de 1,0 a alrededor de 4,0 mg*min/mL. En algunos aspectos, el medicamento quimioterapéutico en base a platino es carboplatino. En algunos aspectos, el carboplatino es administrado en una dosis suficiente para que el paciente humano exhiba un área bajo la curva de alrededor de 1,0 a alrededor de 3,5 mg*min/mL. En algunos aspectos, el medicamento quimioterapéutico en base a platino es carboplatino. En algunos aspectos, el carboplatino es administrado en una dosis suficiente para que el paciente humano exhiba un área bajo la curva de alrededor de 1,0 a alrededor de 3,0 mg*min/mL. En algunos aspectos, el medicamento quimioterapéutico en base a platino es carboplatino. En algunos aspectos, el carboplatino es administrado en una dosis suficiente para que el paciente humano exhiba un área bajo la curva de alrededor de 1,0 a alrededor de 2,5 mg*min/mL. En algunos aspectos, el

medicamento quimioterapéutico en base a platino es carboplatino. En algunos aspectos, el carboplatino es administrado en una dosis suficiente para que el paciente humano exhiba un área bajo la curva de alrededor de 1,0 a alrededor de 2,0 mg*min/mL. En algunos aspectos, el carboplatino es administrado en una dosis suficiente para que el paciente humano exhiba un área bajo la curva de alrededor de 1,5 a alrededor de 2,0 mg*min/mL semanalmente.

[0155] En algunos aspectos, el carboplatino es administrado en una dosis suficiente para que el paciente humano exhiba un área bajo la curva de alrededor de 3,0 a alrededor de 5,5 cada tres semanas. En algunos aspectos, el carboplatino es administrado en una dosis suficiente para que el paciente humano exhiba un área bajo la curva de alrededor de 3,5 a alrededor de 5,5 cada tres semanas. En algunos aspectos, el carboplatino es administrado en una dosis suficiente para que el paciente humano exhiba un área bajo la curva de alrededor de 4,0 a alrededor de 5,5 cada tres semanas. En algunos aspectos, el carboplatino es administrado en una dosis suficiente para que el paciente humano exhiba un área bajo la curva de alrededor de 4,5 a alrededor de 5,0 cada tres semanas.

[0156] En algunos aspectos, el tratamiento puede ser iniciado con la administración de cisplatino y ser continuado con la administración de carboplatino en reemplazo de cisplatino.

[0157] En algunos aspectos, al paciente humano también se le administra radiación. En algunos aspectos, al paciente humano se le proporciona una cantidad adecuada de radiación hasta un máximo de 100 grays. En algunos aspectos, al paciente humano

se le proporciona una cantidad adecuada de radiación hasta un máximo de 85 grays. En algunos aspectos, al paciente humano se le proporciona una cantidad adecuada de radiación hasta un máximo de 72 grays.

[0158] En algunos aspectos, el Compuesto A, o sales farmacéuticamente aceptables del mismo, es administrado al paciente humano en el primer régimen después de que el paciente ha ayunado por al menos una hora. En algunos aspectos, el paciente humano ayuna por al menos dos horas después de que el Compuesto A, o sales farmacéuticamente aceptables del mismo, es administrado al paciente humano en el primer régimen.

[0159] En algunos aspectos, el Compuesto A, o sales farmacéuticamente aceptables del mismo, es administrado al paciente humano en el segundo régimen después de que el paciente ha ayunado por al menos una hora. En algunos aspectos, el paciente humano ayuna por al menos dos horas después de que el Compuesto A, o sales farmacéuticamente aceptables del mismo, es administrado al paciente humano en el segundo régimen.

[0160] Los métodos de uso de acuerdo con la modalidad B se describen a continuación.

[0161] Se proporcionan aquí métodos para el tratamiento de pacientes humanos con carcinoma de célula escamosa localmente avanzado comprendiendo administrar al paciente humano, que lo necesita, uno o más antagonistas de los inhibidores de las proteínas de la apoptosis ("IAP", por su sigla en inglés), donde los métodos comprenden:

- (a) un primer régimen comprendiendo la administración concomitante del uno o más antagonista de IAPs, un fármaco quimioterapéutico en base a platino, y radiación; y
- (b) un segundo régimen comprendiendo la administración del uno o más antagonista de IAPs.

En algunos aspectos, el primer régimen comprende al menos un ciclo de 21 días en el que el uno o más antagonistas de IAPs es administrado por 14 días consecutivos seguido por siete días en los que no se administra antagonistas de IAP. En algunos aspectos, el primer régimen comprende tres ciclos consecutivos de 21 días.

[0162] En algunos aspectos, el medicamento quimioterapéutico en base a platino del primer régimen es administrado en el segundo día de cada ciclo de 21 días.

[0163] En algunos aspectos, el segundo régimen comprende al menos un ciclo de 21 días en el que al menos un antagonista de IAP es administrado por 14 días consecutivos seguido por siete días en los que no se administra antagonista de IAP. En algunos aspectos, el segundo régimen comprende dos ciclos consecutivos de 21 días. En algunos aspectos, el segundo régimen comprende tres ciclos consecutivos de 21 días. En algunos aspectos, no se administra ningún fármaco quimioterapéutico en base a platino ni radiación en el segundo régimen.

[0164] También se proporcionan aquí métodos para el tratamiento de pacientes humanos con carcinoma de célula escamosa localmente avanzado comprendiendo administrar al

paciente humano, que lo necesita, uno o más antagonistas de IAPs, donde los métodos comprenden:

- (a) un primer régimen comprendiendo un ciclo de 21 días que comprende administrar uno o más antagonistas de IAPs en los Días 1-14 del ciclo, un fármaco quimioterapéutico en base a platino en el día 2 del ciclo, y radiación en los días 1-5, 8-12, y 15-19 del ciclo; y
- (b) un segundo régimen comprendiendo un ciclo de 21 días que comprende administrar uno o más antagonistas de IAPs en los Días 1-14 del ciclo.

En algunos aspectos, el primer régimen comprende tres ciclos consecutivos de 21 días. En algunos aspectos, el segundo régimen comprende tres ciclos consecutivos de 21 días.

[0165] En algunos aspectos, no se administra ningún fármaco quimioterapéutico en base a platino ni radiación en el segundo régimen.

[0166] En algunos aspectos de los métodos, el paciente humano tiene un historial de tabaquismo positivo y/o es un gran consumidor de alcohol. En algunos aspectos, el paciente humano tiene un historial de tabaquismo positivo. En algunos aspectos, el paciente humano es un gran consumidor de alcohol. En algunos pacientes, el paciente humano tiene OPC HPV-Negativo.

[0167] En algunos aspectos, el uno o más antagonista de IAPs es seleccionado del grupo consistente de birinapant, o sales farmacéuticamente aceptables del mismo, AZD5582, o sales farmacéuticamente aceptables del mismo, APG-1387, o sales

farmacéuticamente aceptables del mismo, ASTX660, o sales farmacéuticamente aceptables del mismo, SBP-0636457, JP1201, o sales farmacéuticamente aceptables del mismo, o combinaciones de los mismos. En algunos aspectos, al menos un antagonista de IAP es el Compuesto A, o sales farmacéuticamente aceptables del mismo. En algunos aspectos, al paciente humano se le administra un primer antagonista de IAP que es el Compuesto A, o sales farmacéuticamente aceptables del mismo, y un segundo antagonista de IAP seleccionado del grupo consistente de birinapant, o sales farmacéuticamente aceptables del mismo, AZD5582, o sales farmacéuticamente aceptables del mismo, y APG-1387, o sales farmacéuticamente aceptables del mismo, y combinaciones de los mismos. En algunos aspectos, al paciente humano se le administra un tercer antagonista de IAP seleccionado del grupo consistente de ASTX660, o sales farmacéuticamente aceptables del mismo, SBP-0636457, JP1201, o sales farmacéuticamente aceptables del mismo, y combinaciones de los mismos. El uno o más antagonista de IAPs puede ser administrado de forma simultánea o en diferentes momentos durante el día o durante el régimen de tratamiento.

[0168] En algunos aspectos, al paciente humano se le administra al menos un antagonista de IAP que es el Compuesto A, o sales farmacéuticamente aceptables del mismo. En algunos aspectos, al paciente humano se le administran diariamente alrededor de 100 mg a alrededor de 500 mg del Compuesto A, o sales farmacéuticamente aceptables del mismo, en base a su base libre. En algunos aspectos, al paciente humano se le

administran diariamente alrededor de 100 mg a alrededor de 450 mg, alrededor de 100 mg a alrededor de 400 mg, alrededor de 100 mg a alrededor de 350 mg, alrededor de 150 mg a alrededor de 300 mg, o alrededor de 200 mg a alrededor de 250 mg del Compuesto A, o sal farmacéuticamente aceptable, en base a su base libre. En algunos aspectos, al paciente humano se le administran diariamente alrededor de 100 mg, alrededor de 125 mg, alrededor de 150 mg, alrededor de 175 mg, alrededor de 200 mg, alrededor de 225 mg, alrededor de 250 mg, alrededor de 275 mg, alrededor de 300 mg, alrededor de 325 mg, alrededor de 350 mg, alrededor de 375 mg, alrededor de 400 mg, alrededor de 425 mg, alrededor de 450 mg, alrededor de 475 mg, o alrededor de 500 mg del Compuesto A, o sal farmacéuticamente aceptable, en base a su base libre. En algunos aspectos, al paciente humano se le administran diariamente alrededor de 100 mg del Compuesto A, o sal farmacéuticamente aceptable, en base a su base libre. En algunos aspectos, al paciente humano se le administran diariamente alrededor de 150 mg del Compuesto A, o sal farmacéuticamente aceptable, en base a su base libre. En algunos aspectos, al paciente humano se le administran diariamente alrededor de 200 mg del Compuesto A, o sal farmacéuticamente aceptable, en base a su base libre.

[0169] En algunos aspectos, al paciente humano también se le administra un fármaco quimioterapéutico en base a platino. En algunos aspectos, el medicamento quimioterapéutico en base a platino es administrado por vía intravenosa. En algunos aspectos, el medicamento quimioterapéutico en base a platino

es uno o más seleccionado del grupo consistente de cisplatino, carboplatino, oxaliplatino, y nedaplatino.

[0170] En algunos aspectos, el medicamento quimioterapéutico en base a platino es cisplatino. En algunos aspectos, el cisplatino es administrado en una dosis entre alrededor de 10 mg/m² semanalmente y alrededor de 150 mg/m² semanalmente. En algunos aspectos, el cisplatino es administrado en una dosis entre alrededor de 20 mg/m² semanalmente y alrededor de 125 mg/m² semanalmente. En algunos aspectos, el cisplatino es administrado en una dosis entre alrededor de 30 mg/m² semanalmente y alrededor de 100 mg/m² semanalmente. En algunos aspectos, el cisplatino es administrado en una dosis entre alrededor de 40 mg/m² semanalmente y alrededor de 100 mg/m² semanalmente. En algunos aspectos, el cisplatino es administrado en una dosis entre alrededor de 50 mg/m² semanalmente y alrededor de 100 mg/m² semanalmente. En algunos aspectos, el cisplatino es administrado en una dosis entre alrededor de 60 mg/m² semanalmente y alrededor de 100 mg/m² semanalmente. En algunos aspectos, el cisplatino es administrado en una dosis entre alrededor de 70 mg/m² semanalmente y alrededor de 100 mg/m² semanalmente. En algunos aspectos, el cisplatino es administrado en una dosis de alrededor de 10 mg/m², alrededor de 20 mg/m², alrededor de 30 mg/m², alrededor de 40 mg/m², alrededor de 50 mg/m², alrededor de 60 mg/m², alrededor de 70 mg/m², alrededor de 80 mg/m², alrededor de 90 mg/m², o alrededor de 100 mg/m² semanalmente. En algunos aspectos, el cisplatino es administrado en una dosis de alrededor de 100 mg/m².

[0171] En algunos aspectos, el cisplatino es administrado por medio de infusión intravenosa lenta. En algunos aspectos, el cisplatino es administrado por medio de infusión intravenosa lenta por al menos 45 minutos, al menos 60 minutos, al menos 90 minutos, o al menos 120 minutos.

[0172] En algunos aspectos, el cisplatino es administrado en una dosis de alrededor de 100 mg/m² por medio de infusión intravenosa lenta por al menos 90 minutos.

[0173] En algunos aspectos, el medicamento quimioterapéutico en base a platino es carboplatino. En algunos aspectos, el carboplatino es administrado en una dosis suficiente para que el paciente humano exhiba un área bajo la curva de alrededor de 1,0 a alrededor de 5,5 mg*min/mL. En algunos aspectos, el carboplatino es administrado en una dosis suficiente para que el paciente humano exhiba un área bajo la curva de alrededor de 1,0 a alrededor de 5,0 mg*min/mL. En algunos aspectos, el carboplatino es administrado en una dosis suficiente para que el paciente humano exhiba un área bajo la curva de alrededor de 1,0 a alrededor de 4,5 mg*min/mL. En algunos aspectos, el carboplatino es administrado en una dosis suficiente para que el paciente humano exhiba un área bajo la curva de alrededor de 1,0 a alrededor de 4,0 mg*min/mL. En algunos aspectos, el carboplatino es administrado en una dosis suficiente para que el paciente humano exhiba un área bajo la curva de alrededor de 1,0 a alrededor de 3,5 mg*min/mL. En algunos aspectos, el carboplatino es administrado en una dosis suficiente para que el paciente humano exhiba un área bajo la curva de alrededor de 1,0 a alrededor de 3,0 mg*min/mL. En algunos aspectos, el

carboplatino es administrado en una dosis suficiente para que el paciente humano exhiba un área bajo la curva de alrededor de 1,0 a alrededor de 2,5 mg*min/mL. En algunos aspectos, el carboplatino es administrado en una dosis suficiente para que el paciente humano exhiba un área bajo la curva de alrededor de 1,0 a alrededor de 2,0 mg*min/mL. En algunos aspectos, el carboplatino es administrado en una dosis suficiente para que el paciente humano exhiba un área bajo la curva de alrededor de 1,5 a alrededor de 2,0 mg*min/mL semanalmente.

[0174] En algunos aspectos, el carboplatino es administrado en una dosis suficiente para que el paciente humano exhiba un área bajo la curva de alrededor de 3,0 a alrededor de 5,5 cada tres semanas. En algunos aspectos, el carboplatino es administrado en una dosis suficiente para que el paciente humano exhiba un área bajo la curva de alrededor de 3,5 a alrededor de 5,5 cada tres semanas. En algunos aspectos, el carboplatino es administrado en una dosis suficiente para que el paciente humano exhiba un área bajo la curva de alrededor de 4,0 a alrededor de 5,5 cada tres semanas. En algunos aspectos, el carboplatino es administrado en una dosis suficiente para que el paciente humano exhiba un área bajo la curva de alrededor de 4,5 a alrededor de 5,0 cada tres semanas.

[0175] En algunos aspectos, el tratamiento puede ser iniciado con la administración de cisplatino y ser continuado con la administración de carboplatino en reemplazo de cisplatino.

[0176] En algunos aspectos, al paciente humano también se le administra radiación. En algunos aspectos, al paciente humano se le proporciona una cantidad adecuada de radiación hasta un

máximo de 70 grays. En algunos aspectos, al paciente humano se le proporciona una cantidad adecuada de radiación hasta un máximo de 50 grays.

[0177] En algunos aspectos, la radiación es administrada por cinco de siete días de cada una de las tres semanas en un ciclo de 21 días. En algunos aspectos, la radiación es administrada por cinco de siete días en una semana por un total de siete a nueve semanas consecutivas. En algunos aspectos, la radiación es administrada por cinco de siete días en una semana por siete semanas consecutivas. En algunos aspectos, la radiación es administrada por cinco de siete días en una semana por ocho semanas consecutivas. En algunos aspectos, la radiación es administrada por cinco de siete días en una semana por nueve semanas consecutivas.

[0178] En algunos aspectos, la radiación es administrada en los primeros cinco días consecutivos de cada una de las tres semanas en un ciclo de 21 días. En algunos aspectos, la radiación es administrada en los primeros cinco días consecutivos por siete a nueve semanas consecutivas. En algunos aspectos, la radiación es administrada en los primeros cinco días consecutivos por siete semanas consecutivas. En algunos aspectos, la radiación es administrada en los primeros cinco días consecutivos por ocho semanas consecutivas. En algunos aspectos, la radiación es administrada en los primeros cinco días consecutivos por nueve semanas consecutivas.

[0179] En algunos aspectos, la radiación debe ser entregada por siete semanas de la siguiente forma:

- a. Al volumen bruto del tumor ("GTV", por su sigla en inglés) y volumen del blanco clínico de alto riesgo: 5 fracciones por semana (5/7 días), 1 fracción por día, 2,0 grays/fracción, hasta un total de 70 grays;
- b. Como irradiación electiva (bajo riesgo) en áreas locoregionales: 5 fracciones por semana (5/7 días), 1 fracción por día, 1,6 grays/fracción por día hasta 56 grays.

[0180] En algunos aspectos, la radiación es radioterapia de intensidad modulada ("IMRT", por su sigla en inglés).

[0181] En algunos aspectos, al menos un antagonista de IAP (por ejemplo, el Compuesto A, o sales farmacéuticamente aceptables del mismo), es administrado al paciente humano después de que el paciente humano ha ayunado por al menos dos horas. En algunos aspectos, el paciente humano ayuna por al menos una hora después de que al menos un antagonista de IAP (por ejemplo, el Compuesto A, o sales farmacéuticamente aceptables del mismo), es administrado al paciente humano.

[0182] En algunos aspectos, el paciente humano recibe al menos un antagonista de IAP (por ejemplo, el Compuesto A, o sales farmacéuticamente aceptables del mismo), por los primeros 14 días consecutivos de un ciclo de 21 días. En algunos aspectos, el paciente humano recibe el medicamento quimioterapéutico en base a platino en el segundo día del ciclo de 21 días. En algunos aspectos, el paciente humano recibe al menos un antagonista de IAP (por ejemplo, el Compuesto A, o sales farmacéuticamente aceptables del mismo), por hasta tres ciclos consecutivos de 21 días. En algunos aspectos, el paciente humano recibe cisplatino en el día 2

del primer ciclo de 21 días y carboplatino en el día 2 del segundo y/o tercer ciclo de 21 días.

[0183] En algunos aspectos, el paciente humano recibe cinco fracciones de radiación cada semana por 7 a 9 semanas. En algunos aspectos, el paciente humano recibe al menos un antagonista de IAP (por ejemplo, el Compuesto A, o sales farmacéuticamente aceptables del mismo), por 14 días consecutivos después de la última dosis de radiación.

[0184] También se proporcionan métodos de tratamiento de pacientes humanos con carcinoma de célula escamosa localmente avanzado comprendiendo administrar al paciente humano, que lo necesita, uno o más antagonistas de IAPs (por ejemplo, el Compuesto A, o sales farmacéuticamente aceptables del mismo), donde el paciente humano que lo necesita tiene un historial de tabaquismo positivo y/o es un gran consumidor de alcohol, donde los métodos comprenden:

- (e) un primer régimen comprendiendo la administración concomitante de uno o más antagonistas de IAPs (por ejemplo, el Compuesto A, o sales farmacéuticamente aceptables del mismo), un fármaco quimioterapéutico en base a platino, y radiación;
- (f) un segundo régimen comprendiendo la administración del uno o más antagonista de IAPs (por ejemplo, el Compuesto A, o sales farmacéuticamente aceptables del mismo).

[0185] En algunos aspectos, el primer régimen comprende al menos un ciclo de 21 días en los que al menos un antagonista de IAP (por ejemplo, el Compuesto A, o sales farmacéuticamente

aceptables del mismo), y fármaco quimioterapéutico en base a platino son administrados por 14 días consecutivos seguido por siete días en los que no se administra antagonista de IAP ni fármaco quimioterapéutico en base a platino. En algunos aspectos, el primer régimen comprende tres ciclos consecutivos de 21 días.

[0186] En algunos aspectos, el segundo régimen comprende al menos un ciclo de 21 días en los que al menos un antagonista de IAP es administrado por 14 días consecutivos seguido por siete días en los que no se administra antagonista de IAP. En algunos aspectos, el segundo régimen comprende dos ciclos consecutivos de 21 días. En algunos aspectos, ningún fármaco quimioterapéutico en base a platino o radiación es administrado en el segundo régimen.

[0187] En algunos aspectos, el uno o más antagonista de IAPs es seleccionado del grupo consistente de birinapant, o sales farmacéuticamente aceptables del mismo, AZD5582, o sales farmacéuticamente aceptables del mismo, APG-1387, o sales farmacéuticamente aceptables del mismo, ASTX660, o sales farmacéuticamente aceptables del mismo, SBP-0636457, JP1201, o sales farmacéuticamente aceptables del mismo, o combinaciones de los mismos. En algunos aspectos, al menos un antagonista de IAP es el Compuesto A, o sales farmacéuticamente aceptables del mismo. En algunos aspectos, al paciente humano se le administra un primer antagonista de IAP que es el Compuesto A, o sales farmacéuticamente aceptables del mismo, y un segundo antagonista de IAP seleccionada del grupo consistente de birinapant, o sales

farmacéuticamente aceptables del mismo, AZD5582, o sales farmacéuticamente aceptables del mismo, y APG-1387, o sales farmacéuticamente aceptables del mismo, y combinaciones de los mismos. En algunos aspectos, al paciente humano se le administra un tercer antagonista de IAP seleccionada del grupo consistente de ASTX660, o sales farmacéuticamente aceptables del mismo, SBP-0636457, JP1201, o sales farmacéuticamente aceptables del mismo, y combinaciones de los mismos. El uno o más antagonista de IAPs puede ser administrado de forma simultánea o en diferentes momentos durante el día o durante el régimen de tratamiento.

[0188] En algunos aspectos, al paciente humano se le administra al menos un antagonista de IAP que es el Compuesto A, o sales farmacéuticamente aceptables del mismo. En algunos aspectos, al paciente humano se le administran alrededor de 100 mg a alrededor de 500 mg del Compuesto A, o sales farmacéuticamente aceptables del mismo, en base a su base libre diariamente. En algunos aspectos, al paciente humano se le administran alrededor de 100 mg a alrededor de 450 mg, alrededor de 100 mg a alrededor de 400 mg, alrededor de 100 mg a alrededor de 350 mg, alrededor de 150 mg a alrededor de 300 mg, o alrededor de 200 mg a alrededor de 250 mg del Compuesto A, o sal farmacéuticamente aceptable, en base a su base libre. En algunos aspectos, al paciente humano se le administran alrededor de 100 mg, alrededor de 125 mg, alrededor de 150 mg, alrededor de 1750 mg, alrededor de 200 mg, alrededor de 225 mg, alrededor de 250 mg, alrededor de 275 mg, alrededor de 300 mg, 325 mg, alrededor de 350 mg,

alrededor de 375 mg, alrededor de 400 mg, alrededor de 425 mg, alrededor de 450 mg, alrededor de 475 mg, o alrededor de 500 mg del Compuesto A, o sal farmacéuticamente aceptable, en base a su base libre diariamente. En algunos aspectos, al paciente humano se le administran alrededor de 100 mg del Compuesto A, o sal farmacéuticamente aceptable, en base a su base libre diariamente. En algunos aspectos, al paciente humano se le administran diariamente alrededor de 150 mg del Compuesto A, o sal farmacéuticamente aceptable, en base a su base libre. En algunos aspectos, al paciente humano se le administran diariamente alrededor de 200 mg del Compuesto A, o sal farmacéuticamente aceptable, en base a su base libre.

[0189] En algunos aspectos, al paciente humano se le administra una cantidad diferente de al menos un antagonista de IAP (por ejemplo, el Compuesto A, o sal farmacéuticamente aceptable), en base a su base libre, en el primer y segundo régimen. En algunos aspectos, al paciente humano se le administra una dosis mayor de al menos un antagonista de IAP (por ejemplo, el Compuesto A, o sal farmacéuticamente aceptable), en el primer régimen que en el segundo régimen. En algunos aspectos, al paciente humano se le administra una dosis mayor de al menos un antagonista de IAP (por ejemplo, el Compuesto A, o sal farmacéuticamente aceptable), en el segundo régimen que en el primer régimen. En algunos aspectos, al paciente humano se le administra diariamente la misma dosis de al menos un antagonista de IAP (por ejemplo, el Compuesto A, o sal farmacéuticamente aceptable), tanto en el primer como en el segundo régimen. En algunos aspectos, al paciente humano

se le administran diariamente alrededor de 100 mg del Compuesto A, o sal farmacéuticamente aceptable, en base a su base libre, tanto en el primer como en el segundo régimen. En algunos aspectos, al paciente humano se le administran diariamente alrededor de 150 mg del Compuesto A, o sal farmacéuticamente aceptable, en base a su base libre, tanto en el primer como en el segundo régimen. En algunos aspectos, al paciente humano se le administran diariamente alrededor de 200 mg del Compuesto A, o sal farmacéuticamente aceptable, en base a su base libre, tanto en el primer como en el segundo régimen.

[0190] En algunos aspectos, el medicamento quimioterapéutico en base a platino es administrado de forma intravenosa. En algunos aspectos, el medicamento quimioterapéutico en base a platino es uno o más seleccionado del grupo consistente de cisplatino, carboplatino, oxaliplatino, y nedaplatino.

[0191] En algunos aspectos, el medicamento quimioterapéutico en base a platino es cisplatino. En algunos aspectos, el cisplatino es administrado en una dosis entre alrededor de 10 mg/m² semanalmente y alrededor de 150 mg/m² semanalmente. En algunos aspectos, el cisplatino es administrado en una dosis entre alrededor de 20 mg/m² semanalmente y alrededor de 125 mg/m² semanalmente. En algunos aspectos, el cisplatino es administrado en una dosis entre alrededor de 30 mg/m² semanalmente y alrededor de 100 mg/m² semanalmente. En algunos aspectos, el cisplatino es administrado en una dosis entre alrededor de 40 mg/m² semanalmente y alrededor de 100 mg/m² semanalmente. En algunos aspectos, el cisplatino es

administrado en una dosis entre alrededor de 50 mg/m² semanalmente y alrededor de 100 mg/m² semanalmente. En algunos aspectos, el cisplatino es administrado en una dosis entre alrededor de 60 mg/m² semanalmente y alrededor de 100 mg/m² semanalmente. En algunos aspectos, el cisplatino es administrado en una dosis entre alrededor de 70 mg/m² semanalmente y alrededor de 100 mg/m² semanalmente. En algunos aspectos, el cisplatino es administrado en una dosis de alrededor de 10 mg/m², alrededor de 20 mg/m², alrededor de 30 mg/m², alrededor de 40 mg/m², alrededor de 50 mg/m², alrededor de 60 mg/m², alrededor de 70 mg/m², alrededor de 80 mg/m², alrededor de 90 mg/m², o alrededor de 100 mg/m² semanalmente. En algunos aspectos, el cisplatino es administrado en una dosis de alrededor de 100 mg/m².

[0192] En algunos aspectos, el cisplatino es administrado por medio de infusión intravenosa lenta. En algunos aspectos, el cisplatino es administrado por medio de infusión intravenosa lenta por al menos 45 minutos, al menos 60 minutos, al menos 90 minutos, o al menos 120 minutos.

[0193] En algunos aspectos, el cisplatino es administrado en una dosis de alrededor de 100 mg/m² por medio de infusión intravenosa lenta por al menos 90 minutos.

[0194] En algunos aspectos, el medicamento quimioterapéutico en base a platino es carboplatino. En algunos aspectos, el carboplatino es administrado en una dosis suficiente para que el paciente humano exhiba un área bajo la curva de alrededor de 1,0 a alrededor de 5,5 mg*min/mL. En algunos aspectos, el carboplatino es administrado en una dosis suficiente para que

el paciente humano exhiba un área bajo la curva de alrededor de 1,0 a alrededor de 5,0 mg*min/mL. En algunos aspectos, el carboplatino es administrado en una dosis suficiente para que el paciente humano exhiba un área bajo la curva de alrededor de 1,0 a alrededor de 4,5 mg*min/mL. En algunos aspectos, el carboplatino es administrado en una dosis suficiente para que el paciente humano exhiba un área bajo la curva de alrededor de 1,0 a alrededor de 4,0 mg*min/mL. En algunos aspectos, el carboplatino es administrado en una dosis suficiente para que el paciente humano exhiba un área bajo la curva de alrededor de 1,0 a alrededor de 3,5 mg*min/mL. En algunos aspectos, el carboplatino es administrado en una dosis suficiente para que el paciente humano exhiba un área bajo la curva de alrededor de 1,0 a alrededor de 3,0 mg*min/mL. En algunos aspectos, el carboplatino es administrado en una dosis suficiente para que el paciente humano exhiba un área bajo la curva de alrededor de 1,0 a alrededor de 2,5 mg*min/mL. En algunos aspectos, el carboplatino es administrado en una dosis suficiente para que el paciente humano exhiba un área bajo la curva de alrededor de 1,0 a alrededor de 2,0 mg*min/mL. En algunos aspectos, el carboplatino es administrado en una dosis suficiente para que el paciente humano exhiba un área bajo la curva de alrededor de 1,5 a alrededor de 2,0 mg*min/mL semanalmente.

[0195] En algunos aspectos, el carboplatino es administrado en una dosis suficiente para que el paciente humano exhiba un área bajo la curva de alrededor de 3,0 a alrededor de 5,5 cada tres semanas. En algunos aspectos, el carboplatino es administrado en una dosis suficiente para que el paciente

humano exhiba un área bajo la curva de alrededor de 3,5 a alrededor de 5,5 cada tres semanas. En algunos aspectos, el carboplatino es administrado en una dosis suficiente para que el paciente humano exhiba un área bajo la curva de alrededor de 4,0 a alrededor de 5,5 cada tres semanas. En algunos aspectos, el carboplatino es administrado en una dosis suficiente para que el paciente humano exhiba un área bajo la curva de alrededor de 4,5 a alrededor de 5,0 cada tres semanas.

[0196] En algunos aspectos, el tratamiento puede ser iniciado con la administración de cisplatino y ser continuado con la administración de carboplatino en reemplazo de cisplatino.

[0197] En algunos aspectos, antes de cada administración del medicamento quimioterapéutico en base a platino del primer régimen, la depuración de creatinina del paciente humano debe estar entre $>59 \text{ mL/min/1,73 m}^2$. En algunos aspectos, antes de cada administración del medicamento quimioterapéutico en base a platino del primer régimen, el paciente humano no debe presentar ninguna neurotoxicidad u ototoxicidad de grado 2 o superior.

[0198] En algunos aspectos, al paciente humano también se le administra radiación. En algunos aspectos, al paciente humano se le proporciona una cantidad adecuada de radiación hasta un máximo de 100 grays. En algunos aspectos, al paciente humano se le proporciona una cantidad adecuada de radiación hasta un máximo de 85 grays. En algunos aspectos, al paciente humano se le proporciona una cantidad adecuada de radiación hasta un máximo de 70 grays. En algunos aspectos, al paciente humano

se le proporciona una cantidad adecuada de radiación hasta un máximo de 50 grays. En algunos aspectos, la radiación es IMRT.

[0199] En algunos aspectos, al paciente humano se le proporciona una cantidad adecuada de radiación hasta un máximo de 70 grays en el primer régimen. En algunos aspectos, al paciente humano se le proporciona una cantidad adecuada de radiación hasta un máximo de 50 grays. En algunos aspectos, la radiación es IMRT. En algunos aspectos, la radioterapia debe administrarse durante siete semanas de la siguiente manera:

- a. Al volumen bruto del tumor ("GTV"): 5 fracciones por semana (5/7 días), 1 fracción por día, 2,0 grays/fracción, hasta un total de 70 grays;
- b. Como irradiación electiva en áreas locoregionales: 5 fracciones por semana (5/7 días), 1 fracción por día, 2,0 grays/fracción hasta 50 grays.

[0200] En algunos aspectos, si la terapia de radiación se suspende por razones administrativas, la dosis total planeada puede ser administrada hasta la semana nueve del primer régimen.

[0201] En algunos aspectos, para que un paciente humano reciba radioterapia (por ejemplo, IMRT), en el día 1 del segundo y tercer ciclo del primer régimen, el paciente humano debe cumplir los siguientes criterios: ANC (Conteo absoluto de neutrófilos) $\geq 1000/\text{mm}^3$ (por microlitro), plaquetas $\geq 75000/\text{mm}^3$ (por microlitro), Hb $\geq 8,0$ g/dL, albumina $\geq 1,8$ g/dL, ALT/ AST $\leq \times 5$ ULN, Bilirrubina Total $\leq \times 2$ ULN.

[0202] En algunos aspectos, cuanto se debe administrar tanto radioterapia como quimioterapia en base a platino, el al menos un antagonista de IAP (por ejemplo, el Compuesto A o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo) puede ser administrado 30 minutos a 3 horas antes que la quimioterapia en base platino sea administrada. En algunos aspectos, cuando tanto radioterapia como quimioterapia en base a platino van a ser administradas, la quimioterapia en base a platino puede ser administrada antes de la radioterapia.

[0203] En algunos aspectos, en los días en que solo se va a administrar radioterapia, el al menos un antagonista de IAP (por ejemplo, el Compuesto A o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo) debe ser administrado antes de la radioterapia.

[0204] En algunos aspectos, el al menos un antagonista de IAP (por ejemplo, el Compuesto A o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo) debe ser tomado por el paciente humano en la mañana. En algunos aspectos, si la administración de la dosis del al menos un antagonista de IAP (por ejemplo, el Compuesto A o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo) es retrasado por una razón no relacionada con la toxicidad, el paciente humano puede tomar la dosis del antagonista de IAP (por ejemplo, el Compuesto A o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo) no más tarde de seis horas después de la hora de ingesta normal. Si el retraso excede seis horas, el paciente humano debe esperar hasta la siguiente administración programada.

[0205] En algunos aspectos, si el paciente humano vomita después de la administración de al menos un antagonista de IAP (por ejemplo, el Compuesto A o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo), no se debe readministrar ninguna dosis adicional del antagonista de IAP. En cambio, el paciente humano debe esperar hasta la siguiente administración programada.

[0206] En algunos aspectos, si el tratamiento del paciente humano es interrumpido por una razón distinta de una reacción adversa relacionada con el al menos un antagonista de IAP (por ejemplo, el Compuesto A o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo), el tratamiento se puede reanudar a la misma dosis solo si el paciente no requirió más de una interrupción del tratamiento por ciclo y la interrupción duró un máximo de tres días consecutivos.

[0207] En algunos aspectos, un paciente humano no debe perderse más de dos dosis de radioterapia (por ejemplo, IMRT) en una semana. En algunos aspectos, si se pierden dos dosis de radioterapia (por ejemplo, IMRT) en una semana, se puede agregar una segunda fracción en un día de la misma semana. En algunos aspectos, las dos fracciones de radioterapia (por ejemplo, IMRT) deben estar separadas por un mínimo de seis horas.

[0208] En algunos aspectos, al menos un antagonista de IAP (por ejemplo, el Compuesto A, o sales farmacéuticamente aceptables del mismo), es administrado al paciente humano en el primer régimen después de que el paciente humano ha ayunado por al menos dos horas. En algunos aspectos, el paciente

humano ayuna por al menos una hora después de que al menos un antagonista de IAP (por ejemplo, el Compuesto A, o sales farmacéuticamente aceptables del mismo), es administrado al paciente humano en el primer régimen.

[0209] En algunos aspectos, al menos un antagonista de IAP (por ejemplo, el Compuesto A, o sales farmacéuticamente aceptables del mismo), es administrado al paciente humano en el segundo régimen después de que el paciente humano ha ayunado por al menos dos horas. En algunos aspectos, el paciente humano ayuna por al menos una hora después de que al menos un antagonista de IAP (por ejemplo, el Compuesto A, o sales farmacéuticamente aceptables del mismo), es administrado al paciente humano en el segundo régimen.

[0210] En algunos aspectos, el uno o más antagonista de IAPs (por ejemplo, el Compuesto A, o sales farmacéuticamente aceptables del mismo), es administrado al paciente humano en combinación con un antagonista del receptor 5-HT₃, dexametasona, y/o aprepitant. En algunos aspectos, el antagonista del receptor 5-HT₃ es granisetron o palonosetron. En algunos aspectos, el antagonista del receptor 5-HT₃ no es ondansetron.

[0211] En algunos aspectos, el uno o más antagonista de IAPs (por ejemplo, el Compuesto A, o sales farmacéuticamente aceptables del mismo) no es administrado en combinación con jugo de pomelo, productos que contengan pomelo, hierba de san juan (millepertuis), o productos que contengan hierba de San juan. En algunos aspectos, se prohíbe la administración concomitante de inhibidores/inductores de P-gp con uno o más

Antagonista de IAPs (por ejemplo, el Compuesto A, o sales farmacéuticamente aceptables del mismo). En algunos aspectos, está prohibido el consumo o administración concomitante de fármacos con un bajo índice terapéutico CYP3A4 (fármacos metabolizados por CYP3A4 para los que el rango entre la concentración efectiva y tóxica es bajo) o sustratos sensibles al CYP3A4 (fármacos para los que el metabolismo de CYP3A4 es muy sensible a pequeños cambios en CY3A4 capacidades metabólicas) con uno o más antagonistas de IAP (por ejemplo, el Compuesto A, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo) está prohibido. En algunos aspectos, está prohibido el consumo con uno o más antagonistas de IAPs (por ejemplo, el Compuesto A, o sales farmacéuticamente aceptables del mismo) de amiodarona, atorvastatina, carbamazepina, claritromicina, diltiazem, dronedarona, dipiridamol, eritromicina, fidaxomicina, hidroquinidina, itraconazol, ketoconazol, lansoprazol, mirabegron, propafenona, quinina, quinidina, ranolazina, retigabina, telitromicina, ticagrelor, ulipristal, verapamilo, alfuzosina, apixaban, dapoxetina, artemeter, atazanavir, atorvastatina, avanafil, bosentan, bromocriptina, dihidrato de ergotamina, domperidona, ebastina, eletriptan, eplerenona, ergotamina, fesoterodina, halofantrina, ivabradina, lumefantrina, mizolastina, manidipina, piperaquina, quetiapina, rivaroxaban, rupatadina, sildenafil, simvastatina, solifenacina, tadalafilo, tamsulosina, tolterodina, vardenafil, o voriconazol.

- [0212]** En algunos aspectos en relación con la modalidad A, se usa un antagonista de IAP distinto del Compuesto A, como se describió anteriormente para la modalidad B.
- [0213]** En algunos aspectos en relación con la modalidad A o la modalidad B, se evita la administración concomitante de fármacos con un riesgo conocido de prolongación de QTc.
- [0214]** En algunos aspectos en relación con la modalidad A o la modalidad B, está prohibida la administración concomitante de tratamiento anti-factor de necrosis tumoral (anti-TNF) (por ejemplo como se describió en "Anti-TNF therapy: past, present and future" por Claudia Monaco, Jagdeep Nanchahal, Peter Taylor, Marc Feldmann, International Immunology, Volumen 27, Número 1, Enero 2015, páginas 55-62, [https://doi.org/10,1093/intimm/dxu102](https://doi.org/10.1093/intimm/dxu102)) con uno o más antagonistas de IAPs (por ejemplo, el Compuesto A, o sales farmacéuticamente aceptables del mismo).
- [0215]** En algunos aspectos en relación con la modalidad A o la modalidad B, la vacunación con virus vivos atenuados está prohibida durante el tratamiento con Debio 1143. En algunos aspectos, la vacunación con virus vivos atenuados está prohibida durante el primer y segundo régimen de la modalidad A o B. En algunos aspectos, la vacunación con virus vivos atenuados está prohibida dentro de los 30 días antes del primer régimen de la modalidad A o B. En algunos aspectos, la vacunación con virus vivos atenuados está prohibida dentro de los 30 días antes del primer régimen de la modalidad A o B y durante el primer régimen de la modalidad A o B. En algunos aspectos, la vacunación con virus vivos atenuados está

prohibida dentro de los 30 días antes del primer régimen de la modalidad A o B y durante el primer y segundo régimen de la modalidad A o B. En algunos aspectos, la vacunación con virus vivos atenuados está prohibida por hasta 90 días después del fin de tratamiento.

[0216] En algunos aspectos en relación con la modalidad A o la modalidad B, en particular en el primer régimen de la modalidad A o B, el cisplatino es administrado cada tres semanas. En algunos aspectos, el cisplatino es administrado en el día 2 de cada ciclo de 21 días. En algunos aspectos, el cisplatino es administrado en una dosis de alrededor de 50 mg/m² o más a alrededor de 100 mg/m² o menos en el día 2 de un ciclo de 21 días. En algunos aspectos, el cisplatino es administrado en una dosis de alrededor de 50 mg/m² en el día 2 de un ciclo de 21 días. En algunos aspectos, el cisplatino es administrado en una dosis de alrededor de 75 mg/m² en el día 2 de un ciclo de 21 días. En algunos aspectos, el cisplatino es administrado en una dosis de alrededor de 100 mg/m² en el día 2 de un ciclo de 21 días. En algunos aspectos, el cisplatino es administrado inicialmente en una dosis de alrededor de 100 mg/m² en el día 2 de al menos el primer ciclo de 21 días y una dosis reducida es administrada en el día 2 de al menos un ciclo de 21 días posterior luego de observar toxicidad relacionada con el tratamiento. En algunos de estos aspectos, la dosis es reducida a 75 mg/m² o 50 mg/m².

[0217] En algunos aspectos en relación con la modalidad A o la modalidad B, en particular en el primer régimen de la modalidad A o B, carboplatino es administrado cada tres

semanas. En algunos aspectos, el carboplatino es administrado en el día 2 de cada ciclo de 21 días. En algunos aspectos, el carboplatino es administrado en el día 2 de cada ciclo de 21 días de modo que se alcance un AUC del carboplatino de 4 a 5 mg min/mL. En algunos aspectos, el cisplatino es administrado inicialmente en el día 2 de al menos el primer ciclo de 21 días y el carboplatino es administrado en el día 2 de al menos un ciclo de 21 días posterior después de observar toxicidad relacionada con el tratamiento de cisplatino.

[0218] En algunos aspectos en relación con los métodos descritos aquí, por ejemplo, la modalidad A o la modalidad B, el cisplatino es administrado inicialmente en el día 2 de al menos el primer ciclo de 21 días, y si se observa toxicidad relacionada con el cisplatino, se reduce la dosis de cisplatino administrada en el día 2 de al menos un ciclo de 21 días posterior, y/o se administra carboplatino en el día 2 de al menos un ciclo de 21 días posterior. En algunos de estos aspectos, la dosis de cisplatino es reducida a 75 mg/m² o 50 mg/m². En algunos aspectos, carboplatino es administrada para alcanzar un AUC de 4 a 5 mg min/mL.

[0219] En algunos aspectos en relación con la modalidad A o la modalidad B, el medicamento quimioterapéutico en base a platino, por ejemplo, cisplatino o carboplatino, es administrado por medio de infusión intravenosa lenta por al menos 45 minutos, al menos 60 minutos, al menos 90 minutos, o al menos 120 minutos.

[0220] En algunos aspectos en relación con la modalidad A o la modalidad B, en particular en el primer régimen de la

modalidad A o B, el cisplatino es administrado por medio de infusión intravenosa por al menos 90 minutos. En algunos aspectos, el cisplatino es administrado cada tres semanas en el día 2 de cada ciclo de 21 días por medio de infusión intravenosa por al menos 90 minutos. En algunos aspectos, el cisplatino es administrado en una dosis de alrededor de 100 mg/m² cada tres semanas en el día 2 de cada ciclo de 21 días por medio de infusión intravenosa por al menos 90 minutos.

[0221] En algunos aspectos en relación con la modalidad A o la modalidad B, en particular en el primer régimen de la modalidad A o B, el carboplatino es administrado por medio de infusión intravenosa por al menos 90 minutos. En algunos aspectos, el carboplatino es administrado cada tres semanas en el día 2 de cada ciclo de 21 días por medio de infusión intravenosa por al menos 90 minutos. En algunos aspectos, el carboplatino es administrado a una dosis tal que se alcance un AUC de carboplatino de 4 a 5 mg min/mL cada tres semanas en el día 2 de cada ciclo de 21 días por medio de infusión intravenosa por al menos 90 minutos.

[0222] En algunos aspectos en relación con la modalidad A o la modalidad B, en particular en el primer régimen de la modalidad A o B, al paciente humano se le proporciona radiación al volumen de tumor bruto en una cantidad total de hasta un máximo de 70 grays. En algunos aspectos, la radiación al volumen tumoral bruto se proporciona en varias fracciones con 1 fracción por día de 2,0 grises por fracción. En algunos aspectos, la radiación al volumen tumoral bruto se proporciona en varias fracciones con 1 fracción por día de 2,0 grays por

fracción en 5 días/7 días hasta un total de 35 fracciones. En algunos de estos aspectos, la radiación es IMRT.

[0223] En algunos aspectos en relación con la modalidad A o la modalidad B, en particular en el primer régimen de la modalidad A o B, al paciente humano se le proporciona radiación al volumen tumoral bruto (por ejemplo, tumor primario) en una cantidad total de hasta 70 grays, y una dosis de radiación reducida (radiación electiva) de una cantidad total de hasta un máximo de 56 grays a las áreas locoregionales (sitios subclínicos de bajo riesgo, como ganglios en la periferia del tumor primario). En algunos aspectos, la radiación electiva a las áreas locoregionales es proporcionada en varias fracciones con 1 fracción por día de 1,6 grays por fracción. En algunos aspectos, la radiación electiva a las áreas locoregionales es proporcionada en varias fracciones con 1 fracción por día de 1,6 grays por fracción en 5 días/7 días hasta un total de 35 fracciones. En algunos aspectos, la radiación electiva a las áreas locoregionales es proporcionada en varias fracciones con 1 fracción por día de 1,6 grays por fracción y la radiación al volumen tumoral bruto es proporcionada en varias fracciones con 1 fracción por día de 2,0 grays por fracción. En algunos aspectos, la radiación electiva a las áreas locoregionales es proporcionada en varias fracciones con 1 fracción por día de 1,6 grays por fracción en 5 días/7 días hasta un total de 35 fracciones y la radiación electiva a las áreas locoregionales es proporcionada en varias fracciones con 1 fracción por día de 2,0 grays por fracción

en 5 días/7 días hasta un total de 35 fracciones. En algunos de estos aspectos, la radiación es IMRT.

[0224] En algunos aspectos en relación con la modalidad A o la modalidad B, en particular en el primer régimen de la modalidad A o B, la radioterapia se administra por siete semanas de la siguiente manera:

- a. Al volumen tumoral bruto ("GTV", por su sigla en inglés): 5 fracciones por semana (5/7 días), 1 fracción por día, 2,0 grays/fracción, hasta un total de 70 grays;
- b. Como irradiación electiva en áreas locoregionales: 5 fracciones por semana (5/7 días), 1 fracción por día, 1,6 grays/fracción hasta 56 grays.

[0225] En algunos aspectos en relación con la modalidad A o la modalidad B, al menos un antagonista de IAP (por ejemplo, el Compuesto A, o sales farmacéuticamente aceptables del mismo) es administrado al paciente humano después de que el paciente humano ha ayunado por al menos una hora. En algunos aspectos, el al menos un antagonista de IAP (por ejemplo, el Compuesto A, o sales farmacéuticamente aceptables del mismo) es administrado al paciente humano después de ayunar durante la noche, es decir, después de despertar y antes del desayuno. Esto es normalmente realizado temprano en la mañana, por ejemplo, entre 6 am y 9 am.

[0226] En algunos aspectos en relación con la modalidad A o la modalidad B, el paciente humano ayuna por al menos una hora después de que al menos un antagonista de IAP (por ejemplo,

el Compuesto A, o sales farmacéuticamente aceptables del mismo) es administrado al paciente humano.

[0227] En algunos aspectos en relación con la modalidad A o la modalidad B, en particular en el primer régimen de la modalidad A o B, en los días en que se va a administrar radiación y un fármaco quimioterapéutico en base a platino, el al menos un antagonista de IAP (por ejemplo, el Compuesto A o sales farmacéuticamente aceptables del mismo) es administrado entre 3 horas y 30 minutos antes del medicamento quimioterapéutico en base a platino. En algunos aspectos, en los días en que se va a administrar radiación y un fármaco quimioterapéutico en base a platino, el medicamento quimioterapéutico en base a platino es administrado antes de la radiación, por ejemplo, IMRT. En algunos aspectos, en los días en que se va a administrar radiación y un fármaco quimioterapéutico en base a platino, el al menos un antagonista de IAP, por ejemplo, el Compuesto A o sales farmacéuticamente aceptables del mismo, es administrado entre 3 horas y 30 minutos antes del medicamento quimioterapéutico en base a platino, por ejemplo, cisplatino o carboplatino, y el medicamento quimioterapéutico en base a platino es administrado antes que la radiación, por ejemplo, IMRT.

[0228] En algunos aspectos en relación con la modalidad A o la modalidad B, en particular en el primer régimen de la modalidad A o B, en los días en los que se va a administrar IMRT y cisplatino o carboplatino, el Compuesto A o sales farmacéuticamente aceptables del mismo es administrado entre 3 horas y 30 minutos antes que el cisplatino o carboplatino.

En algunos aspectos, en los días en los que se va a administrar IMRT y un fármaco quimioterapéutico en base a platino, el cisplatino o carboplatino es administrado antes que la IMRT. En algunos aspectos, en los días en los que se va a administrar IMRT y cisplatino o carboplatino, el Compuesto A o sales farmacéuticamente aceptables del mismo es administrado entre 3 horas y 30 minutos antes del cisplatino o carboplatino, y el cisplatino o carboplatino es administrado antes de la IMRT.

[0229] En algunos aspectos en relación con la modalidad A o la modalidad B, en particular en el primer régimen de la modalidad A o B, en los días en los que se va a administrar radiación sin un fármaco quimioterapéutico en base a platino, el al menos un antagonista de IAP, por ejemplo, el Compuesto A o sales farmacéuticamente aceptables del mismo, es administrado antes que la radiación, por ejemplo, IMRT.

[0230] En algunos aspectos en relación con la modalidad A o la modalidad B, en particular en el primer régimen de la modalidad A o B, en los días en que se va a administrar IMRT sin un fármaco quimioterapéutico en base a platino, el Compuesto A o sales farmacéuticamente aceptables del mismo es administrado antes que la IMRT.

[0231] En algunos aspectos en relación con la modalidad A o la modalidad B, el segundo régimen comprende tres ciclos consecutivos de 21 días.

[0232] En algunos aspectos en relación con la modalidad A o la modalidad B, al menos un antagonista de IAP (por ejemplo, el Compuesto A, o sales farmacéuticamente aceptables del mismo), es administrado al paciente humano en el primer

régimen después de que el paciente humano ha ayunado por al menos una hora. En algunos aspectos en relación con la modalidad A o la modalidad B, el paciente humano ayuna por al menos una hora después de que al menos un antagonista de IAP (por ejemplo, el Compuesto A, o sales farmacéuticamente aceptables del mismo) es administrado al paciente humano en el primer régimen. En algunos aspectos en relación con la modalidad A o la modalidad B, en el primer régimen, el paciente humano ayuna por al menos una hora antes que el Compuesto A o sales farmacéuticamente aceptables del mismo sea administrado y al menos una hora después de que el Compuesto A o sales farmacéuticamente aceptables del mismo es administrado al paciente humano.

[0233] En algunos aspectos en relación con la modalidad A o la modalidad B, al menos un antagonista de IAP (por ejemplo, el Compuesto A, o sales farmacéuticamente aceptables del mismo), es administrado al paciente humano en el segundo régimen después de que el paciente humano ha ayunado por al menos una hora. En algunos aspectos en relación con la modalidad A o la modalidad B, el paciente humano ayuna por al menos una hora después de que al menos un antagonista de IAP (por ejemplo, el Compuesto A, o sales farmacéuticamente aceptables del mismo) es administrado al paciente humano en el segundo régimen. En algunos aspectos en relación con la modalidad A o la modalidad B, en el segundo régimen, el paciente humano ayuna por al menos una hora antes de que el Compuesto A o sales farmacéuticamente aceptables del mismo sea administrado y al menos una hora después de que el

Compuesto A o sales farmacéuticamente aceptables del mismo es administrado al paciente humano.

[0234] En algunos aspectos en relación con la modalidad A o la modalidad B, las características de una o más de las reivindicaciones anexas pueden ser combinadas con una o más de las características de la presente descripción divulgadas previamente y/o a continuación. De la misma forma, cualquiera de los siguientes aspectos (a) a (q) pueden ser combinados con uno o más características de la presente descripción divulgadas previamente y/o a continuación:

- (a)** Un método para tratamiento de un paciente humano con carcinoma de célula escamosa localmente avanzado, donde le método comprende administrar al paciente el Compuesto A, o sales farmacéuticamente aceptables del mismo, cisplatino o carboplatino, e IMRT por al menos un ciclo de 21 días.
- (b)** El método del aspecto (a), donde el Compuesto A, o sales farmacéuticamente aceptables del mismo, es administrado desde el día 1 al día 14 del al menos un ciclo de 21 días en una dosis correspondiente a 100 mg por día o más, a 200 mg por día o menos del Compuesto A como su base libre.
- (c)** El método del aspecto (b), donde el Compuesto A, o sales farmacéuticamente aceptables del mismo, es administrado en una dosis correspondiente a 200 mg por día del Compuesto A como su base libre.
- (d)** El método del aspecto (b) o (c), donde el Compuesto A, o sales farmacéuticamente aceptables del mismo o es administrado inicialmente al menos una vez en una dosis

correspondiente a 200 mg por día del Compuesto A como su base libre y donde subsecuentemente el Compuesto A, o sales farmacéuticamente aceptables del mismo, es administrado al menos una vez en una dosis reducida correspondiente a 150 mg por día o 100 mg por día del Compuesto A como su base libre.

- (e) El método del aspecto (b), (c) o (d), donde el Compuesto A, o sales farmacéuticamente aceptables del mismo, es administrado después de al menos 1 hora de ayuno.
- (f) El método del aspecto (e), donde el Compuesto A, o sales farmacéuticamente aceptables del mismo, es administrado luego de al menos 1 hora de ayuno.
- (g) El método del aspecto (f), donde el cisplatino es administrado en el día 2 del al menos un ciclo de 21 días en una dosis de 50 mg/m² por día o más, a 100 mg/m² por día o menos.
- (h) El método del aspecto (g), donde el cisplatino es administrado en una dosis de 100 mg/m² por día.
- (i) El método del aspecto (g) o (h), donde el cisplatino es administrado inicialmente al menos una vez en una dosis de 100 mg/m² por día y donde subsecuentemente el cisplatino es administrado al menos una vez en una dosis reducida de 50 mg/m² por día o 75 mg/m² por día.
- (j) El método del aspecto (g), (h) o (i), donde el cisplatino es administrado por medio de infusión intravenosa por un periodo de tiempo de al menos 90 min.
- (k) El método del aspecto (j), donde se administra IMRT al volumen tumoral bruto en fracciones con 1 fracción en cada

uno de los 5 días por 7 días, es decir, en los días 1-5, 8-12, y 15-19 del ciclo de 21 días, cada fracción teniendo una radiación de 2,0 gray.

(l) El método del aspecto (k), donde la irradiación electiva es administrada a las áreas locoregionales en fracciones con 1 fracción en cada uno de los 5 días por 7 días, es decir, en los días 1-5, 8-12, y 15-19 del ciclo de 21 días, cada fracción teniendo una radiación de 1,6 gray.

(m) El método del aspecto (l), donde en los días cuando se administra el Compuesto A o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, el cisplatino o carboplatino y la IMRT, el Compuesto A o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo es administrado primero, seguido por la administración del cisplatino o carboplatino, seguido por la administración de IMRT.

(n) El método de cualquiera de los aspectos (a) a (m), donde el cisplatino es administrado al menos durante el primer ciclo y donde, si se presenta toxicidad o efectos adversos relacionados con el cisplatino, la dosis de cisplatino puede ser reducida, por ejemplo, en un 25% de la dosis anterior, o se puede cambiar el cisplatino por carboplatino. Si la toxicidad o eventos adversos relacionados con el cisplatino persisten después de la reducción de la dosis del cisplatino, la dosis de cisplatino puede ser reducida aún más o se puede cambiar el cisplatino por carboplatino.

(o) El método del aspecto (m) o (n), donde el Compuesto A, o sales farmacéuticamente aceptables del mismo,

cisplatino o carboplatino, y la IMRT son administrados por tres ciclos de 21 días de tal tratamiento combinado.

(p) El método del aspecto (o), donde, después del final de los tres ciclos de tratamiento combinado, el Compuesto A es administrado como una monoterapia sin la administración de cisplatino, carboplatino ni IMRT por al menos un ciclo de 21 días, donde el Compuesto A es administrado desde el día 1 al día 14 de el al menos un ciclo de 21 días.

(q) El método del aspecto (m), (n), (o) o (p), donde el paciente cumple uno o más de los siguientes criterios:

- (i) el paciente humano tiene un historial de tabaquismo positivo, especialmente de 10 paquetes-años o más;
- (ii) el paciente humano es un gran consumidor de alcohol consumiendo un promedio de 21 tragos por semana o más;
- (iii) el paciente humano no tiene historia de infección con el virus de inmunodeficiencia humana (HIV, por su sigla en inglés);
- (iv) el paciente humano no tiene otras infecciones tales como una infección viral y/o bacteriana y/o micótica que requiera de tratamiento sistémico;
- (v) el paciente humano no tiene enfermedades inflamatorias activas no controladas, tales como artritis reumatoidea, lupus eritematoso sistémico, síndrome de Sjögren o psoriasis extensa severa, requiriendo tratamiento con medicamentos anti factor de necrosis tumoral (TNF, por su sigla en inglés)
- (vi) el paciente humano no tiene función cardiovascular

deteriorada o enfermedades cardiovasculares clínicamente significativa;

(vii) el paciente humano no tiene enfermedad pulmonar sintomática requiriendo administración continua o intermitente de oxígeno;

(viii) el paciente humano no tiene cirrosis hepática no compensada o sintomática que muestra un puntaje de Child-Pugh de B o C;

(ix) el paciente humano padece de un carcinoma de célula escamosa localmente avanzado de la cabeza y cuello que está en Etapa III, IVA o IVB de acuerdo con la versión de etapificación TNM 7.0 (2010) u 8.0 (2018) del Comité Conjunto Estadounidense sobre el Cáncer ("AJCC", por su sigla en inglés). El sistema de etapificación TNM se basa en el tamaño del tumor (T), el grado de propagación a los ganglios linfáticos (N), y la presencia de metástasis (M);

(x) el paciente humano o el LA-SCCHN tiene una o más mutaciones del gen p53.

[0235] Por ejemplo, el tratamiento especificado bajo los ítems (a) a (o) y (q) en el párrafo previo pueden ser incorporados como un primer régimen de tratamiento en los tratamientos que incluyen un primer y segundo régimen como se describió previamente.

[0236] En algunos aspectos en relación con la modalidad A o la modalidad B, el tratamiento con un antagonista de IAP y especialmente el Compuesto A puede ser usado para sensibilizar

las células tumorales a CRT al promover la apoptosis (muerte celular programada) y fomentar la inmunidad antitumoral.

[0237] En algunos aspectos en relación con la modalidad A o la modalidad B, el tratamiento con un antagonista de IAP y especialmente el Compuesto A puede ser usado para optimizar la efectividad de la quimioradioterapia (CRT, por su sigla en inglés) cuando se administran juntos.

[0238] También se proporciona en este documento un método para tratar a un paciente humano con carcinoma de célula escamosa localmente avanzado comprendiendo administrar al paciente humano que lo necesita, un antagonista de las proteínas inhibidoras de la apoptosis ("IAP", por su sigla en inglés) (por ejemplo, el Compuesto A o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo), donde el método consiste de un régimen como se describió previamente en los primeros regímenes de cualquiera de los aspectos, ya sea de la modalidad A como de la modalidad B.

[0239] En cualquier aspecto de los métodos descritos aquí, por ejemplo, en relación con la modalidad A o la modalidad B, cuando se encuentra un evento adverso o toxicidad particular, cualquier modificación del tratamiento correspondiente a dicha toxicidad o efecto adverso y listada como una "acción" en la Tabla 4 o de forma alternativa en las tablas 5 o 6, pueden ser combinadas con cualquiera de las características de tales métodos. En cualquier aspecto de los métodos descritos aquí, por ejemplo, en relación con la modalidad A o la modalidad B, cuando se encuentran dos o más toxicidades o eventos adversos particulares, cualquier modificación de

tratamiento respectiva correspondiente a tales toxicidades o eventos adversos y listadas como "acciones" en la tabla 4 o de forma alternativa en las Tablas 5 o 6, pueden ser combinadas con cualquiera de las características de tales métodos.

III. Pacientes

[0240] Los pacientes que pueden ser tratados de acuerdo con la modalidad A son descritos a continuación.

[0241] En algunos aspectos de los métodos previos, el paciente humano tiene un historial de tabaquismo positivo. En algunos aspectos de los métodos previos, el paciente humano es un gran consumidor de alcohol.

[0242] En algunos aspectos de los métodos previos, el paciente humano no ha recibido tratamiento previamente (por ejemplo, cirugía, quimioterapia, radioterapia, inmunoterapia) del carcinoma de célula escamosa localmente avanzado. En algunos aspectos de los métodos previos, el paciente humano ha recibido tratamiento previamente (por ejemplo, cirugía, quimioterapia, radioterapia, inmunoterapia) para un cáncer distinto de carcinoma de célula escamosa localmente avanzado (por ejemplo, cáncer de mama, linfoma). En algunos aspectos de los métodos previos, el paciente humano ha recibido tratamiento quirúrgico para carcinoma de célula escamosa localmente avanzado previamente, pero no ha recibido otro tipo de tratamiento (por ejemplo, quimioterapia, radioterapia, inmunoterapia). En algunos aspectos de los métodos previos, el paciente humano ha recibido tratamiento previo (por ejemplo, cirugía, quimioterapia, radioterapia, inmunoterapia)

para carcinoma de célula escamosa localmente avanzado ubicado en un lugar distinto de la cabeza o cuello.

[0243] En algunos aspectos de los métodos previos, el carcinoma de célula escamosa localmente avanzado es inoperable. En algunos aspectos de los métodos previos, el carcinoma de célula escamosa localmente avanzado está en Etapa III, Etapa IVA, o Etapa IVB de acuerdo con el sistema de etapificación del Comité Conjunto Estadounidense sobre el Cáncer de 1998

[0244] En algunos aspectos de los métodos previos, el paciente tiene un carcinoma de célula escamosa localmente avanzado de la región de la cabeza y cuello. En algunos aspectos de los métodos previos, el carcinoma de célula escamosa localmente avanzado de la región de la cabeza y cuello es inoperable. En algunos aspectos de los métodos previos, el carcinoma de célula escamosa localmente avanzado de la región de la cabeza y cuello es seleccionado del grupo consistente de cavidad oral, orofaringe, laringe, e hipofaringe. En algunos aspectos de los métodos previos, el carcinoma de célula escamosa localmente avanzado de la región de la cabeza y cuello es cáncer orofaríngeo. En algunos aspectos de los métodos previos, el cáncer orofaríngeo no se relaciona con la infección por el virus del papiloma humano (HPV, por su sigla en inglés) (determinado con inmunohistoquímica p16 (IHC, por su sigla en inglés)). En algunos aspectos de los métodos previos, el cáncer orofaríngeo se relaciona con la infección por el virus del papiloma humano (HPV, por su sigla en inglés) (determinado con

inmunohistoquímica p16(IHC, por su sigla en inglés)). En algunos aspectos de los métodos previos, el carcinoma de célula escamosa localmente avanzado de la cabeza o cuello está en Etapa III, Etapa IVA, o Etapa IVB de acuerdo con el sistema de etapificación del Comité Conjunto Estadounidense sobre el Cáncer de 1998

[0245] Los pacientes que pueden ser tratados de acuerdo con la modalidad B son descritos a continuación.

[0246] En algunos aspectos de los métodos previos, el paciente humano tiene un historial de tabaquismo positivo. En algunos aspectos de los métodos previos, el paciente humano es un gran consumidor de alcohol. En algunos aspectos de los métodos previos, el paciente humano tiene OPC HPV-Negativo. En algunos aspectos de los métodos previos, el paciente humano tiene un historial de tabaquismo positivo, es un gran consumidor de alcohol, y/o tiene OPC HPV-Negativo.

[0247] En algunos aspectos de los métodos previos, el paciente humano no ha recibido tratamiento previo (por ejemplo, cirugía, quimioterapia, radioterapia, inmunoterapia) del carcinoma de célula escamosa localmente avanzado. En algunos aspectos de los métodos previos, el paciente humano ha recibido tratamiento previo (por ejemplo, cirugía, quimioterapia, radioterapia, inmunoterapia) para un cáncer distinto de carcinoma de célula escamosa localmente avanzado (por ejemplo, cáncer de mama, linfoma). En algunos aspectos de los métodos previos, el paciente humano ha recibido tratamiento quirúrgico previo para el carcinoma de célula escamosa localmente avanzado, pero no ha recibido otro tipo

de tratamiento (por ejemplo, quimioterapia, radioterapia, inmunoterapia). En algunos aspectos de los métodos previos, el paciente humano ha recibido tratamiento previo (por ejemplo, cirugía, quimioterapia, radioterapia, inmunoterapia) para el carcinoma de célula escamosa localmente avanzado ubicado en un lugar distinto de la cabeza o cuello.

[0248] En algunos aspectos de los métodos previos, el carcinoma de célula escamosa localmente avanzado es inoperable. En algunos aspectos de los métodos previos, el carcinoma de célula escamosa localmente avanzado está en Etapa III, Etapa IVA, o Etapa IVB de acuerdo con el sistema de etapificación del Comité Conjunto Estadounidense sobre el Cáncer de 1998

[0249] En algunos aspectos de los métodos previos, el paciente humano tiene un carcinoma de célula escamosa localmente avanzado de la región de la cabeza y cuello. En algunos aspectos de los métodos previos, el carcinoma de célula escamosa localmente avanzado de la región de la cabeza y cuello es inoperable. En algunos aspectos de los métodos previos, el carcinoma de célula escamosa localmente avanzado de la región de la cabeza y cuello es seleccionado del grupo consistente de, orofaringe, laringe, e hipofaringe. En algunos aspectos de los métodos previos, el carcinoma de célula escamosa localmente avanzado de la región de la cabeza y cuello es cáncer orofaríngeo. En algunos aspectos de los métodos previos, el cáncer orofaríngeo no se relaciona con la infección por el virus del papiloma humano (HPV, por su sigla en inglés) (determinado con inmunohistoquímica p16(IHC, por

su sigla en inglés)). En algunos aspectos de los métodos previos, el cáncer orofaríngeo se relaciona con la infección por el virus del papiloma humano (HPV, por su sigla en inglés) (determinado con inmunohistoquímica p16 (IHC, por su sigla en inglés)). En algunos aspectos de los métodos previos, el carcinoma de célula escamosa localmente avanzado de la cabeza o cuello está en Etapa III, Etapa IVA, o Etapa IVB de acuerdo con el sistema de etapificación del Comité Conjunto Estadounidense sobre el Cáncer de 1998

[0250] En algunos aspectos en relación con la modalidad A o la modalidad B, el paciente humano tiene un historial de tabaquismo positivo de 10 paquetes-año. En algunos aspectos, el paciente humano es un gran consumidor de alcohol, consumiendo un promedio de 21 tragos por semana. En algunos aspectos, el paciente humano tiene un historial de tabaquismo positivo de 10 paquetes-año y/o es un gran consumidor de alcohol consumiendo un promedio de 21 tragos por semana.

[0251] En algunos aspectos en relación con la modalidad A o la modalidad B, el paciente humano no tiene historial de infección por el virus de inmunodeficiencia humano (HIV, por su sigla en inglés).

[0252] En algunos aspectos en relación con la modalidad A o la modalidad B, el paciente humano no tiene otras infecciones tales como una infección viral y/o bacteriana y/o micótica requiriendo tratamiento sistémico.

[0253] En algunos aspectos en relación con la modalidad A o la modalidad B, el paciente humano no tiene enfermedad inflamatoria activa no controlada, tal como artritis

reumatoidea, lupus eritematoso sistémico, síndrome de Sjögren o psoriasis extensa severa, requiriendo tratamiento continuo con medicamentos anti-factor de necrosis tumoral (TNF, por su sigla en inglés).

[0254] En algunos aspectos en relación con la modalidad A o la modalidad B, el paciente humano no tiene función cardiovascular alterada o enfermedades cardiovasculares clínicamente significativas, incluyendo cualquiera de las siguientes:

- a. Historial o existencia de miocardiopatía isquémica sintomática o no controlada.
- b. Fracción de eyección ventricular izquierda conocida < 50%, hipertrofia ventricular izquierda, arritmias ventriculares, bradicardia (ritmo cardiaco < 50 bpm)
- c. Historial de infarto al miocardio, o angina severe/inestable
- d. Falla cardiaca congestiva de grado ≥ 3 de acuerdo con la asociación cardiaca de Nueva York
- e. Síndrome de QT largo congénito
- f. historia familiar de síndrome de QT largo
- g. Embolismo pulmonar sintomático
- h. Existencia o historial conocido de infartos o ataques isquémicos temporales
- i. intervalo QTc usando la fórmula de Fridericia's (QTcF, por su sigla en inglés) > 450 ms para hombres y > 470 ms para mujeres.

[0255] En algunos aspectos en relación con la modalidad A o la modalidad B, el paciente humano no tiene enfermedad

pulmonar sintomática que requiere administración de oxígeno continua o intermitente.

[0256] En algunos aspectos en relación con la modalidad A o la modalidad B, el paciente humano no tiene cirrosis hepática no compensada o sintomática con un puntaje de Child-Pugh B o C. En algunos aspectos, el paciente humano no tiene cirrosis hepática no compensada o sintomática con un puntaje de Child-Pugh B.

[0257] En algunos aspectos en relación con los métodos descritos en este documento, por ejemplo, en relación con la modalidad A o B, el paciente humano padece de un carcinoma de célula escamosa localmente avanzado de cabeza y cuello que está en Etapa III, IVA o IVB de acuerdo con la versión 7.0 (2010) o 8,0 (2018) de etapificación TNM del Comité Conjunto Estadounidense sobre el Cáncer ("AJCC", por su sigla en inglés). El sistema de etapificación TNM se basa en el tamaño del tumor (T), el grado de propagación a los ganglios linfáticos (N), y la presencia de metástasis (M).

[0258] En algunos aspectos en relación con la modalidad A o B, el paciente humano o el LA-SCCHN posee una o más mutaciones del gen p53.

IV. Composiciones Farmacéuticas

[0259] Las composiciones farmacéuticas de la modalidad A se describen a continuación.

[0260] En algunos aspectos de los métodos previos, el Compuesto A está en la forma de una base libre. En algunos aspectos de los métodos previos, el Compuesto A es una sal

farmacéuticamente aceptable. En algunos aspectos de los métodos previos, el Compuesto A es una forma salina farmacéuticamente aceptable seleccionada del grupo consistente de acetato, clorhidrato, citrato, lactato, fumarato, succinato, fosfato, maleato, sulfato, tartrato, benzoato, mesilato, malato, bromhidrato, tosilato, nitrato, N-acetilglicina, ascorbato, butanato, etan-1,2-disulfonato, gentisato, glucoronato, glutarato, glicolato, isetionato, cetoglutarato, malonato, napadisilato, napsilato, nicotinato, piroglutamato, piruvato, sebacato, y succinato. En algunos aspectos de los métodos previos, la forma farmacéuticamente aceptable es seleccionada del grupo consistente de sulfato, tosilato, gentisato, clorhidrato, napadisilato, napsilato, laurilsulfato, xinafoato, y pamoato.

[0261] En algunos aspectos de los métodos previos, el Compuesto A, o sales farmacéuticamente aceptables del mismo, es administrado oralmente. En algunos aspectos de los métodos previos, el Compuesto A, o sales farmacéuticamente aceptables del mismo, es administrado como una forma de dosis sólida. En algunos aspectos de los métodos previos, la forma de dosis sólida es una cápsula o comprimido.

[0262] En algunos aspectos de los métodos previos, la forma de dosis sólida comprende una cantidad del Compuesto A, o sales farmacéuticamente aceptables del mismo, correspondiente a alrededor de 20 mg, alrededor de 25 mg, alrededor de 30 mg, alrededor de 40 mg, alrededor de 50 mg, alrededor de 60 mg, alrededor de 70 mg, alrededor de 75 mg, alrededor de 80 mg, alrededor de 90 mg, alrededor de 100 mg, alrededor de 125 mg,

alrededor de 150 mg, alrededor de 175 mg, alrededor de 200 mg, alrededor de 225 mg, alrededor de 250 mg, alrededor de 275 mg, alrededor de 300 mg, alrededor de 325 mg, alrededor de 350 mg, alrededor de 375 mg, alrededor de 400 mg, alrededor de 425 mg, alrededor de 450 mg, alrededor de 475 mg, o alrededor de 500 mg del Compuesto A como su base libre. La cantidad del Compuesto A, como una sal farmacéuticamente aceptable, será ajustada en base al peso de la forma salina a ser incluida en la forma de dosis sólida.

[0263] En algunos aspectos de los métodos previos, el Compuesto A, o sales farmacéuticamente aceptables del mismo, es administrado como una solución. En algunos aspectos de los métodos previos, el Compuesto A, o sales farmacéuticamente aceptables del mismo, es administrada como una solución acuosa. En algunos aspectos de los métodos previos, el Compuesto A, o sales farmacéuticamente aceptables del mismo, es administrado oralmente por medio de un tubo nasogástrico, tubo de gastrostomía endoscópica percutáneo, o tubo de yeyunostomía endoscópico percutáneo.

[0264] En algunos aspectos de los métodos previos, la solución (por ejemplo, solución acuosa) comprende el Compuesto A, o sales farmacéuticamente aceptables del mismo, en una concentración de entre alrededor de 10 mg/mL a alrededor de 50 mg/mL, alrededor de 10 mg/mL a alrededor de 40 mg/mL, o alrededor de 10 mg/mL a alrededor de 30 mg/mL en base al Compuesto A como su base libre. En algunos aspectos de los métodos previos, la solución (por ejemplo, solución acuosa) comprende el Compuesto A, o sales farmacéuticamente aceptables

del mismo, en una concentración de alrededor de 10 mg/mL, alrededor de 20 mg/mL, alrededor de 25 mg/mL, alrededor de 30 mg/mL, alrededor de 40 mg/mL, o alrededor de 50 mg/mL en base al Compuesto A, como su base libre. En algunos aspectos de los métodos previos, la solución (por ejemplo, solución acuosa) comprende el Compuesto A, o sales farmacéuticamente aceptables del mismo, en una concentración de alrededor de 20 mg/mL en base al Compuesto A, como su base libre.

[0265] En algunos aspectos de los métodos previos, el Compuesto A, o sales farmacéuticamente aceptables del mismo, es administrado como una dosis una vez al día. En algunos aspectos de los métodos previos, el Compuesto A, o sales farmacéuticamente aceptables del mismo, es dividido en múltiples dosis que son administradas una, dos, tres o cuatro veces por día.

[0266] Las composiciones farmacéuticas de la modalidad B son descritas a continuación.

[0267] En algunos aspectos de los métodos previos, el Compuesto A está en la forma de una base libre. En algunos aspectos de los métodos previos, el Compuesto A es una sal farmacéuticamente aceptable. En algunos aspectos de los métodos previos, el Compuesto A es una forma salina farmacéuticamente aceptable seleccionada del grupo consistente de acetato, clorhidrato, citrato, lactato, fumarato, succinato, fosfato, maleato, sulfato, tartrato, benzoato, mesilato, malato, bromhidrato, tosilato, nitrato, N-acetilglicina, ascorbato, butanato, etan-1,2-disulfonato, gentisato, glucoronato, glutarato, glicolato, isetionato,

cetoglutarato, malonato, napadisilato, napsilato, nicotinato, piroglutamato, piruvato, sebacato, y succinato. En algunos aspectos de los métodos previos, la forma farmacéuticamente aceptable es seleccionada del grupo consistente de sulfato, tosilato, gentisato, clorhidrato, napadisilato, napsilato, laurilsulfato, xinafoato, y pamoato.

[0268] En algunos aspectos de los métodos previos, el Compuesto A, o sales farmacéuticamente aceptables del mismo, es administrado oralmente. En algunos aspectos de los métodos previos, el Compuesto A, o sales farmacéuticamente aceptables del mismo, es administrado como una forma de dosis sólida. En algunos aspectos de los métodos previos, la forma de dosis sólida es una cápsula o comprimido.

[0269] En algunos aspectos de los métodos previos, la forma de dosis sólida comprende una cantidad del Compuesto A, o sales farmacéuticamente aceptables del mismo, correspondiente a alrededor de 20 mg, alrededor de 25 mg, alrededor de 30 mg, alrededor de 40 mg, alrededor de 50 mg, alrededor de 60 mg, alrededor de 70 mg, alrededor de 75 mg, alrededor de 80 mg, alrededor de 90 mg, alrededor de 100 mg, alrededor de 125 mg, alrededor de 150 mg, alrededor de 175 mg, alrededor de 200 mg, alrededor de 225 mg, alrededor de 250 mg, alrededor de 275 mg, alrededor de 300 mg, alrededor de 325 mg, alrededor de 350 mg, alrededor de 375 mg, alrededor de 400 mg, alrededor de 425 mg, alrededor de 450 mg, alrededor de 475 mg, o alrededor de 500 mg del Compuesto A como su base libre. La cantidad del Compuesto A, como una sal farmacéuticamente

aceptable, será ajustada en base al peso de la forma salina a ser incluida en la forma de dosis sólida.

[0270] En algunos aspectos de los métodos previos, el Compuesto A, o sales farmacéuticamente aceptables del mismo, es administrado como una solución. En algunos aspectos de los métodos previos, el Compuesto A, o sales farmacéuticamente aceptables del mismo, es administrado como una solución acuosa. En algunos aspectos de los métodos previos, el Compuesto A, o sales farmacéuticamente aceptables del mismo, es administrado oralmente por medio de un tubo nasogástrico, tubo de gastrostomía endoscópica percutáneo, o tubo de yeyunostomía endoscópico percutáneo.

[0271] En algunos aspectos de los métodos previos, la solución (por ejemplo, solución acuosa) comprende el Compuesto A, o sales farmacéuticamente aceptables del mismo, en una concentración de entre alrededor de 10 mg/mL a alrededor de 50 mg/mL, alrededor de 10 mg/mL a alrededor de 40 mg/mL, o alrededor de 10 mg/mL a alrededor de 30 mg/mL en base al Compuesto A como su base libre. En algunos aspectos de los métodos previos, la solución (por ejemplo, solución acuosa) comprende el Compuesto A, o sales farmacéuticamente aceptables del mismo, en una concentración de alrededor de 10 mg/mL, alrededor de 20 mg/mL, alrededor de 25 mg/mL, alrededor de 30 mg/mL, alrededor de 40 mg/mL, o alrededor de 50 mg/mL en base al Compuesto A, como su base libre. En algunos aspectos de los métodos previos, la solución (por ejemplo, solución acuosa) comprende el Compuesto A, o sales farmacéuticamente

aceptables del mismo, en una concentración de alrededor de 20 mg/mL en base al Compuesto A, como su base libre.

[0272] En algunos aspectos de los métodos previos, el Compuesto A, o sales farmacéuticamente aceptables del mismo, es administrado como una dosis una vez al día. En algunos aspectos de los métodos previos, el Compuesto A, o sales farmacéuticamente aceptables del mismo, es dividido en múltiples dosis que son administradas una, dos, tres o cuatro veces por día.

V. Uso Farmacéutico y Kits

[0273] En algunos aspectos de la invención, se proporciona aquí el uso de un antagonista de las proteínas inhibidoras de la apoptosis ("IAP") (por ejemplo, el Compuesto A o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo) en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de carcinoma de célula escamosa localmente avanzado por medio de cualquiera de los métodos descritos en la presente invención (por ejemplo, aquellos descritos en las modalidades A y B).

[0274] En algunos aspectos, el medicamento es una forma de dosis sólida. En algunos aspectos, la forma de dosis sólida es una cápsula o comprimido. En algunos aspectos, la forma de dosis sólida comprende una cantidad del Compuesto A o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo correspondiente a alrededor de 20 mg, alrededor de 25 mg, alrededor de 30 mg, alrededor de 40 mg, alrededor de 50 mg, alrededor de 60 mg, alrededor de 70 mg, alrededor de 75 mg, alrededor de 80 mg, alrededor de 90 mg, alrededor de 100 mg, alrededor de 125 mg,

alrededor de 150 mg, alrededor de 175 mg, alrededor de 200 mg, alrededor de 225 mg, alrededor de 250 mg, alrededor de 275 mg, alrededor de 300 mg, alrededor de 325 mg, alrededor de 350 mg, alrededor de 375 mg, alrededor de 400 mg, alrededor de 425 mg, alrededor de 450 mg, alrededor de 475 mg o alrededor de 500 mg del Compuesto A como su base libre. La cantidad del Compuesto A, como una sal farmacéuticamente aceptable, será ajustada en base al peso de la forma salina a ser incluida en la forma de dosis sólida.

[0275] En algunos aspectos, el medicamento es una solución o puede ser formulado en una solución antes del uso. En algunos aspectos, la solución es una solución acuosa. En algunos aspectos, la solución es administrado oralmente por medio de un tubo nasogástrico, tubo de gastrostomía endoscópica percutáneo o tubo de yeyunostomía endoscópico percutáneo. En algunos aspectos, la solución comprende el Compuesto A o sales farmacéuticamente aceptables del mismo en una concentración de entre alrededor de 10 mg/mL a alrededor de 50 mg/mL, alrededor de 10 mg/mL a alrededor de 40 mg/mL o alrededor de 10 mg/mL a alrededor de 30 mg/mL en base al Compuesto A como su base libre. En algunos aspectos, la solución comprende el Compuesto A o sales farmacéuticamente aceptables del mismo en una concentración de alrededor de 10 mg/mL, alrededor de 20 mg/mL, alrededor de 25 mg/mL, alrededor de 30 mg/mL, alrededor de 40 mg/mL o alrededor de 50 mg/mL en base al Compuesto A como su base libre. En algunos aspectos, la solución comprende el Compuesto A o sales farmacéuticamente aceptables del mismo

en una concentración de alrededor de 20 mg/mL en base al Compuesto A como su base libre.

[0276] También se proporciona aquí un kit comprendiendo:

- (a) una primera composición farmacéutica comprendiendo un antagonista del inhibidor de las proteínas de la apoptosis ("IAP", por su sigla en inglés) (por ejemplo, el Compuesto A o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo); y
- (b) un inserto con las instrucciones de uso de la primera composición farmacéutica para el tratamiento de carcinoma de célula escamosa localmente avanzado por medio de cualquiera de los métodos descritos en la presente invención (por ejemplo, aquellos descritos en las modalidades A y B).

[0277] En algunos aspectos, la primera composición farmacéutica es una forma de dosis sólida. En algunos aspectos, la forma de dosis sólida es una cápsula o comprimido. En algunos aspectos, la forma de dosis sólida comprende una cantidad del Compuesto A o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo correspondiente a alrededor de 20 mg, alrededor de 25 mg, alrededor de 30 mg, alrededor de 40 mg, alrededor de 50 mg, alrededor de 60 mg, alrededor de 70 mg, alrededor de 75 mg, alrededor de 80 mg, alrededor de 90 mg, alrededor de 100 mg, alrededor de 125 mg, alrededor de 150 mg, alrededor de 175 mg, alrededor de 200 mg, alrededor de 225 mg, alrededor de 250 mg, alrededor de 275 mg, alrededor de 300 mg, alrededor de 325 mg, alrededor de 350 mg, alrededor de 375 mg, alrededor de 400 mg, alrededor de 425 mg, alrededor de 450 mg, alrededor de 475 mg o alrededor de 500 mg del Compuesto A como su base libre. La cantidad del

Compuesto A, como una sal farmacéuticamente aceptable, será ajustada en base al peso de la forma salina a ser incluida en la forma de dosis sólida.

[0278] En algunos aspectos, la primera composición farmacéutica es una solución o se puede formular en una solución antes de su uso. En algunos aspectos, la solución es una solución acuosa. En algunos aspectos, la solución es administrado oralmente por medio de un tubo nasogástrico, tubo de gastrostomía endoscópica percutáneo o tubo de yeyunostomía endoscópico percutáneo. En algunos aspectos, la solución comprende el Compuesto A o sales farmacéuticamente aceptables del mismo en una concentración de entre alrededor de 10 mg/mL a alrededor de 50 mg/mL, alrededor de 10 mg/mL a alrededor de 40 mg/mL o alrededor de 10 mg/mL a alrededor de 30 mg/mL en base al Compuesto A como su base libre. En algunos aspectos, la solución comprende el Compuesto A o sales farmacéuticamente aceptables del mismo en una concentración de alrededor de 10 mg/mL, alrededor de 20 mg/mL, alrededor de 25 mg/mL, alrededor de 30 mg/mL, alrededor de 40 mg/mL o alrededor de 50 mg/mL en base al Compuesto A como su base libre. En algunos aspectos, la solución comprende el Compuesto A o sales farmacéuticamente aceptables del mismo en una concentración de alrededor de 20 mg/mL en base al Compuesto A como su base libre.

[0279] En algunos aspectos, el kit además comprende: (c) una segunda composición farmacéutica comprendiendo un fármaco quimioterapéutico en base a platino como se describió en la presente invención (por ejemplo, aquellos descritos en las modalidades A y B). En algunos aspectos, el inserto además

incluye instrucciones del uso de la segunda composición farmacéutica para el tratamiento de carcinoma de célula escamosa localmente avanzado por medio de cualquiera de los métodos descritos en la presente invención (por ejemplo, aquellos descritos en las modalidades A y B).

[0280] También se proporciona aquí el uso de un antagonista del inhibidor de las proteínas de la apoptosis ("IAP", por su sigla en inglés) (por ejemplo, el Compuesto A o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo) en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de carcinoma de célula escamosa localmente avanzado, donde el antagonista de IAP es administrado en combinación con un fármaco quimioterapéutico en base a platino. También se proporciona aquí el uso de un antagonista de IAP (por ejemplo, el Compuesto A o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo) junto con un fármaco quimioterapéutico en base a platino en la fabricación de un kit para el tratamiento de carcinoma de célula escamosa localmente avanzado, el kit comprendiendo los ítems (a), (b) y (c) como se describió previamente. También se proporciona una combinación de un es una solución o se puede formular en una solución antes de su uso antagonista de IAP (por ejemplo, el Compuesto A o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo) con un fármaco quimioterapéutico en base a platino para el tratamiento de carcinoma de célula escamosa localmente avanzado.

[0281] En algunos aspectos, el antagonista de IAP (por ejemplo, el Compuesto A o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo) es administrado como se describió previamente en

el primer régimen de cualquiera de los aspectos de cualquiera de las modalidades A y B.

[0282] En algunos aspectos, el medicamento quimioterapéutico en base a platino es seleccionado del grupo consistente de aquellos fármacos quimioterapéuticos en base a platino como se describe en las modalidades A y B. En algunos aspectos, el medicamento quimioterapéutico en base a platino es cisplatino. En algunos aspectos, el medicamento quimioterapéutico en base a platino es carboplatino. En algunos aspectos, el medicamento quimioterapéutico en base a platino es administrado como se describió previamente para ello en el primer régimen de cualquiera de los aspectos de cualquiera de las modalidades A y B.

[0283] En algunos aspectos, la combinación además comprende radiación. En algunos aspectos, la radiación es radioterapia de intensidad modulada ("IMRT", por su sigla en inglés). En algunos aspectos, la radiación es administrada como se describe previamente en el primer régimen de cualquiera de los aspectos de cualquiera de las modalidades A y B.

[0284]

[0285] En algunos aspectos, el medicamento del Compuesto A es una forma de dosis sólida. En algunos aspectos, la forma de dosis sólida es una cápsula o comprimido. En algunos aspectos, la forma de dosis sólida comprende una cantidad del Compuesto A o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo correspondiente a alrededor de 20 mg, alrededor de 25 mg, alrededor de 30 mg, alrededor de 40 mg, alrededor de 50 mg, alrededor de 60 mg, alrededor de 70 mg, alrededor de 75 mg,

alrededor de 80 mg, alrededor de 90 mg, alrededor de 100 mg, alrededor de 125 mg, alrededor de 150 mg, alrededor de 175 mg, alrededor de 200 mg, alrededor de 225 mg, alrededor de 250 mg, alrededor de 275 mg, alrededor de 300 mg, alrededor de 325 mg, alrededor de 350 mg, alrededor de 375 mg, alrededor de 400 mg, alrededor de 425 mg, alrededor de 450 mg, alrededor de 475 mg o alrededor de 500 mg del Compuesto A como su base libre. La cantidad del Compuesto A, como una sal farmacéuticamente aceptable, será ajustada en base al peso de la forma salina a ser incluida en la forma de dosis sólida. En algunos aspectos, el medicamento del Compuesto A es una solución o puede ser formulada en una solución antes del uso. En algunos aspectos, la solución es una solución acuosa. En algunos aspectos, la solución es administrado oralmente por medio de un tubo nasogástrico, tubo de gastrostomía endoscópica percutáneo o tubo de yeyunostomía endoscópico percutáneo. En algunos aspectos, la solución comprende el Compuesto A o sales farmacéuticamente aceptables del mismo en una concentración de entre alrededor de 10 mg/mL a alrededor de 50 mg/mL, alrededor de 10 mg/mL a alrededor de 40 mg/mL o alrededor de 10 mg/mL a alrededor de 30 mg/mL en base al Compuesto A como su base libre. En algunos aspectos, la solución comprende el Compuesto A o sales farmacéuticamente aceptables del mismo en una concentración de alrededor de 10 mg/mL, alrededor de 20 mg/mL, alrededor de 25 mg/mL, alrededor de 30 mg/mL, alrededor de 40 mg/mL o alrededor de 50 mg/mL en base al Compuesto A como su base libre. En algunos aspectos, la solución comprende el Compuesto A o sales farmacéuticamente

aceptables del mismo en una concentración de alrededor de 20 mg/mL en base al Compuesto A como su base libre.

Ejemplos

[0286] Se debe entender que los ejemplos y aspectos descritos aquí son sólo para fines ilustrativos y que varias modificaciones o cambios a la luz de los mismos se sugerirán a las personas expertas en la técnica y deben incluirse dentro del espíritu y alcance de esta solicitud.

Ejemplo 1

[0287] Se determinó la dosis máxima tolerada (MTD, por su sigla en inglés) de Debio 1143 en combinación con quimioradioterapia (CRT, por su sigla en inglés) concurrente en individuos con cáncer de células escamosas avanzado localmente de la cabeza y cuello (LA-SCCHN, por su sigla en inglés).

[0288] Adicionalmente, por cada nivel de dosis (DL, por su sigla en inglés) de Debio 1143 y general, de acuerdo con la variante 1 de este ejemplo:

- (a) se evaluó el perfil de seguridad de Debio 1143 en combinación con CRT concurrente;
- (b) Se evaluó la actividad antitumoral de la dosis recomendada (RD, por su sigla en inglés) de Debio 1143 en combinación con CRT concurrente en la población del estudio.

En una variante 2 de este ejemplo, se exploraron los siguientes ítems (c) a (f) además de los ítems (a) y (b) de la variante 1:

- (c) La farmacocinética (PK, por su sigla en inglés) de Debio 1143 y cisplatino cuando es administrado en combinación con radioterapia, y se exploró el potencial de interacciones fármaco-fármaco de Debio 1143 en combinación con cisplatino;
- (d) se exploraron los biomarcadores farmacodinámicos (PDy, por su sigla en inglés) de actividad de Debio 1143 en combinación con CRT concurrente;
- (e) se exploraron las relaciones de PK/PDy, PK/eficacia, PK/seguridad, PDy/eficacia y PDy/seguridad y los factores farmacogenéticos (PGx, por su sigla en inglés) que pueden afectar la PK de Debio 1143 PK; y
- (f) se exploraron los factores farmacogenéticos y PGx tumorales.

[0289] Durante la fase de selección, los individuos fueron evaluados y etapificados usando el sistema de etapificación del Comité Conjunto Estadounidense sobre el Cáncer ("AJCC", por su sigla en inglés) de 1998. Los individuos tenían un LA-SCCHN no operado, previamente no tratado en Etapa III, Etapa IVA, o Etapa IVB (de acuerdo con el sistema de etapificación del Comité Conjunto Estadounidense sobre el Cáncer de 1998 con $T \geq 2$, N 0-3 M0).

[0290] Se agregaron dosis crecientes de Debio 1143 a la CRT. Se administró Debio 1143 por vía oral diariamente por 14 días

cada tres semanas (en los días 1-14, 22-35 y 43-56). La dosis inicial de Debio 1143 en este estudio de combinación fue 100 mg/día por 14 días cada 21 días. La dosis total administrada de Debio 1143 al nivel de dosis inicial fue de 1400 mg por ciclo. El tratamiento con Debio 1143 fue discontinuado permanentemente de la radioterapia (RT, por su sigla en inglés) fue discontinuada prematuramente. El tratamiento con Debio 1143 continuó si el cisplatino fue discontinuado.

[0291] El cisplatino intravenoso fue administrado por 1 hora en una dosis de 100 mg/m² (por 3 ciclos - Día 2, Día 23 y Día 44). El cisplatino fue administrado antes de la irradiación. Se administró hidratación y antieméticos de acuerdo con los estándares de atención. Se administró una fracción estándar de radioterapia al tumor primario diariamente por 5 días por semana hasta una dosis total de 70 Gy en fracciones diarias de 2 Gy por 7 semanas. Las áreas ganglionares no afectadas clínicamente por el tumor recibieron una dosis total de 50 Gy.

[0292] La radioterapia fue interrumpida por un máximo de 10 días, completamente, para permitir resolución/mejora de toxicidades por radio-quimio.

[0293] La mayoría de los individuos en el estudio padecía de una etapa muy avanzada, tenían un historial de tabaquismo intenso y cerca del 90% de los OPCs tenían un estado HPV-p16 negativo.

[0294] La dosis máxima tolerada de Debio 1143 fue de 200 mg. Debio 1143 significativamente mejora la eficacia en sujetos con LA-SCCHN de alto riesgo versus CRT + placebo. Debio 1143

también presentó un perfil de seguridad predecible y manejable sin toxicidad adicional sustancial a la CRT estándar. Se observó un buen cumplimiento general del tratamiento con Debio 1143.

Ejemplo 2

[0295] Se realizó un estudio de Fase II, doble ciego, aleatorizado, controlado con placebo. En el estudio, se asignaron aleatoriamente 96 individuos con cáncer de células escamosas localmente avanzado de cabeza y cuello a un brazo de placebo + CRT o un brazo de Debio 1143 + CRT. 96 pacientes fueron aleatorizados 95 fueron tratados. Los individuos asignados al brazo de Debio 1143 recibieron 200 mg/día oralmente por día por 14 días cada tres semanas (en los días 1-14, 22-35 y 43-56 (hasta tres ciclos cada tres semanas)). Todos los sujetos recibieron 100 mg/m² de cisplatino en el día 2 de cada ciclo de tres semanas (hasta tres ciclos) concomitantemente con radioterapia (RT, por su sigla en inglés). Los sujetos también recibieron fraccionamiento estándar de RT con 2 Gy/diarios cinco días/semana por siete semanas hasta 70 Gy administrados al volumen bruto del tumor (GTV) y 50 Gy a los ganglios linfáticos elegibles locoregionalmente.

[0296] El criterio de valoración principal del estudio fue tasa de control locorregional (LRC) 18 meses después de CRT. Criterios de valoración claves incluyeron PFS, duración de LRC, supervivencia general, odds ratio (OR) y CR 3 y 6 meses después de terminado el CRT.

[0297] Los principales criterios de inclusión fueron los siguientes:

- Estadio III, estadio IVA o estadio IVB sin tratamiento previo, inoperable (no resecable) según la versión de estadificación AJCC TNM 7.0 (2010)
- LA-SCCHN de la cavidad oral, hipofaringe, laringe, u orofaringe (HPV/p16 negativo o positivo)
- Antecedentes de tabaquismo severo (>10 paquetes-años)
- HIV/HBV/HCV Negativo
- • Estado de desempeño por el Grupo de Oncología Cooperativa del Este (ECOG, por su sigla en inglés) = 0 o 1.

[0298] Los principales criterios de exclusión fueron los siguientes:

- cirrosis hepática no compensada (Child-Pugh clase C)
- >75 años
- No elegible para cisplatino.

[0299] Las características demográficas de los pacientes se muestran en la Tabla 1.

Tabla 1

	Debio 1143+CRT (N=48)	Placebo + CRT (N=48)
Edad: mediana (rango)	57(39-70)	59(46-74)
Sexo:%hombres/%mujeres	77,1/22,9	85,4/14,6
ECOG(basal)% para grado 0/1	56,3/41,7	56,3/43,8
Ubicación del tumor primario		
Hipofaringe	7(14,6%)	10(20,8%)

Laringe	8(16,7%)	2(4,2%)
Cavidad oral	2(4,2%)	3(6,3%)
Orofaringe (OPC)	31(64,4%)	33(68,7%)
HPV/p-16 Negativo(% de OPC)	28(90,3%)	28(84,8%)
HPV/p-16 Positivo(% de OPC)	3(9,7%)	5(15,2%)
Etapificación TNM		
Etapa III	7(14,6%)	8(16,7%)
Etapa IVA	35(72,9%)	32(66,7%)
Etapa IVB	6(12,5%)	8(16,7%)
Antecedentes de tabaquismo		
Paquetes-año totales: mediana (rango)	40(15-104)	40(11-90)
Antecedentes de consumo de alcohol		
Bebedor actual	26(54,2%)	31(64,6%)
Tragos promedio por semana: mediana (rango)	21(1-50)	21(3-140)

[0300] Las características basales entre los dos brazos estaban bien equilibradas. Más del 80% de los OPC son negativos para HPV/p16. Todos los individuos eran grandes fumadores y más del 80% tenía LA-SCCHN Etapa IV. Los individuos también eran grandes consumidores de alcohol.

[0301] Como se muestra en la Tabla 2, la exposición general al tratamiento entre los dos brazos es comparable. Además, ambos brazos recibieron una intensidad de dosis de cisplatino idéntica y tienen dosis comparables de radioterapia. Los individuos exhibieron buen cumplimiento con Debio 1143 (similar a aquellos recibiendo placebo). La información proporcionada en la Tabla 2 es proporcionada como mediana (rango).

Tabla 2

	Debio 1143+CRT (N=48)	Placebo + CRT (N=48)
Numero de administraciones Planeado=42	39 (1;42)	41 (1;42)
Exposición a Debio 1143 o placebo mg		
• Dosis acumulativa total	7425 (200;8400)	8200 (200;8400)
• Intensidad de dosis relativa >70%	35 (72,9%)	38 (80,9%)
Días de retraso del tratamiento	2 (1;7)	2 (1;8)
CDDP		
• dosis acumulativa en mg/m2	288 (99;300)	288(100;300)
• intensidad de dosis relativa(% de la dosis total planeada)	96,9%	96,9%
RT		
• Pacientes recibiendo ≥70% de la dosis planeada	44 (91,7%)	41 (87,2%)
• Pacientes recibiendo menos de 66 Gy	5 (10,4%)	6 (12,8%)

[0302] 26 de los individuos asignados al brazo de Debio 1143 + CRT completaron el seguimiento de dos años (22 discontinuaron por la progresión de la enfermedad (10), retiraron el consentimiento (2), eventos adversos (3), muerte (1), u otro (4)). En comparación, solo 14 individuos asignados al brazo de placebo + CRT completaron los dos años de seguimiento (34 discontinuaron por progresión de la enfermedad (16), retiraron el consentimiento (4), eventos adversos (4), muerte (8), u otro(4)).

[0303] Como se muestra en la Tabla 3, el resultado primario, tasa de control locorregional a los 18 meses después del CRT, se alcanzó (una mejora de más del 20%).

Tabla 3

	Debio 1143 + CRT N=48	Placebo + CRT N=48	Debio 1143 vs. Placebo+CRT
Tasa de control locorregional a los 18 meses (%)	54,2 (39,2;68,6)	33,3 (20,4;48,4)	Δ:20,8 (1,4 ; 40,2)

(IC de 95%)			
Odds Ratio (CI de 95%) (Debio 1143 vs Placebo)			2,69 (1,13 ; 6,42)
Valor p			0,026

[0304] Como se muestra en la figura 1, también se observó una mejora muy significativa de la supervivencia libre de progresión en los sujetos a los que se les administró Debio 1143.

[0305] Debio 1143 mostró una seguridad comparada al placebo, excepto por disfagia, mucositis, anemia (todas fueron consistentes con el efecto de radiosensibilización (RS, por su sigla en inglés)) grado 3. Los efectos adversos grado 4 fueron limitados y similares. No se observaron muertes relacionadas con el tratamiento en los pacientes tratados con Debio 1143 mientras ocurrieron dos eventos grado 5 en el brazo placebo. Las toxicidades tardías (inicio >60 días después del fin del CRT) fueron muy similares y no aumentaron en el brazo de Debio 1143. La seguridad con Debio 1143 fue predecible y manejable sin aumentos en las toxicidades potencialmente mortales ni las toxicidades tardías.

[0306] Los resultados del estudio fueron positivos porque el resultado final fue alcanzado (mejora estadísticamente significativa de 21% en LRC a los 18 meses después del CRT (odds ratio (OR) 95%; p=0,026). Se observó una mejora de la PFS muy significativa y clínicamente convincente (HR 0,37; p=0,007). También se observó una tendencia positiva constante hacia un OS mejorado (HR 0,65; p=0,243), aunque aún no se alcanzó la mediana OS en ninguno de los brazos.

[0307] Una combinación de Debio 1143 con CRT en SCCHN mostró resultados alentadores en la población de alto riesgo (grandes fumadores, consumo de alcohol elevado, etapa avanzada (Etapa III, Etapa IVA, o Etapa IVB), y/u orofaringe que es negativo para HPV/p-16)). En base a estos resultados, se justifica una mayor investigación en un estudio de Fase III.

Ejemplo 3

Diseño del estudio y participantes

[0308] Se realizó un estudio multicéntrico, fase 2, doble ciego, aleatorizado, controlado con placebo para evaluar la seguridad y eficacia de Debio 1143 oral a 200 mg/día en los Días 1-14 de los ciclos de 21-Día combinado con quimioterapia en base a cisplatino concomitante en pacientes con LA-SCCHN. Los pacientes masculinos y femeninos eran elegibles si tenían entre 18 y 75 años con LA-SCCHN confirmado histológicamente y cumplían con los siguientes criterios: no tratado previamente, Etapa III, IVa o IVb (de acuerdo con el sistema de etapificación del Comité Conjunto Estadounidense sobre el Cáncer de 2010 [AJCC TNM v7.0 2010]) de uno o más de los siguientes sitios: cavidad oral, orofaringe, hipofaringe y laringe y con enfermedad T 2-4, N0-3, M0 medible de acuerdo con el criterio de evaluación de respuesta en tumores sólidos (RECIST, por su sigla en inglés), versión 1.1. Los pacientes debían tener antecedentes de tabaquismo de más de 10 paquetes-año, y sin antecedentes médicos de hepatitis B o hepatitis C. Para los pacientes con cáncer orofaríngeo, el estado HPV del tumor fue determinado por la presencia de p16 usando

inmunohistoquímica. Otros criterios de inclusión incluyen: Estado funcional del Grupo de Oncología Cooperativa del Este (ECOG, por su sigla en inglés) de 0 o 1, sin enfermedad cardíaca significativa clínicamente y sin deterioro auditivo significativo clínicamente que habría contraindicado el uso de quimioterapia con HD-cisplatino.

[0309] Los criterios de exclusión incluyeron tumores nasofaríngeos, de los senos paranasales, de la cavidad nasal o cánceres de tiroides, cáncer de células escamosas que afecta a los ganglios cervicales, pero de un sitio primario desconocido, estado desconocido de los ganglios linfáticos, enfermedad metastásica, cualquier tratamiento previo o actual para el cáncer invasivo de cabeza y cuello de cualquier tipo, (incluyendo, pero sin limitarse a inhibidores de tirosina quinasa previos, tratamientos neoadyuvantes previos, resección quirúrgica previa, o uso de cualquier agente en investigación), pérdida de peso de >10% durante el mes previo, cirrosis hepática no compensada, trastornos gastro-intestinales que pudieran afectar la absorción del fármaco, tratamiento concurrente con cualquier otro tratamiento anticáncer sistémico o tratamiento concomitante con cualquier fármaco en la lista de medicamentos prohibidos, historial de angina no controlada o sintomática, arritmias, o falla cardíaca congestiva, historia de otra malignidad dentro de los últimos 5 años con excepción de un cáncer de célula escamosa o basal resecado completamente o carcinoma *in-situ* tratado exitosamente, historia de lesión no-invasiva o carcinoma *in-situ*, incluyendo en la región de la cabeza y

cuello que fue tratado exitosamente con cirugía, neuropatía periférica (grado 2 o superior), pérdida auditiva clínica, historial de reacciones alérgicas a antieméticos apropiados, infección por el virus de inmunodeficiencia humano. El protocolo fue aprobado por las juntas de revisión institucionales o comités de ética de todos los centros participantes. El estudio se llevó a cabo de acuerdo con el protocolo, los principios expresados en la Declaración de Helsinki, y los requisitos reglamentarios aplicables. Todos los pacientes proporcionaron su consentimiento informado por escrito antes de los procedimientos específicos del estudio.

Aleatorización y enmascaramiento

[0310] La aleatorización (1:1) se realizó mediante una técnica de minimización estocástica de acuerdo con los siguientes factores de estratificación: participación de los ganglios (N0-N1 vs N2-N3) y lugar del tumor primario (orofaringe vs otros), así como también estado HPV-16 (positivo vs negativo, según determinación inmunohistoquímica de p16) en los pacientes con un sitio de tumor primario orofaríngeo. Los códigos de aleatorización fueron generados por un proveedor externo y los investigadores y el equipo de estudio permaneció ciego hasta el final del análisis.

Procedimientos

[0311] Los pacientes recibieron ya sea Debio 1143 o placebo (20 mg/mL, solución del ingrediente farmacéutico activo en viales de vidrio de dosis única conteniendo 10 mL de solución (200 mg de Debio 1143 por vial o placebo) oralmente o por medio de un tubo de alimentación de acuerdo con el estado

nutricional y/o capacidad de deglución) diariamente en los días 1 a 14 de los ciclos de tratamiento de 21 días, por hasta 3 ciclos (tomado en ayuna 1 hora antes o 2 horas después de una comida). El cisplatino a 100 mg/m² fue administrado de forma intravenosa por 60 min antes de la fracción de irradiación, una vez en cada ciclo por hasta 3 ciclos (en los días 2, 23 y 44) y ≥ 30 min (pero no más de 3 horas) después de Debio 1143/placebo. La radioterapia de intensidad modulada (IMRT, por su sigla en inglés) fraccionada convencional fue administrada al volumen tumoral bruto (GTV, por su sigla en inglés, [tumor primario y ganglios involucrados]), hasta una dosis total de 70 Gy en fracciones diarias de 2 Gy, por 5 días por semana por 7 semanas. Las áreas ganglionares primarias y del cuello sin compromiso tumoral (áreas de irradiación electivas/profilácticas) recibieron una dosis total de 50 Gy. De acuerdo con las guías de la Sociedad de Oncología Médica Europea, los pacientes recibieron tratamiento profiláctico con granisetron o palonosetron, dexametasona y aprepitant, antes y después del cisplatino para prevenir daño renal y emesis.

[0312] Las evaluaciones del tumor se realizaron en la selección cuando se evaluó a los pacientes. y etapificaron usando AJCC TNM v7.0 (2010). Una tomografía computarizada (CT, por su sigla en inglés) y/o resonancia magnética nuclear (RMN, por su sigla en inglés) de la región de la cabeza y cuello, y CT del pecho y también se realizaron tomografía por emisión de positrones con fluorodesoxiglucosa (¹⁸FDG-PET, por su sigla en inglés) opcionales. Durante el estudio, se realizaron

evaluaciones de respuesta tumoral del investigador de acuerdo con las guías RECIST (v1.1). ¹⁸FDG-PET, aunque no es obligatorio, estaba permitido si había dudas respecto de si existía enfermedad residual, o para identificar lesiones nuevas, que luego debían ser confirmadas por CT o biopsia/cirugía. La visita del final del tratamiento fue 10 días después del fin del tratamiento (± 3 días). Se programó un seguimiento de seguridad para 30-40 días después del final del tratamiento, y el primer seguimiento de eficacia 11 semanas (± 1 semana), después del final de la visita de tratamiento, seguido por una reevaluación cada 3 meses hasta los 2 años después de la aleatorización. A los pacientes que todavía estaban en curso en ese momento se les pidió que ingresaran al seguimiento extendido, que continuó para todos los pacientes hasta que el último paciente cumplió 3 años desde la aleatorización. Durante el seguimiento extendido, la frecuencia de las evaluaciones fue de intervalos de 3 a 6 meses. Los pacientes continuaron con la evaluación del estado de la enfermedad y la toxicidad de inicio tardío hasta la progresión de la enfermedad o un cambio a otra terapia sistémica contra el cáncer.

[0313] Cuando un evento adverso podía atribuirse razonablemente a la quimioradioterapia, se intentaron ajustes a la quimioradioterapia antes de ajustar la dosis de Debio 1143/placebo. En pacientes que experimentaron toxicidades relacionadas con Debio1143 que requirieron una reducción de la dosis, Debio 1143/placebo se redujo en 50 mg en cada ocurrencia; se permitió un máximo de dos reducciones de dosis.

Si se indicó una reducción de dosis adicional, se discontinuó Debio 1143/placebo; no se permitió re-escalar.

[0314] El historial médico y los datos demográficos se recopilaron en la selección. El examen físico se realizó en la selección, en el día 1 de cada ciclo, en la visita al final del estudio y en cada visita de seguimiento de eficacia subsecuente. Los eventos adversos y la co-medicación fueron monitoreados a través del estudio desde la firma del consentimiento informado (28 días antes de la primera dosis) hasta 30 días después de la última dosis del fármaco en estudio. Los efectos adversos fueron calificados de acuerdo con el Criterio de Terminología Común para Eventos Adversos (NCI CTCAE, por su sigla en inglés) versión 4.03. Toda la información relacionada con las manifestaciones inusuales o eventos adversos fue recolectada por el investigador en cada visita. El investigador estaba obligado a notificar al patrocinador o delegado de cualquier evento adverso grave, independientemente del motivo, dentro de las 24 horas de ser informado de su ocurrencia. El control de calidad del contorno y la dosimetría fue realizado por radio-oncólogos expertos independientes. Las toxicidades tardías se definieron en el protocolo y se controlaron durante todo el período de seguimiento de la eficacia hasta la visita de finalización del estudio.

Resultados

[0315] El criterio de valoración principal fue la proporción de pacientes que lograron control locorregional a los 18 meses desde el fin de la quimioradioterapia, definido como la

ausencia documentada de falla locorregional hasta ese momento inclusive. El fracaso locorregional fue registrado por el investigador, ya sea de acuerdo con los criterios RECIST o en base a la evaluación clínica cegada del investigador y confirmado por biopsia. Los criterios de valoración secundarios clave fueron: supervivencia libre de progresión, definida como el tiempo desde la aleatorización hasta la muerte (por cualquier causa) o progresión de la enfermedad; duración del control locorregional, definido como el tiempo desde el fin de la quimioradioterapia a la ocurrencia de la recaída locorregional; tiempo hasta la recaída a distancia, definido como el tiempo desde el final de la quimioradioterapia hasta las ocurrencias de recaída a distancia, y supervivencia general, definido como el tiempo desde la aleatorización a la muerte por cualquier causa. Otros puntos de valoración secundarios incluyen la tasa de respuesta completa seis meses después del tratamiento, mejor respuesta general y tasa de respuesta a 3 y 6 meses después del tratamiento.

Resultados

[0316] Entre el 25 de Enero de 2016 y el 24 de Abril de 2017, se registraron 96 pacientes y se asignaron aleatoriamente para recibir Debio 1143 más quimioradioterapia (n=48) o placebo más quimioradioterapia (n=48); estos pacientes constituyeron la población con intención de tratar. Sólo un paciente, del grupo placebo/quimioradioterapia, no recibió el tratamiento del estudio, de esta forma, había 95 pacientes en la población de seguridad. Las características basales estaban bien

balanceadas entre los dos grupos; en el grupo Debio 1143 había ocho (17%) pacientes con tumores primarios de laringe, versus tres(4%) en el grupo placebo, y tres (6%) pacientes con cáncer orofaríngeo HPV-positivo, versus cinco (10%) en el grupo placebo, aunque las etapas de la enfermedad estaban bien balanceadas, así como el tamaño tumoral y el compromiso de ganglios linfático. Todos los pacientes tenían una historia de tabaquismo intensa. Más de la mitad de los pacientes eran bebedores actuales en el basal, con un consumo de alcohol elevado (mediana de los tragos promedio por semana siendo 21).

[0317] El corte de los datos fue el 15 de julio de 2019. La exposición a tratamiento con Debio 1143/placebo fue comparable entre los dos; la mediana de la dosis acumulativa total de cisplatino fue 288 mg/m² en ambos grupos, y 42 de 48 (88%) pacientes recibieron dos o más ciclos de cisplatino en el grupo Debio 1143 versus 39 de 47 (83%) en el grupo placebo. La mediana de la dosis acumulativa total de radioterapia (IMRT, por su sigla en inglés) administrada al volumen tumoral bruto (GTV, por su sigla en inglés) fue de 70 Gy (Rango intercuartil (IQR, por su sigla en inglés); 70-70) en ambos grupos y 51,8 Gy (IQR; 50-54,4 [grupo Debio 1143] 50-51,8 [grupo placebo]) a los ganglios linfáticos electivos regionalmente, en ambos grupos. Siete de 48 (15%) pacientes discontinuaron Debio 1143, mientras seis de 48 (13%) pacientes discontinuaron el placebo.

[0318] En el punto de tiempo de 18 meses, el punto final primario preespecificado de la tasa de control locorregional fue significativamente mayor en el grupo Debio 1143. Se logró

control locorregional y continuo en 26 de 48 (54%) pacientes en el grupo Debio 1143 (95% CI: 39-69) versus 16 de 48 (33%) pacientes en el grupo placebo (95% CI: 20-48), (odds ratio 2,69; 95% CI: 1,13-6,42, $p=0,026$). Los estimados Kaplan-Meier de control locorregional a los 18 meses después del fin de la quimioradioterapia fueron 78% en el grupo Debio 1143 versus 67% en el grupo placebo. La mediana de la duración del control locorregional no se alcanzó en ninguno de los grupos de tratamiento (hazard ratio [HR] 0,53 [95% CI 0,22-1,30], $p=0,165$).

[0319] La supervivencia de progresión libre fue un criterio de valoración secundario clave, la mediana de supervivencia libre de progresión para los pacientes en el grupo Debio 1143 no se alcanzó en el corte de los datos y fue de 16,9 meses por el grupo placebo ([HR] 0,37; 95% CI 0,18-0,76; $p=0,007$); la proporción de pacientes que estaban libre de progresión en el grupo Debio 1143 a los 24 meses fue de 72% (95% CI 56%-84%) comparado con 41% (95% CI 0,25-0,55) en el grupo placebo ($p=0,003$). Consistente con PFS, hubo una tendencia positiva hacia una mejor supervivencia general en el grupo Debio 1143 ([HR] 0,65; 95% CI 0,32-1,33; $p=0,243$). La mediana de supervivencia general no se alcanzó en ninguno de los grupos a los 24 meses. Se está realizando un seguimiento ciego adicional.

[0320] La primera evaluación tumoral ocurrió a aproximadamente 11 semanas después de la quimioradioterapia: se observó una respuesta completa en 17 de 48 (35%) pacientes en ambos grupos, respuesta parcial en 13 de 48 (27%) en el

grupo Debio 1143 versus 15 de 48 (31%) en el grupo placebo. En la siguiente evaluación tumoral, seis meses después de la quimioradioterapia, hubo una respuesta completa en 25 de 48 (52%) pacientes en el grupo Debio 1143 versus 18 de 48 (38%) en el grupo placebo, y respuesta parcial en siete de 48 (15%) en el grupo Debio 1143 versus cinco de 48 (10%) en el grupo placebo.

[0321] En general, la adición de Debio 1143 a la quimioradioterapia fue bien tolerada y consistente con el perfil de seguridad de la quimioradioterapia sola. Todos los pacientes experimentaron al menos un evento adverso relacionado con el tratamiento. Eventos adversos de al menos grado 3 fueron reportados en 41 de 48 (85%) pacientes en el grupo Debio 1143 y 41 de 47 (87%) pacientes en el grupo placebo. Los eventos más comunes fueron disfagia, inflamación de las mucosas, y anemia, con los eventos de grado 3 siendo más frecuentes en el grupo Debio 1143. En el grupo Debio 1143 nueve (19%) pacientes experimentaron eventos de grado 4, ninguno experimentó eventos de grado 5. En el grupo placebo, los eventos grado 4 fueron reportados en 11 (23%) pacientes y eventos grado 5 ocurrieron en dos (4%) pacientes (1 falla multi orgánica, 1 asfixia). Los eventos adversos graves emergentes del tratamiento se registraron en 58 pacientes (30 [63%] en el grupo Debio 1143 versus 28 [60%] en el grupo placebo).

[0322] Los eventos adversos emergentes del tratamiento llevaron a reducciones de dosis de Debio 1143 fueron reportados en nueve de 48 (19%) pacientes; el más común fue

el aumento de alanina aminotransferasa en cinco (10%) pacientes. Cinco (11%) pacientes tuvieron eventos adversos emergentes del tratamiento llevando a reducción de dosis del placebo, el más común fue vómitos en dos (4%) pacientes.

[0323] el tratamiento con Debio 1143 no aumenta la frecuencia o severidad de eventos adversos asociado con cisplatino (insuficiencia renal, neutropenia febril, trombocitopenia, neuropatía sensorial periférica o vómitos severos) con excepción de tinnitus grado 1-2 en 15 de 48 (31%) versus 10 de 47 (21%) en el grupo placebo. Aumento de Grado 3 en aspartato aminotransferasa y alanina aminotransferasa fueron mayores en el grupo Debio 1143. Sin embargo, no se identificó claramente una tendencia entre el aumento de las transaminasas y la exposición a Debio 1143 (en términos de área bajo la curva). A destacar, no hubo aumento de las transaminasas de grado 4 en el grupo Debio 1143 ni aumento de bilirrubina de grado 3. Hubo una incidencia mayor de anemia grado 4 y una incidencia mayor de neutropenia grado 4 en el grupo Debio 1143. Sin embargo, las frecuencias de neutropenia febril grado 3 a 4 reportadas como un evento adverso emergente del tratamiento fueron similares entre los grupos de tratamiento. En general, la toxicidad tardía fue balanceada y la toxicidad tardía de grado 3 o superior fue relativamente rara en ambos grupos de tratamiento. En el grupo Debio 1143, 14 pacientes murieron versus 17 en el grupo placebo. Ninguna de las muertes fue considerada como relacionada con el tratamiento.

[0324] Al 21 de julio de 2020, la mediana de seguimiento fue de 33 meses. Debio 1143 combinado con CRT mostró una mejora

estadísticamente significativa en OS vs el placebo al reducir el riesgo de mortalidad en 51% (HR=0,49, [95% CI: 0,26-0,92], $p=0,0261$). La tasa de OS a los 3 años fue de 66% (95% CI: 49-78) en el brazo de Debio 1143 versus 51% (95% CI: 34-65) en el brazo del placebo; la mediana de OS no fue alcanzada con Debio 1143 vs. 36,1 meses con el placebo (95% CI: 21,8-46,7) (Figura 3C). Se demostró una mejora estadísticamente significativa en PFS, reduciendo el riesgo de progresión de la enfermedad o muerte en 66% (HR=0,34 [95% CI, 0,17-0,68], $p=0,0023$) y mejorando la probabilidad de PFS a los 36 meses a 72% en el brazo de Debio 1143 comparado con un 36% en el brazo del placebo (Figura 1C). Los estimados Kaplan-Meier de control locorregional a los 36 meses después del fin de la quimioradioterapia fueron 78% en el grupo de Debio 1143 versus 56% en el grupo del placebo. La mediana de la duración del control locorregional no se alcanzó en ninguno de los grupos de tratamiento (hazard ratio [HR] 0,47 [95% CI 0,19-1,15], $p=0,095$) (Figura 2C).

[0325] El perfil de seguridad predecible y manejable observado con Debio 1143 + CRT después de 2 años se mantuvo sin cambios después de 3 años.

[0326] Estos resultados con un seguimiento prolongado confirman los informados a los 24 meses, y muestran además un beneficio en la OS estadística y clínicamente significativo al agregar Debio 1143 a la CRT.

Ejemplo 4

[0327] Se conducirá un estudio para determinar una evaluación de la eficacia de Debio 1143 versus el placebo correspondiente cuando se agrega a la quimioradioterapia concomitante en base a platino estándar en individuos con LA-SSCHN de alto riesgo. Se incluirán aproximadamente 700 individuos adultos hombres y mujeres con LA-SCCHN inoperable, no tratado previamente, de alto riesgo confirmado histológicamente (Etapa III, Etapa IVA, o Etapa IVB, determinado de acuerdo con la etapificación del Comité Conjunto Estadounidense sobre el Cáncer (AJCC, por su sigla en inglés)). Los individuos con un sitio primario en la orofaringe deben ser HPV-negativo de acuerdo con una inmunohistoquímica p16 o pueden ser HPV-positivos si tienen una historia de tabaquismo positiva de 10 paquetes-año o más o el tumor es T4b y/o N3 y/o extensión del nódulo extracapsular positiva de acuerdo con la etapificación de AJCC.

[0328] Debio 1143 a 200 mg/día, una vez al día, en los días 1-14 cada 3 semanas como una solución oral. Si es necesario, la solución oral será administrada por medio de un tubo nasogástrico, percutáneo de gastrostomía endoscópica, o tubo de yeyunostomía endoscópico percutáneo. El placebo correspondiente, será administrado una vez al día, en los días 1-14 cada 3 semanas como una solución oral por medio de un tubo nasogástrico, percutáneo de gastrostomía endoscópica, o tubo de yeyunostomía endoscópico percutáneo si es necesario.

[0329] En la variante 1, el cisplatino (formulación comercial) será administrado empezando en el día 2 del ciclo

1, 1 hora después de la administración de Debio 1143, administrado en la dosis alta (100 mg/m^2 cada 3 semanas) o en la dosis baja (40 mg/m^2 semanalmente), como una infusión intravenosa (IV), de acuerdo con las guías institucionales, con hidratación $\pm$ manitol pre y post-infusión y/o diuréticos de la siguiente manera.

Régimen de cisplatino de dosis baja: El cisplatino es administrado en los días 2, 9 o 10, o 16 o 17 de los ciclos 1, 2, y 3 del primer régimen.

Régimen de cisplatino de dosis alta: El cisplatino es administrado en el día 2 de los ciclos 1, 2, y 3 del primer régimen.

[0330] En la variante 2, el cisplatino (formulación comercial) será administrado empezando en el día 1 del ciclo 1, 1 hora después de la administración de Debio 1143, administrado en una dosis elevada (100 mg/m^2 cada 3 semanas) o en una dosis baja (40 mg/m^2 semanalmente), como una infusión intravenosa (IV), de acuerdo con las guías institucionales, con hidratación $\pm$ manitol pre y post-infusión y/o diuréticos.

[0331] En ambas variantes, los individuos con una tasa de filtración glomerular (GFR, por su sigla en inglés) entre 30-59 mL/min/ $1,73\text{m}^2$ área de superficie corporal (BSA, por su sigla en inglés), que no son elegibles para recibir cisplatino con radioterapia (RT, por su sigla en inglés) concomitante, pueden empezar con el programa con carboplatino equivalente. El carboplatino (formulación comercial) es administrado en una dosis elevada ($\text{AUC}=4,5\text{-}5$, cada 3 semanas) o en una dosis

baja (AUC=1,5-2 semanalmente), como una infusión IV por al menos 30 minutos, de acuerdo con las guías institucionales.

[0332] Se administrará RT con fraccionamiento convencional, 2,0 Gy/fracción, 5 fracciones por semana, serán administradas al sitio primario del tumor y las áreas involucradas locoregionalmente por 7-9 semanas (hasta un máximo de 70 Gy (en la variante 1 previamente mencionada) o un máximo de 72 Gy (en la variante 2 previamente mencionada)), ya sea con radioterapia de intensidad modulada (IMRT, por su sigla en inglés) o radioterapia conformada en 3D planeando un volumen objetivo sistemático primario (STV). Las áreas ganglionares sin compromiso clínico del tumor recibirán una dosis total de hasta 50 Gy.

[0333] En ambas variantes, el tratamiento con Debio 1143/ placebo correspondiente será administrado bajo condiciones de ayuno (por al menos 1 hora antes de la administración y por al menos 2 horas después) en combinación con CRT, empezando el mismo día que el inicio del platino y radioterapia.

[0334] Los individuos recibirán Debio 1143/ placebo correspondiente y el tratamiento con platino por la duración de la RT concomitante (7-9 semanas). Al final de la RT, el platino se detendrá y Debio 1143 / placebo continuará por dos ciclos adicionales de 3 semanas como un agente único.

[0335] Debio 1143 / placebo será administrado en los días 1 a 14 de los ciclos de 3 semanas, con tres ciclos de Debio 1143 / placebo con platino concomitante durante 7-9 semanas de RT, seguido por dos ciclos de Debio 1143 / placebo solo, con una visita de fin del tratamiento (EOT, por su sigla en inglés) 2

semanas después de la última dosis de Debio 1143 / placebo en el día 14 del ciclo 5. Se considera que el periodo de tratamiento es, de esta forma, de hasta 16 semanas. El tratamiento será administrado hasta la ocurrencia de enfermedad progresiva (PD, por su sigla en inglés) o toxicidad inaceptable.

Ejemplo 5

[0336] Se puede realizar un estudio de Debio 1143 para la administración en combinación con quimioradioterapia concomitante basada en platino estándar como tratamiento inicial en pacientes con LA-SCCHN de alto riesgo.

[0337] Aproximadamente 600 sujetos serán aleatorizados en uno de los dos brazos que comparan la eficacia y seguridad de Debio 1143 versus el placebo correspondiente cuando es administrado en combinación con CRT en base a platino en individuos con LA-SCCHN inoperable, no tratado previamente, de alto riesgo.

[0338] Los individuos elegibles serán aleatorizados en una proporción de 1:1 para recibir Debio 1143 + CRT (brazo A) o placebo correspondiente + CRT (brazo B), con una estratificación por región, etnia, sitio del tumor primario, compromiso de ganglios linfáticos, y nivel de hemoglobina.

[0339] El objetivo primario es demostrar una eficacia superior de Debio 1143 versus el placebo correspondiente cuando se agrega a la CRT en individuos con LA-SCCHN de alto riesgo, según lo evaluado por el investigador, con el criterio de valoración principal siendo la supervivencia libre de

eventos (EFS, por su sigla en inglés), según lo evaluado por el investigador. El criterio de valoración secundario clave es EFS, de acuerdo con un comité de revisión independiente ciego (BIRC, por su sigla en inglés) y OS

[0340] los sujetos tendrán LA-SCCHN inoperable, sin tratamiento previo, de alto riesgo, confirmado histológicamente (Etapa III, Etapa IVA o Etapa IVB, de acuerdo con la AJCC) (por ejemplo, cavidad oral, hipofaringe, laringe, orofaringe). Los individuos que tienen la orofaringe como sitio primario deben ser HPV-negativo de acuerdo con una inmunohistoquímica p16.

[0341] A los individuos se les administrará una solución oral de Debio 1143 a 200 mg/día, una vez al día, en los días 1-14 de un ciclo de 3 semanas, por hasta 3 ciclos, en combinación con CRT. Debio 1143 será administrado el mismo día que la radioterapia (Día 1). Si es necesario, la solución oral será administrada por medio de un tubo nasogástrico, percutáneo de gastrostomía endoscópica (PEG), o tubo de yeyunostomía endoscópico percutáneo. Los individuos aleatorizados al brazo placebo se les administrará una solución oral de placebo correspondiente de manera similar a aquellos recibiendo Debio 1143.

[0342] El tratamiento con Debio 1143 y placebo será administrado bajo condiciones de ayuno (por al menos 1 hora antes del inicio de la administración y por al menos 2 horas después del fin de la administración).

[0343] Dosis elevadas de cisplatino (formulación comercial) (100 mg/m²) en el día 1 (variante 1) o día 2 (variante 2) de

un ciclo de 3 semanas, por hasta 3 ciclos, como una infusión intravenosa (IV), de acuerdo con las guías institucionales, con hidratación pre y post-infusión $\pm$ manitol y/o diuréticos.

[0344] Los individuos con una tasa de filtración glomerular (GFR, por su sigla en inglés) entre 30-59 mL/min/1,73 m² de área de superficie corporal (BSA, por su sigla en inglés) después del ciclo 1 que no son consideradas elegibles para recibir cisplatino con radioterapia concomitante en los ciclos subsecuentes, pueden continuar en los ciclos 2 y 3 con el programa equivalente de carboplatino (AUC=4,5-5) en el día 1 (de acuerdo con la variante 1 previamente mencionada) o día 2 (de acuerdo con la variante 2 previamente mencionada) del ciclo de 3 semanas, como una infusión IV durante al menos 30 minutos, por las guías institucionales.

[0345] El platino será administrado 30 minutos después de Debio 1143/placebo y antes de la radioterapia.

[0346] Se administrará RT de fraccionamiento Convencional, 2,0 Gy/fracción, 5 fracciones por semana (5/7 días), al sitio del tumor primario y áreas comprometidas locoregionalmente, por 7-9 semanas (hasta un máximo de 70 Gy), ya sea por radioterapia de intensidad modulada o radioterapia conformacional 3D con planificación del volumen objetivo sistemático primario. Las áreas ganglionares sin compromiso tumoral clínico recibirán una dosis total de hasta 50 Gy.

Ejemplo 6

[0347] Se llevará a cabo un estudio fundamental con el objetivo de generar datos para respaldar las presentaciones

regulatorias de Debio 1143 para la administración en combinación con quimioradioterapia concomitante estándar en base a platino como tratamiento inicial en sujetos LA-SCCHN de alto riesgo.

[0348] Aproximadamente 650 individuos con LA-SCCHN irresecable, sin tratamiento previo, de alto riesgo y confirmado histológicamente (Etapa III, IVA o IVB, de acuerdo con el Comité Conjunto Estadounidense sobre el Cáncer [AJCC, por su sigla en inglés]/etapificación TNM, 8ª ed.) serán aleatorizados en una tasa de 1:1 para recibir Debio 1143 + CRT (brazo A) o placebo correspondiente + CRT (brazo B) para comparar la eficacia y seguridad de Debio 1143 versus placebo correspondiente. Los individuos cuyo sitio primario es la orofaringe (OPC, por su sigla en inglés) deben ser HPV-negativo de acuerdo con inmunohistoquímica p16.

[0349] El objetivo principal es demostrar la eficacia superior de Debio 1143 versus placebo correspondiente cuando se agrega a CRT en individuos con LA-SCCHN de alto riesgo.

[0350] A los individuos se les administrará una solución oral de Debio 1143 a 200 mg/día, una vez al día, en los días 1-14 de un ciclo de 3 semanas (q3w), por hasta 3 ciclos, en combinación con CRT por hasta 3 ciclos. Se administrará Debio 1143 a partir del mismo día que la (Día 1). Después del fin del CRT, se continuará monoterapia de Debio 1143 a 200 mg/día en los días 1-14 q3w por hasta 3 ciclos adicionales, de forma doble ciego. Si es necesario, la solución oral se administrará por medio de un tubo nasogástrico, percutáneo de gastrostomía endoscópica (PEG, por su sigla en inglés), o tubo de

yeyunostomía endoscópico percutáneo. A los individuos aleatorizados al brazo placebo se les administrará una solución oral de placebo correspondiente de forma similar a aquellos recibiendo Debio 1143.

[0351] Debio 1143 debe ser administrado oralmente temprano en la mañana, luego de un ayuno de al menos 2 horas después de cualquier comida. Los pacientes deben ayunar por al menos 1 hora después de la dosificación. El agua se permite libremente.

[0352] Dosis alta de cisplatino (formulación comercial) (100 mg/m²) en el día 2 q3w, por hasta 3 ciclos, como una infusión intravenosa (IV) por al menos 90 minutos, de acuerdo con las guías institucionales, con hidratación pre y post-infusión ± manitol y/o diuréticos. Se administrarán antieméticos estándar de acuerdo con las guías institucionales; se permiten antagonista del receptor 5-HT₃s tales como granisetron o palonosetron, sin embargo, se debe evitar el ondansetron.

[0353] En los días en los que RT y CT van a ser administrados (ver Figura 5), Debio 1143 o el placebo correspondiente deben ser administrados entre 3h a 30 minutos antes de la CT, y la CT debe ser administrada antes de la RT.

[0354] En los días cuando sólo se debe administrar RT (ver Figura 5), Debio 1143 o el placebo correspondiente debe ser administrado antes de la RT.

[0355] Si la administración de una dosis de Debio 1143 se retrasa y la razón de este retraso NO es toxicidad, el paciente puede tomar la dosis no más tarde que 6 horas después del tiempo de administración normal. Si el retraso excede las 6

horas, el paciente debe esperar a la siguiente administración programada. Las dosis de Debio 1143 /placebo correspondiente que fueron omitidas un día específico no deben ser administradas bajo ninguna circunstancia cualquier otro día de forma adicional a la administración programada.

[0356] No se debe readministrar una dosis adicional luego de vomitar; el paciente debe esperar la siguiente administración programada.

[0357] Después de una interrupción del tratamiento NO causada por un Evento Adverso relacionado con Debio 1143/ placebo correspondiente, el tratamiento puede reanudarse a la misma dosis solo si el paciente no requirió más de 1 interrupción del tratamiento por ciclo y la interrupción duró un máximo de 3 días consecutivos. En caso de náuseas, vómitos y diarrea, los ajustes de dosis deben aplicarse solo después de una terapia de apoyo óptima.

Las reglas generales para la administración de Debio 1143/placebo son:

[0358] Sólo se permitirán dos reducciones de dosis secuenciales de 2,5 ml por paso (correspondiente a 50mg/día de Debio 1143 en el brazo A), hasta una dosis mínima de 5 mL/día (correspondiente a 100 mg/día de Debio 1143 en el brazo A). Si se requiere una mayor reducción de la dosis debido a la toxicidad de al menos grado 2, la administración de Debio 1143/placebo correspondiente será discontinuada permanentemente.

[0359] Una vez que la dosis de Debio 1143 o placebo correspondiente ha sido reducida, el paciente, el paciente seguirá recibiendo la misma dosis hasta que se requiera una mayor reducción de la dosis, o hasta que se produzca la interrupción permanente de la dosis debido a la toxicidad, o hasta el final del tratamiento del estudio. No se permitirá volver a escalar la dosis de Debio 1143/placebo correspondiente después de la reducción de la dosis durante el estudio.

[0360] Durante el periodo del tratamiento de combinación, si la IMRT es interrumpida, Debio 1143/placebo correspondiente debe ser interrumpido. Si la IMRT es reiniciada, Debio 1143 debe ser reiniciado en el siguiente día de administración de Debio 1143 programado originalmente. Si la IMRT es discontinuado permanentemente, entonces la administración de Debio 1143/placebo correspondiente se debe mantener SOLO si el paciente ha recibido al menos 70% de la dosis de IMRT total planeada. De lo contrario el tratamiento con Debio 1143/placebo correspondiente debe ser discontinuado, la visita EOT debe ser realizada y el paciente debe permanecer en el estudio para seguimiento de acuerdo con el protocolo.

[0361] El número de días de tratamiento con administración de Debio 1143 no debe exceder 42 días/periodo (periodo de tratamiento de combinación y periodo de monoterapia).

[0362] La discontinuación de CT no resultará en la discontinuación de Debio 1143/placebo correspondiente.

Quimioterapia

[0363] Todos los pacientes recibirán dosis elevadas de cisplatino (100 mg/m^2) al menos durante el primer ciclo. Antes de cada administración, la depuración de creatinina debe ser de $>59 \text{ mL/min/1,73 m}^2$; el paciente no debe presentar ninguna neurotoxicidad u ototoxicidad de grado 2 o superior.

[0364] La dosis alta de cisplatino (formulación comercial) será administrada en el día 2 de cada ciclo (cada ciclo está compuesto de 21 días) por 3 ciclos (Figura 5). La primera administración debe tomar lugar en el día 2 del primer ciclo. En el ciclo 2 y 3, el cisplatino puede ser administrado en D2 o D3. Los pacientes que hayan recibido 3 ciclos de cisplatino serán considerados como habiendo completado el CT.

[0365] La dosis elevada de cisplatino debe ser administrada a una dosis de 100 mg/m^2 , pero la dosis debe ser limitada a un máximo de 200 mg si el BSA es $2,00 \text{ m}^2$ o más. La infusión intravenosa (IV) debe ser administrada durante al menos 90 minutos con hidratación pre- y post-infusión +/- manitol y/o diuréticos. La administración debe ocurrir al menos 30 minutos después de Debio 1143/placebo correspondiente y antes de la IMRT.

[0366] El cisplatino requerirá hidratación agresiva. Cualquier deshidratación previa debe ser corregida.

[0367] En la tabla 4 se proporcionan las guías para el cambio a carboplatino en caso en que el paciente no sea elegible para continuar el tratamiento con cisplatino en el ciclo 2 y 3.

Tabla 4

Tipo de toxicidad	Parámetro	Acción	Orientación adicional
Toxicidad Hematológica	Neutropenia Febril	1. Interrumpir el tratamiento hasta una resolución de al menos Grado 2. 2a. Para el paciente recibiendo cisplatino y con GFR>60 mL/min/1,73 m², reiniciar el cisplatino a 70 mg/m². Dosis máxima es 140 mg. 2b. Para el paciente recibiendo cisplatino y con GFR<60 mL/min/1,73m², cambiar a carboplatino con un AUC=4,5 o 5. 2c. Para el paciente recibiendo carboplatino, reiniciar con un AUC=4-3,5.	Se permite el uso de factor estimulante de colonias de granulocitos (G-CSF) después del primer curso de tratamiento para pacientes que debieran experimentar neutropenia Grado 4 ($\leq 1,0 \times 10^9/L$) o que desarrollaron fiebre neutropénica entre ciclos de quimioterapia; G-CSF debe ser administrada de acuerdo con las pautas institucionales. No se permite el uso de eritropoyetina humana recombinante (rHu EPO). En caso de toxicidad grado 3 además de la reducción de dosis, se permite una segunda reducción de dosis a 50 mg/m² y limitada a 100 mg/dosis. Para los pacientes recibiendo carboplatino se puede aplicar una reducción de dosis equivalente.
	Trombocitopenia Grado 4	1. Interrumpir el tratamiento hasta la	En caso de toxicidad grado 3 además de una

Tipo de toxicidad	Parámetro	Acción	Orientación adicional
		resolución de al menos Grado 2. 2a. Para el paciente recibiendo cisplatino y con GFR>60 mL/min/1,73 m ² , reiniciar el cisplatino a 70 mg/m ² . Dosis máxima es 140 mg. 2b. Para pacientes recibiendo cisplatino y con GFR<60 mL/min/1,73 m ² , cambiar a carboplatino con un AUC=4,5 o 5. 2c. Para pacientes recibiendo carboplatino, reiniciar con un AUC=4-3,5.	reducción de dosis, se permite una segunda reducción de dosis a 50 mg/m ² y limitada a 100 mg/dosis. Para pacientes recibiendo carboplatino se puede aplicar una reducción de dosis equivalente.
	Anemia Grado 4	1. Interrumpir el tratamiento hasta resolución de al menos Grado 2. 2a. Para pacientes recibiendo cisplatino y con GFR> 60 mL/min/1,73 m ² , reiniciar cisplatino a 70 mg/m ² . Dosis máxima es 140 mg. 2b. Para pacientes recibiendo cisplatino y con GFR<60 mL/min/1,73 m ² , cambiar a carboplatino con un AUC=4,5 o 5. 2c. Para pacientes recibiendo carboplatino, reiniciar con un AUC=4-3,5.	
Daño Renal	Aumento de Creatinina	Para pacientes recibiendo cisplatino y con GFR>60 mL/min/1,73m ² , reiniciar cisplatino a 70 mg/m ² . Dosis máxima es 140mg. Para pacientes recibiendo cisplatino y	En caso de toxicidad grado 3 además de la reducción de dosis, se permite una segunda reducción de dosis a 50 mg/m ²

Tipo de toxicidad	Parámetro	Acción	Orientación adicional
		con GFR <60 mL/min/1,73m ² , cambiar a carboplatino con un AUC=4,5 o 5. Para pacientes recibiendo carboplatino, reiniciar con un AUC=4-3,5.	y limitada a 100 mg/dosis.
	Tasa de filtración glomerular (GFR) < 59 mL/min/1,73m ² de área de superficie corporal (BSA)	Cambiar a carboplatino con un AUC=4,5 o 5. Antes de cada administración, la creatinina debe ser 30-59 mL/min/1,73m ² ; el paciente no debe presentar ninguna neurotoxicidad u ototoxicidad de grado 2 o superior.	En C2 y C3, se debe administrar carboplatino en D2 (D23 y D44 del estudio, respectivamente) o D3 (D24 y D45 del estudio, respectivamente), como una infusión IV por al menos 30 minutos, de acuerdo con las guías as por institucionales. El carboplatino se debe administrar al menos 30 minutos después de Debio 1143/ placebo correspondiente y debe ser administrado antes de IMRT.
Neurotoxicidad	Neuropatía periférica grado 2	Reducir la dosis a 70 mg/m ² .	Los ajustes de dosis para la neurotoxicidad serán en base a los signos y síntomas el día del tratamiento.
	Neuropatía periférica grado ≥ 3	Discontinuar cisplatino.	
	Tinnitus	Si se resuelve entre ciclos, continuar el tratamiento con el 100% de la dosis. Si persiste, detener el tratamiento.	
	Daño auditivo	Cambiar a carboplatino con un AUC=4,5 o 5	En el ciclo 2 y 3, el carboplatino

Tipo de toxicidad	Parámetro	Acción	Orientación adicional
			debe ser administrado en D2 o D3, como una infusión IV por al menos 30 minutos, de acuerdo con las guías institucionales, con IMRT concomitante. El carboplatino debe ser administrado al menos 30 minutos después de Debio 1143/ placebo correspondiente y debe ser administrado antes de la radioterapia.
Toxicidad Cardíaca	Arritmia sintomática, bloqueo atrioventricular (excepto primer grado) o evento isquémico documentado	El tratamiento debe ser discontinuado permanentemente, pero el paciente debe permanecer en el estudio para seguimiento por protocolo.	
Daño hepático		No se necesitan ajustes de dosis.	
Nausea o vómitos con profilaxis óptima		1. Interrumpir el tratamiento hasta resolución de al menos Grado 2. 2a. Para pacientes recibiendo cisplatino y con $GFR > 60 \text{ mL/min/1,73 m}^2$, reiniciar cisplatino a 70 mg/m^2 . Dosis máxima es 140 mg . 2b. Para pacientes recibiendo cisplatino y con $GFR < 60 \text{ mL/min/1,73 m}^2$, cambiar a	En C2 y C3, el carboplatino debe ser administrado en D2 (D23 y D44 del estudio, respectivamente) o D3 (D24 y D45 del estudio, respectivamente), como una infusión IV por al menos 30 minutos, de acuerdo con las guías institucionales.

Tipo de toxicidad	Parámetro	Acción	Orientación adicional
		carboplatino con un AUC=4,5 o 5. 2c. Para pacientes recibiendo carboplatino, reiniciar con AUC=4-3,5. Antes de cada administración, la depuración de creatinina debe ser 30-59 mL/min/1,73 m ² ; El paciente no debe presentar ninguna neurotoxicidad u ototoxicidad de grado 2 o superior.	El carboplatino debe ser administrado al menos 30 minutos después de Debio 1143/placebo correspondiente y debe ser administrado antes de IMRT.

[0368] Las guías de dosificación de carboplatino son las siguientes. No se requiere hidratación pre- o postratamiento o diuresis forzada para la administración de carboplatino.

Ecuación de Calvert

Dosis de Carboplatino (mg) = Área bajo la curva objetivo (AUC mg·min/mL) x (GFR* + 25) *GFR estimado por medio de depuración de creatinina calculada usando la Ecuación de Cockcroft-Gault (ver más abajo).

Ecuación de Cockcroft-Gault

CrCl (hombre; mL/min) = (140 - edad) x (peso en kg)
72 x creatinina sérica (mg/dL)

CrCl (mujeres; mL/min) = 0,85 x CrCl (hombre)

Cálculo de la dosis máxima de Carboplatino

[0369] La FDA ha recomendado que el médico considera limitar la dosis de carboplatino para la exposición deseada (AUC) para evitar la toxicidad potencial debido a la sobredosis. La dosis

máxima se basa en el estimado de GFR que es limitado a 125 mL/min en pacientes con función renal normal.

[0370] En base a la fórmula de Calvert descrita en la etiqueta de carboplatino, las dosis máximas pueden ser calculadas como:
 Dosis máxima de carboplatino (mg) = AUC objetivo (mg·min/mL)
 x (125 mL/min + 25)

Para un AUC objetivo= 6, la dosis máxima es $6 \times 150 = 900$ mg

Para un AUC objetivo= 5, la dosis máxima es $5 \times 150 = 750$ mg

Para un AUC objetivo = 4, la dosis máxima es $4 \times 150 = 600$ mg

consideraciones adicionales

Sobrepeso o pacientes obesos ($BMI \geq 25 \text{ kg/m}^2$): Considerar el usar un peso corporal ajustado.

Peso corporal ajustado (kg) = peso corporal ideal (IBW, por su sigla en inglés) + $0,4 \times (\text{peso corporal total [TBW, por su sigla en inglés]} - \text{IBW})$

Pacientes con creatinina sérica (Cr, por su sigla en inglés) anormalmente baja, incluyendo ancianos o pacientes caquéticos: Considerar usar una Cr mínima de 0,7 mg/dL para evitar una sobreestimación de CrCl.

CrCl medido: Considerar usar ácido etilendiamina tetraacético (EDTA, por su sigla en inglés) o una orina de 24-horas para medir CrCl (no es una ecuación matemática basada en la creatinina sérica) cuando se dosifica con un AUC mayor que 6 o cuando se usa un CrCl no limitado.

[0371] Pre y post antagonistas del receptor 5-HT₃, tales como antagonisetrón o palonosetrón están permitidos si está previsto en las guías institucionales, pero se debe evitar ondansetrón.

La modificación, interrupción y discontinuación de la dosis de quimioterapia

[0372] Los efectos tóxicos esperados relacionados con el tratamiento son principalmente hematológicos (neutropenia, trombocitopenia, anemia), neurológicos (neuropatía periférica) y renal (disfunción renal, falla renal, elevaciones de creatinina).

[0373] Los ajustes de dosis de CT a inicio de un ciclo deben ser en base al nadir del conteo hematológico o toxicidad no hematológica máxima del ciclo de tratamiento previo. El tratamiento puede ser retrasado para permitir suficiente tiempo para la recuperación.

[0374] No se debe administrar un ciclo repetido de cisplatino hasta que:

- Depuración de creatinina ≥ 50 mL/min
- BUN < 25 mg/100 mL
- Plaquetas $> 100 \times 10^9/L$
- Neutrófilos $> 1,0 \times 10^9/L$

Radioterapia

[0375] A partir del ciclo 1 a 3, el IMRT de fraccionamiento estándar (solo se permite IMRT) debe empezar en el D1 de cada ciclo después de la administración de Debio 1143 y CT. La radioterapia debe ser administrada por 7 semanas:

Al volumen bruto del tumor (GTV, por su sigla en inglés): 5 fracciones por semana (5/7 días), 1 fracción por día, 2,0 Gy/fracción, hasta un total de 70 Gy se debe administrar como irradiación electiva en áreas locoregionales: 5 fracciones por semana (5/7 días), 1 fracción por día, 2,0 Gy/fracción hasta 50 Gy.

[0376] En caso de que la IMRT se suspenda por razones administrativas, la dosis total planeada puede ser administrada hasta la semana 9.

[0377] Los pacientes necesitan cumplir los siguientes criterios para empezar IMRT en D1C2 y D1C3: ANC (conteo de neutrófilos absoluto, por su sigla en inglés) $\geq 1000/\text{mm}^3$ (por microlitro), plaquetas $\geq 75000/\text{mm}^3$ (por microlitro), Hb $\geq 8,0$ g/dL, albumina $\geq 1,8$ g/dL, ALT/ AST $\leq \times 5$ ULN, bilirrubina Total $\leq \times 2$ ULN.

[0378] No se permiten interrupciones de la terapia de radiación planeada.

[0379] La interrupción de IMRT para permitir resolución/mejora de toxicidades de radio-quimio no debe exceder 21 días de tratamiento en total.

[0380] No se deben permitir más de 2 dosis faltantes en una semana. Si no se pueden evitar las interrupciones del tratamiento, se deben documentar las razones.

[0381] Las fracciones interrumpidas deben reemplazarse de la siguiente manera:

Si se pierden dos dosis en una misma semana, agregar una segunda fracción en un día de la misma semana, siempre que se

permita un intervalo mínimo de 6 horas entre las dos fracciones.

0

Administrar las fracciones interrumpidas al final del tratamiento

[0382] En cualquier caso, no más de 6 fracciones serán dadas en cualquier semana en particular.

[0383] Si se interrumpe RT por más de 21 días de tratamiento, se debe realizar la visita de EOT. El paciente discontinuará permanente Debio 1143, pero permanecerá en el estudio para seguimiento, según el protocolo.

[0384] El estudio consiste en 3 periodos:

1. Evaluación: D-42 a D-1 (6 semanas + ventana de 1 semana antes de D-42).

2. Tratamiento: D1 al D140 (9 semanas + 9 semanas + 1 semana)

a) Tratamiento de combinación: 3 x ciclos de 3 semanas de Debio 1143/placebo + CRT concomitante.

b) Monoterapia: 3x ciclos de 3 semanas de monoterapia de Debio 1143/placebo

3. Seguimiento: Los individuos serán monitoreados hasta la muerte, hasta que el último individuo en el estudio alcance su visita de 60 meses post aleatorización o discontinuación del estudio, lo que ocurra primero.

[0385] Un cronograma de las administraciones se proporciona en la Figura 5. En el protocolo representado en la Figura 5, al paciente humano se le administra el Compuesto A en los Días 1-14 y no el Compuesto A en los Días 15-21 de un ciclo de 21 días. Al paciente humano también se le administra

concurrentemente un fármaco quimioterapéutico en base a platino (por ejemplo, cisplatino o carboplatino) solo en el Día 2, así como también radioterapia en los días 1-5, 8-12, y 15-19 del ciclo de 21 días. El ciclo de 21 días es repetido dos veces adicionales (para que la radioterapia sea administrada por 9 semanas). Si la radioterapia va a ser proporcionada solo por siete u ocho semanas, entonces las últimas dos o una semana, respectivamente, serán omitidas durante el tercer ciclo. Luego, seguirán tres ciclos de 21 días en los que al paciente humano se le administra el Compuesto A durante los Días 1-14 y ningún Compuesto A durante los Días 15-21 en cada ciclo de 21 días.

[0386] En una variante 2 de este Ejemplo 6, se conduce el estudio como se describió previamente, y adicionalmente, se manejan las modificaciones de dosis de Debio 1143/placebo correspondiente y/o quimioterapia en base a platino después de un evento adverso (AE, por su sigla en inglés) relacionado con el tratamiento(s) en estudio de acuerdo con la tabla 5 a continuación durante el periodo de tratamiento de combinación (ciclos 1 a 3) y de acuerdo con la Tabla 6 a continuación durante la monoterapia (ciclos 4 a 6). En esta variante 2, la Tabla 4 no aplica respecto de las modificaciones de dosis de cisplatino. En esta variante 2, las reglas generales para la administración de Debio 1143/placebo como se describieron previamente aplican solo en la medida en que estén alineados con las Tablas 5 y 6.

Tabla 5: Modificaciones de dosis de Debio 1143/placebo correspondiente y quimioterapia en base a platino después de un AE relacionado con el tratamiento(S) en estudio, durante el periodo de tratamiento de combinación (ciclos 1 a 3)

Evento Adverso	Grado (según los criterios de terminología común para eventos adversos [CTCAE] V5.0) o punto de corte	Acción: Modificación del Tratamiento	
		Debio 1143 o placebo correspondiente	Cisplatino / Carboplatino
Trastornos de la sangre y sistema linfático			
Neutropenia Febril	G3 o G4	G4: Omitir dosis de Debio 1143/placebo correspondiente hasta resolución a fiebre <G1 y neutropenia ≤G 2 (obligatorio). Reanudar el tratamiento con el mismo nivel de dosis. G3: Mantener Debio 1143/1143 placebo correspondiente en el mismo nivel	<u>1ª ocurrencia</u> Suspender quimioterapia adicional hasta resolución a fiebre <G1 y neutropenia ≤G2. Si hay recuperación a fiebre <G1 y neutropenia ≤G 2, reanudación del tratamiento en el siguiente nivel de dosis más bajo (- 25% de la dosis previa) en la siguiente administración de quimioterapia agendada. Para individuos en carboplatino o cambiando a carboplatino: reanudación del tratamiento con AUC=4. <u>Reaparición</u> Considerar discontinuación permanente de cisplatino/ carboplatino a criterio del investigador/médico.

Evento Adverso	Grado (según los criterios de terminología común para eventos adversos [CTCAE] V5.0) o punto de corte	Acción: Modificación del Tratamiento	
		Debio 1143 o placebo correspondiente	Cisplatino / Carboplatino
		de dosis a criterio del investigador/médico. De lo contrario, omitir dosis de Debio 1143/placebo correspondiente hasta resolución a fiebre <G1 y neutropenia≤G2. Reanudar el tratamiento con el mismo nivel de dosis.	De lo contrario, si se resolvió a fiebre<G1 y neutropenia≤G2, reiniciar el tratamiento con cisplatino en el siguiente nivel de dosis más bajo (-25% de la dosis previa) o considerar cambiar a tratamiento con carboplatino con un AUC=4 (si aún no lo ha hecho) en la siguiente administración de quimioterapia agendada.
Disminución del conteo de neutrófilos	G4	Omitir dosis de Debio 1143/placebo correspondiente hasta resolución a ≤G2 (obligatorio). Reanudar el tratamiento con el mismo nivel de dosis.	<u>1ª ocurrencia</u> Suspender quimioterapia adicional hasta resolución a ≤ G2. Si se resolvió a ≤ G2, reanudación del tratamiento en el siguiente nivel de dosis más bajo (- 25% de la dosis previa) en la siguiente administración de quimioterapia agendada. Para individuos en carboplatino o cambiando a carboplatino: reanudación del tratamiento con un AUC=4.

Evento Adverso	Grado (según los criterios de terminología común para eventos adversos [CTCAE] V5.0) o punto de corte	Acción: Modificación del Tratamiento	
		Debio 1143 o placebo correspondiente	Cisplatino / Carboplatino
			<u>Reaparición</u> Considerar discontinuación permanente de cisplatino/ carboplatino a criterio del investigador/médico. De lo contrario: Suspender quimioterapia adicional hasta resolución a $\leq$ G2, Si se resolvió a $\leq$ G2, reiniciar el tratamiento con cisplatino en el siguiente nivel de dosis más bajo (- 25% de la dosis previa) o considerar cambiar a tratamiento con carboplatino con un AUC=4 (si aún no lo ha hecho) en la siguiente administración de quimioterapia agendada. <u>Nota:</u> el uso de profilaxis con factor estimulante de colonias de granulocitos (G-CSF) es recomendado si se continua la quimioterapia.
	G3	Mantener Debio 1143/placebo correspondiente en el mismo nivel de dosis a criterio del	Suspender quimioterapia adicional hasta resolución a $\leq$ G2.

Evento Adverso	Grado (según los criterios de terminología común para eventos adversos [CTCAE] V5.0) o punto de corte	Acción: Modificación del Tratamiento	
		Debio 1143 o placebo correspondiente	Cisplatino / Carboplatino
		investigador/médico. Monitorear de cerca. De lo contrario, suspender hasta resolución a $\leq G2$. Reanudar el tratamiento con el mismo nivel de dosis.	Si se resolvió a $\leq G2$, reanudación del tratamiento con la misma dosis en la siguiente administración de quimioterapia agendada. <u>Nota:</u> El uso de profilaxis con factor estimulante de colonias de granulocitos (G-CSF) es recomendado si se continua la quimioterapia.
Trombocitopenia	G4	Omitir dosis de Debio 1143/placebo correspondiente hasta resolución a $\leq G2$ (obligatorio). Reanudar el tratamiento con el mismo nivel de dosis.	<u>1ª ocurrencia</u> Suspender la administración de cisplatino adicional hasta resolución a $\leq G2$. Si se resolvió a $\leq G2$, reanudación del tratamiento en el siguiente nivel de dosis más bajo (-25% de la dosis previa) en la siguiente administración de quimioterapia agendada. Para individuos en carboplatino o cambiando a carboplatino: suspender la administración hasta que el conteo de plaquetas sea $\geq 100,000$ células/mm ³ y reanudación del tratamiento AUC=4.

Evento Adverso	Grado (según los criterios de terminología común para eventos adversos [CTCAE] V5.0) o punto de corte	Acción: Modificación del Tratamiento	
		Debio 1143 o placebo correspondiente	Cisplatino / Carboplatino
			<u>Reaparición</u> Suspender la administración de cisplatino adicional hasta resolución a $\leq$ G2. Si se resolvió a $\leq$ G2 reanudación del tratamiento en el siguiente nivel de dosis más bajo (-25% de la dosis previa) en la siguiente administración de quimioterapia agendada. Para individuos en carboplatino o cambiando a carboplatino: suspender la administración hasta que el conteo de plaquetas sea $\geq 100,000$ células/mm³ y reanudación del tratamiento con un AUC=4. Considerar la discontinuación permanente del tratamiento con cisplatino/carboplatino a criterio del investigador/médico. <u>Nota:</u> Considerar transfusión de Plaquetas según indicación clínica.

Evento Adverso	Grado (según los criterios de terminología común para eventos adversos [CTCAE] V5.0) o punto de corte	Acción: Modificación del Tratamiento	
		Debio 1143 o placebo correspondiente	Cisplatino / Carboplatino
	G3	Mantener Debio 1143/placebo correspondiente en el mismo nivel de dosis a criterio del investigador/médico. Monitorear de cerca. De lo contrario, suspender el tratamiento hasta resolución a $\leq G2$. Reanudar el tratamiento con el mismo nivel de dosis.	Suspender la administración de cisplatino adicional hasta resolución a $\leq G2$. Si se resolvió a $\leq G2$, reanudación del tratamiento en la misma dosis en la siguiente administración de quimioterapia agendada de acuerdo con el juicio del investigador/Médico. De lo contrario, reanudación del tratamiento en el siguiente nivel de dosis más bajo (-25% de la dosis previa) en la siguiente administración de quimioterapia agendada. Para individuos en carboplatino o cambiando a carboplatino: suspender la administración hasta que el conteo de plaquetas sea $\geq 100,000$ células/mm³ y reanudación del tratamiento con un AUC=4.

Evento Adverso	Grado (según los criterios de terminología común para eventos adversos [CTCAE] V5.0) o punto de corte	Acción: Modificación del Tratamiento	
		Debio 1143 o placebo correspondiente	Cisplatino / Carboplatino
Anemia	G4	Omitir dosis de Debio 1143/placebo correspondiente hasta resolución a $\leq$ G2 (obligatorio). Reanudación del tratamiento el siguiente nivel de dosis más bajo.	<u>1ª ocurrencia</u> Suspender quimioterapia adicional hasta resolución a $\leq$ G2. Si se resolvió a $\leq$ G2, reanudación del tratamiento en el siguiente nivel de dosis más bajo (-25% de la dosis previa) en la siguiente administración de quimioterapia agendada. Para individuos en carboplatino o cambiando a carboplatino: reanudación del tratamiento con un AUC=4. <u>Reaparición</u> Suspender quimioterapia adicional hasta resolución a $\leq$ G2. Reanudación del tratamiento en el siguiente nivel de dosis más bajo (-25% de la dosis previa) en la siguiente administración de quimioterapia agendada. Considerar discontinuación permanente de la terapia

Evento Adverso	Grado (según los criterios de terminología común para eventos adversos [CTCAE] V5.0) o punto de corte	Acción: Modificación del Tratamiento	
		Debio 1143 o placebo correspondiente	Cisplatino / Carboplatino
			con cisplatino/ carboplatino a criterio del investigador/médico. <u>Nota:</u> Considerar transfusión de PRBC según indicación clínica. El uso de eritropoyetina humaba recombinante (rHu EPO) no está permitido.

Evento Adverso	Grado (según los criterios de terminología común para eventos adversos [CTCAE] V5.0) o punto de corte	Acción: Modificación del Tratamiento	
		Debio 1143 o placebo correspondiente	Cisplatino / Carboplatino
	G3	Mantener Debio 1143 en el mismo nivel de dosis a criterio del investigador/médico. De lo contrario, suspender hasta resolución a $\leq$ G2. Reanudar el tratamiento con el mismo nivel de dosis.	<u>1ª ocurrencia</u> Suspender quimioterapia adicional hasta resolución a $\leq$ G2. Si se resolvió a $\leq$ G2, reanudar el tratamiento con el mismo nivel de dosis en la siguiente administración de quimioterapia agendada. Para individuos en carboplatino o cambiando a carboplatino: reanudación del tratamiento con un AUC=-5. <u>Reaparición</u> Suspender quimioterapia adicional hasta resolución a $\leq$ G2.

Evento Adverso	Grado (según los criterios de terminología común para eventos adversos [CTCAE] V5.0) o punto de corte	Acción: Modificación del Tratamiento	
		Debio 1143 o placebo correspondiente	Cisplatino / Carboplatino
			Si se resolvió a $\leq$ G2, considerar reiniciar el tratamiento en el siguiente nivel de dosis más bajo (-25% de la dosis previa) en la siguiente administración de quimioterapia agendada, a criterio del investigador/médico. Para individuos en carboplatino o cambiando a carboplatino: considerar reiniciar el tratamiento en con un AUC=4, a criterio del investigador/médico. <u>Nota:</u> Considerar transfusión de PRBC según indicación clínica. El uso de eritropoyetina humana recombinante (rHu EPO) no está permitido.
<u>Investigaciones</u>			
Aumento de Amilasa y/o lipasa	G4	<u>1ª ocurrencia</u> Omitir dosis de Debio 1143/placebo correspondiente hasta resolución a $\leq$ G2.	<u>1ª ocurrencia</u> Suspender quimioterapia adicional hasta resolución a $\leq$ G2.

Evento Adverso	Grado (según los criterios de terminología común para eventos adversos [CTCAE] V5.0) o punto de corte	Acción: Modificación del Tratamiento	
		Debio 1143 o placebo correspondiente	Cisplatino / Carboplatino
		Si se resolvió en ≤ 7 días: reanudación del tratamiento en el siguiente nivel de dosis más bajo. Si se resolvió en > 7 días: discontinuar permanentemente el tratamiento en estudio (obligatorio). <u>Cualquier recurrencia</u> Discontinuación permanente de Debio 1143/placebo correspondiente (obligatorio).	Si se resolvió a $\leq G2$, reanudación del tratamiento en el siguiente nivel de dosis más bajo (-25% de la dosis previa) en la siguiente administración de quimioterapia agendada. Para individuos en carboplatino o cambiando a carboplatino: reanudación del tratamiento con un AUC=4. <u>Reaparición</u> Discontinuación permanente de cisplatino/ carboplatino.
	amilasa y/o lipasa sintomática* G3	<u>1ª ocurrencia</u> Omitir dosis de Debio 1143/placebo correspondiente hasta resolución a $\leq G2$. Si se resolvió en ≤ 14 días: reanudación del tratamiento en el	Acción en base al juicio del investigador/médico.

Evento Adverso	Grado (según los criterios de terminología común para eventos adversos [CTCAE] V5.0) o punto de corte	Acción: Modificación del Tratamiento	
		Debio 1143 o placebo correspondiente	Cisplatino / Carboplatino
		siguiente nivel de dosis más bajo. Si se resolvió en > 14 días, , discontinuar permanentemente Debio 1143/placebo correspondiente. <u>Cualquier recurrencia</u> Discontinuación permanente de Debio 1143/placebo correspondiente (obligatorio).	
	amilasa/lipasa asintomática G3 *	<u>1ª ocurrencia</u> Mantener dosis de Debio 1143/placebo correspondiente a criterio del investigador/médico y monitorear de cerca. De lo contrario, omitir dosis de Debio 1143/placebo	<u>1ª ocurrencia</u> Acción en base al Juicio del investigador/médico. <u>Cualquier reaparición</u> Discontinuación permanente de cisplatino/ carboplatino.

Evento Adverso	Grado (según los criterios de terminología común para eventos adversos [CTCAE] V5.0) o punto de corte	Acción: Modificación del Tratamiento	
		Debio 1143 o placebo correspondiente	Cisplatino / Carboplatino
		correspondiente hasta resolución a $\leq$ G2. Si se resolvió en $\leq$ 7 días: reanudar el tratamiento con el mismo nivel de dosis. Si se resolvió en $>$ 7 días: reanudación del tratamiento en el siguiente nivel de dosis más bajo. <u>Cualquier recurrencia</u> Discontinuación permanente de Debio 1143/placebo correspondiente.	
		*Nota: Se debe realizar una tomografía computarizada u otro estudio de imagen para evaluar el páncreas, el hígado y las vías biliares dentro de 1 semana de la primera ocurrencia de cualquier CTCAE G3 amilasa y/o lipasa $\geq$ G3, o según indicación clínica.	

Evento Adverso	Grado (según los criterios de terminología común para eventos adversos [CTCAE] V5.0) o punto de corte	Acción: Modificación del Tratamiento	
		Debio 1143 o placebo correspondiente	Cisplatino / Carboplatino
Toxicidad hepática: AST y/o ALT	G4	Discontinuación permanente de Debio 1143/placebo correspondiente (obligatorio).	Discontinuación permanente de cisplatino/ carboplatino.
	G3	<u>1ª ocurrencia</u> Omitir dosis de Debio 1143/placebo correspondiente hasta resolución a ≤G1. Si se resolvió en ≤ 14 días, Reanudar el tratamiento con el mismo nivel de dosis. Si se resolvió en > 14 días, reanudación del tratamiento en el siguiente nivel de dosis más bajo. <u>Cualquier recurrencia</u> Omitir dosis de Debio	Acción en base al juicio del investigador/médico.

243 889

Evento Adverso	Grado (según los criterios de terminología común para eventos adversos [CTCAE] V5.0) o punto de corte	Acción: Modificación del Tratamiento	
		Debio 1143 o placebo correspondiente	Cisplatino / Carboplatino
		1143/placebo correspondiente hasta resolución a ≤G1. Reanudación del tratamiento en el siguiente nivel de dosis más bajo.	

Evento Adverso	Grado (según los criterios de terminología común para eventos adversos [CTCAE] V5.0) o punto de corte	Acción: Modificación del Tratamiento	
		Debio 1143 o placebo correspondiente	Cisplatino / Carboplatino
Criterio de la ley de Hy para DILI	AST elevada $\geq$ G2, y/o ALT elevada $\geq$ G2, y Bilirrubina Total elevada $> 2 \times$ ULN y ALP elevada $\leq 2 \times$ ULN	<u>Omitir dosis de Debio 1143/placebo correspondiente.</u> <u>Evaluar cualquier potencial causa de toxicidad hepática:</u> - Si cualquier causa potencial distinta de DILI es identificada y removida: Reanudar el tratamiento con el mismo nivel de dosis sólo después de resolución a $\leq$ G1 para ALT/AST y Bilirrubina Total $\leq 2 \times$ ULN. Monitorear de cerca. Si la recaída después de la reintroducción del tratamiento, entonces discontinuar permanente Debio 1143/placebo correspondiente (obligatorio) .	Acción en base al Juicio del investigador/médico.

Evento Adverso	Grado (según los criterios de terminología común para eventos adversos [CTCAE] V5.0) o punto de corte	Acción: Modificación del Tratamiento	
		Debio 1143 o placebo correspondiente	Cisplatino / Carboplatino
		- Si ninguna otra causa ha sido identificada, discontinuar Debio 1143/placebo correspondiente permanente (obligatorio).	
Torsade de pointes; taquicardia polimórfica ventricular; signos/síntomas de arritmias serias	G4	Discontinuación de Debio 1143/placebo correspondiente permanente (obligatorio).	Discontinuación permanente de cisplatino/ carboplatino.
Prolongación QTcF-: Nota: Se confirma un intervalo QT como prolongado si ≥ 2 de las 3 trazas del ECG muestra una prolongación del intervalo QTcF.	G3 QTcF > 500ms o intervalo QT prolongado > 60ms del basal	Si se confirma la prolongación de QTcF por cualquier criterio (es decir, intervalo QTcF > 500 ms o aumento de > 60 ms del basal):	<u>1ª ocurrencia</u> Acción en base al Juicio del investigador/médico. <u>2ª ocurrencia</u> Considerar discontinuación permanente de cisplatino/ carboplatino a criterio del investigador/médico.

Evento Adverso	Grado (según los criterios de terminología común para eventos adversos [CTCAE] V5.0) o punto de corte	Acción: Modificación del Tratamiento	
		Debio 1143 o placebo correspondiente	Cisplatino / Carboplatino
		Omitir dosis de Debio 1143/placebo correspondiente hasta resolución dentro de 30 ms del basal o QTcF < 480 ms .(ver también sección Error! Reference source not found. para manejo del individuo). Consultar el monitor médico antes de administrar dosis adicionales de tratamiento. Si el intervalo QTcF no vuelve a dentro de 30 ms del basal o <480 ms dentro de 14 días, discontinuar Debio 1143/placebo correspondiente permanentemente. <u>Si la prolongación es confirmada por cualquiera de los criterios (es decir, intervalo QTcF > 500</u>	

Evento Adverso	Grado (según los criterios de terminología común para eventos adversos [CTCAE] V5.0) o punto de corte	Acción: Modificación del Tratamiento	
		Debio 1143 o placebo correspondiente	Cisplatino / Carboplatino
		ms y un aumento de > 60 ms del basal): Discontinuar Debio 1143/placebo correspondiente permanente (ver también la Sección Error! Reference source not found. para manejo de los individuos).	
<u>Trastornos del Sistema Nervioso</u>			
Neurotoxicidad: Neuropatía periférica	G3 o G4	Mantener dosis de Debio 1143/placebo correspondiente a criterio del investigador/médico y monitorear de cerca.	<u>1ª ocurrencia</u> Discontinuación permanente de cisplatino y cambiar a carboplatino AUC=5 en la siguiente administración de quimioterapia. Para individuos en carboplatino: reanudación del tratamiento con AUC=4. <u>Reaparición</u>

Evento Adverso	Grado (según los criterios de terminología común para eventos adversos [CTCAE] V5.0) o punto de corte	Acción: Modificación del Tratamiento	
		Debio 1143 o placebo correspondiente	Cisplatino / Carboplatino
			Considerar discontinuación permanente de carboplatino a criterio del investigador/médico.
	G2	Mantener dosis de Debio 1143/placebo correspondiente a criterio del investigador/médico.	<u>1ª ocurrencia</u> Suspender quimioterapia adicional hasta resolución a ≤ G1. Si se resolvió a ≤ G1, reanudación del tratamiento en el siguiente nivel de dosis más bajo (-25% de la dosis previa) en la siguiente administración de quimioterapia agendada. O cambiar a carboplatino con AUC=5. Para individuos en carboplatino: reanudación del tratamiento con AUC=4.

Evento Adverso	Grado (según los criterios de terminología común para eventos adversos [CTCAE] V5.0) o punto de corte	Acción: Modificación del Tratamiento	
		Debio 1143 o placebo correspondiente	Cisplatino / Carboplatino
			<u>Reaparición</u> Considerar discontinuación permanente de cisplatino/ carboplatino a criterio del investigador/médico.
<u>Daño Renal</u>			
eGFR (usando la fórmula de creatinina CKD-EPI)	30-59 mL/min/1,73 m²	Mantener la dosis de Debio 1143/placebo correspondiente.	<u>1ª ocurrencia</u> Cambiar a carboplatino con un AUC=5 en la siguiente administración de quimioterapia agendada. 0 Para individuos que continúan con cisplatino: bajar la dosis a 50 mg/m ² en la siguiente administración de quimioterapia agendada de acuerdo con el juicio del investigador/Médico. <u>Reaparición</u> Considerar discontinuación permanente de cisplatino/ carboplatino o considerar cambio a tratamiento con carboplatino con un AUC=5 (si aún no lo ha hecho) en

Evento Adverso	Grado (según los criterios de terminología común para eventos adversos [CTCAE] V5.0) o punto de corte	Acción: Modificación del Tratamiento	
		Debio 1143 o placebo correspondiente	Cisplatino / Carboplatino
			la siguiente administración de quimioterapia agendada.
	< 30 mL/min/1,73 m²	Omitir dosis de Debio 1143/placebo correspondiente hasta que eGFR sea ≥ 30 mL/min/1,73 m². Reanudar el tratamiento con el mismo nivel de dosis.	Discontinuación permanente de cisplatino. Considerar cambiar a carboplatino con un AUC=5 en la siguiente administración de quimioterapia.
Trastornos Gastrointestinales			
Nausea y/o Vómito	G4	Discontinuación permanente de Debio 1143/placebo correspondiente (obligatorio).	<u>Discontinuación permanente de cisplatino/ carboplatino (obligatorio)</u> .
	G3 persistente por 5 días a pesar de tratamiento de soporte adecuado	Omitir dosis de Debio 1143/placebo correspondiente hasta resolución a ≤ G2. Reanudar el tratamiento con el mismo nivel de dosis.	1ª ocurrencia Suspender quimioterapia hasta resolución a ≤ G2. Si se resolvió a ≤ G2, Reanudar el tratamiento con el mismo nivel de dosis en la siguiente administración de quimioterapia agendada o cambiar a carboplatino con un AUC=4.

Evento Adverso	Grado (según los criterios de terminología común para eventos adversos [CTCAE] V5.0) o punto de corte	Acción: Modificación del Tratamiento	
		Debio 1143 o placebo correspondiente	Cisplatino / Carboplatino
			Par individuos que ya están en carboplatino: reanudación del tratamiento con un AUC=4. <u>Reaparición</u> Para individuos recibiendo cisplatino: cambiar a carboplatino AUC=4 0 considerar discontinuación permanente de cisplatino/ carboplatino a criterio del investigador/médico.
Diarrea	G4	Discontinuación permanente de Debio 1143/placebo correspondiente (obligatorio).	Discontinuación permanente de cisplatino/ carboplatino.
	G3 Persistente por 5 días a peras de tratamiento de soporte adecuada	Omitir dosis de Debio 1143/placebo correspondiente hasta resolución a ≤ G2. Reanudar el tratamiento con el mismo nivel de dosis.	<u>1ª ocurrencia</u> Suspender quimioterapia hasta resolución a ≤ G2. Reanudar el tratamiento con el mismo nivel de dosis en la siguiente administración de quimioterapia agendada o cambiar a carboplatino con un AUC=4.

Evento Adverso	Grado (según los criterios de terminología común para eventos adversos [CTCAE] V5.0) o punto de corte	Acción: Modificación del Tratamiento	
		Debio 1143 o placebo correspondiente	Cisplatino / Carboplatino
			Para individuos en carboplatino o cambiando a carboplatino: reanudación del tratamiento con un AUC=4. <u>Recurrencia</u> Para individuos recibiendo cisplatino: cambiar a carboplatino AUC=4. 0 considerar discontinuación permanente de cisplatino/ carboplatino a criterio del investigador/médico.
Mucositis/ Disfagia	G4	Omitir dosis de Debio 1143/placebo correspondiente hasta resolución a $\leq$ G3. Si se resolvió a $\leq$ G3, Reanudar el tratamiento con el mismo nivel de dosis a criterio del investigador/médico. De lo contrario, reanudación del	Suspender quimioterapia hasta resolución a $\leq$ G3. Si se resolvió a $\leq$ G3, reanudación del tratamiento en el siguiente nivel de dosis más bajo (-25% de la dosis previa) en la siguiente administración de quimioterapia agendada a criterio del investigador/médico.

Evento Adverso	Grado (según los criterios de terminología común para eventos adversos [CTCAE] V5.0) o punto de corte	Acción: Modificación del Tratamiento	
		Debio 1143 o placebo correspondiente	Cisplatino / Carboplatino
		tratamiento en el siguiente nivel de dosis más bajo.	
		Nota: Se debe poner un tubo percutáneo de gastrostomía endoscópica o nasogástrico de acuerdo con el potencial de pérdida de peso y deterioro de la deglución (si aún no se ha hecho).	
Trastornos del oído y el laberinto			
Tinnitus	≥G2	Mantener la dosis de Debio 1143/placebo correspondiente.	Suspender quimioterapia hasta resolución a ≤G1. Para individuos recibiendo cisplatino: - Si hay recuperación a ≤ G1, disminuir la dosis a 50 mg/m² en la siguiente administración de quimioterapia agendada de acuerdo con el juicio del investigador/Médico o cambiar a carboplatino: reanudación del tratamiento con un AUC=5. - Si el tinnitus persiste, discontinuar el tratamiento con cisplatino (obligatorio) y cambiar a carboplatino: reanudación del tratamiento AUC=4.
Deterioro auditivo	≥G2	Mantener dosis de Debio 1143/placebo correspondiente.	<u>1ª ocurrencia</u>

Evento Adverso	Grado (según los criterios de terminología común para eventos adversos [CTCAE] V5.0) o punto de corte	Acción: Modificación del Tratamiento	
		Debio 1143 o placebo correspondiente	Cisplatino / Carboplatino
			Discontinuación permanente de cisplatino y cambiar a carboplatino con un AUC=5 en la siguiente administración de quimioterapia. Para individuos en carboplatino o cambiando a carboplatino: reanudación del tratamiento con un AUC=4. <u>Recurrencia</u> Considerar discontinuación permanente de carboplatino a criterio del investigador/médico. Para individuos en carboplatino: reanudación del tratamiento con un AUC=4.

Evento Adverso	Grado (según los criterios de terminología común para eventos adversos [CTCAE] V5.0) o punto de corte	Acción: Modificación del Tratamiento	
		Debio 1143 o placebo correspondiente	Cisplatino / Carboplatino
Todos los otros eventos adversos (AEs) (sospechoso de estar relacionado con el tratamiento del estudio incluyendo Debio 1143/placebo correspondiente)			
Otros AEs	G4	Discontinuación permanente de Debio 1143/placebo correspondiente (obligatorio). Un individuo con un EA G4 solo puede reanudar el tratamiento en un nivel más bajo de la dosis si en la opinión del investigador/médico y después de discutir con el patrocinante y en la documentación, el evento no amenaza la vida, y se puede manejar y monitorear la reaparición de AE.	Acción en base al Juicio del investigador/médico.

Evento Adverso	Grado (según los criterios de terminología común para eventos adversos [CTCAE] V5.0) o punto de corte	Acción: Modificación del Tratamiento	
		Debio 1143 o placebo correspondiente	Cisplatino / Carboplatino
	G3	Omitir dosis de Debio 1143/placebo correspondiente hasta resolución a $\leq$ G2. Si se resolvió en $\leq$ 7 días, reanudar el tratamiento con el mismo nivel de dosis a criterio del investigador/médico. Si se resolvió en $>$ 7 días, reanudación del tratamiento en el siguiente nivel de dosis más bajo.	Acción en base al Juicio del investigador/médico.

Abreviaciones: AE: eventos adversos; ALP: fosfatasa alcalina; ALT: alanino aminotransferasa; AST: aspartato aminotransferasa; AUC: área bajo la curva; C: ciclo; DILI: lesión hepática inducida por un fármaco; eGFR: tasa de filtración glomerular estimada; G: grado; EPO: eritropoyetina; PRBC: concentrado de células rojas sanguíneas; QTcF: Intervalo QT corregido de acuerdo con Fredericia ; ULN: límite superior del normal.

Tabla 6: Modificaciones de dosis de Debio 1143/placebo correspondiente después de un AE relacionado con el tratamiento (s) en estudio, durante el periodo de tratamiento con monoterapia (Ciclos 4 a 6)

Evento Adverso	Grado (de acuerdo con CTCAE V5.0) o punto de corte	Acción: Modificación del Tratamiento
Debio 1143 o placebo correspondiente		
<u>Investigaciones</u>		
Amilasa y/o lipasa	amilasa y/o lipasa G4	<u>1ª ocurrencia</u> Omitir dosis de Debio 1143/placebo correspondiente hasta resolución a ≤ G2. Si se resolvió en ≤ 7 días: reanudación del tratamiento en el siguiente nivel de dosis más bajo. Si se resolvió en > 7 días: discontinuar Debio 1143/placebo correspondiente permanente (obligatorio). <u>Cualquier recurrencia</u> Discontinuación permanente de Debio 1143/placebo correspondiente (obligatorio).
	amilasa/lipasa sintomática G3	<u>1ª ocurrencia</u> Omitir dosis de Debio 1143/placebo correspondiente hasta resolución a ≤ G2. Si se resolvió en ≤ 14 días: reanudación del tratamiento en el siguiente nivel de dosis más bajo. Si se resolvió en > 14 días, discontinuar Debio 1143/placebo correspondiente permanentemente. <u>Cualquier recurrencia</u>

Evento Adverso	Grado (de acuerdo con CTCAE V5.0) o punto de corte	Acción: Modificación del Tratamiento
Debio 1143 o placebo correspondiente		
		Discontinuación permanente de Debio 1143/placebo correspondiente (obligatorio).
	Amilasa/lipasa asintomática G3	<u>1ª ocurrencia</u> Mantener dosis de Debio 1143/placebo correspondiente a criterio del investigador/médico y monitorear de cerca. De lo contrario, omitir dosis de Debio 1143/placebo correspondiente hasta resolución a $\leq$ G2. Si se resolvió en $\leq$ 7 días: Reanudar el tratamiento con el mismo nivel de dosis. Si se resolvió en $>$ 7 días: reanudación del tratamiento en el siguiente nivel de dosis más bajo. <u>Cualquier recurrencia</u> Discontinuación permanente de Debio 1143/placebo correspondiente.
	Nota: Se debe realizar una tomografía computarizada u otro estudio de imagen para evaluar el páncreas, el hígado y la vesícula biliar dentro de 1 semana de la primera aparición de cualquier CTCAE $\geq$ amilasa y/o lipasa G3, o según indicación clínica.	
AST y/o ALT	G4	Discontinuación permanente de Debio 1143/placebo correspondiente (obligatorio).
	G3	<u>1ª ocurrencia</u> Omitir dosis de Debio 1143/placebo correspondiente hasta resolución a $\leq$ G1. Si se resolvió en $\leq$ 14 días, Reanudar el tratamiento con el mismo nivel de dosis.

Evento Adverso	Grado (de acuerdo con CTCAE V5.0) o punto de corte	Acción: Modificación del Tratamiento
Debío 1143 o placebo correspondiente		
		Si se resolvió en > 14 días, reanudación del tratamiento en el siguiente nivel de dosis más bajo. Cualquier recurrencia Omitir dosis de Debío 1143/placebo correspondiente hasta resolución a ≤G1. Reanudación del tratamiento en el siguiente nivel de dosis más bajo.
Criterio de la Ley de Hy para DILI	AST elevada ≥G2, y/o ALT elevada ≥G2, y Bilirrubina Total elevada > 2 × ULN y ALP elevada ≤ 2 × ULN	Omitir dosis de Debío 1143/placebo correspondiente. <u>Evaluar cualquier causa potencial de toxicidad hepática:</u> - Si cualquier potencial causa distinta de DILI es identificada y removida: Reanudar el tratamiento con el mismo nivel de dosis sólo después de la resolución a ≤ G1 para ALT/AST y bilirrubina Total ≤ 2 × ULN. Monitorear de cerca. Si hay reincidencia después de la reintroducción del tratamiento, entonces discontinuar Debío 1143/placebo correspondiente permanente (obligatorio). - Si ninguna <u>otra causa ha sido identificada</u> , discontinuar Debío 1143/placebo correspondiente permanentemente (obligatorio).
Torsade de pointes; taquicardia ventricular polimórfica; signos/síntomas de arritmias serias	G4	<u>Discontinuar Debío 1143/placebo correspondiente permanentemente</u>
Prolongación de QTcF	G3 QTcF > 500ms o intervalo QT prolongado > 60ms	<u>1ª ocurrencia</u> Omitir dosis de Debío 1143/placebo correspondiente hasta que QTcF < 480ms.

Evento Adverso	Grado (de acuerdo con CTCAE V5.0) o punto de corte	Acción: Modificación del Tratamiento
Debio 1143 o placebo correspondiente		
Nota: Un intervalo QT es confirmado como prolongado si ≥ 2 de 3 trazas del ECG trases muestran una prolongación del intervalo QTcF.		Detener cualquier medicamento concomitante conocido por potencialmente causar prolongación de QTc. Si ningún medicamento concomitante es conocido por potencialmente causar prolongación de QTc: considerar reiniciar el tratamiento en el siguiente nivel de dosis más bajo. <u>2ª ocurrencia</u> Discontinuación permanente de Debio 1143/placebo correspondiente (obligatorio).
<u>Trastornos Gastrointestinales</u>		
Nausea / Vómito, a pesar de profilaxis estándar adecuada	G3 refractario a cuidados de apoyo	Omitir dosis de Debio 1143/placebo correspondiente hasta resolución a $\leq$ G2. Reanudación del tratamiento en el siguiente nivel de dosis más bajo.
<u>Todos los otros AEs (sospechosos de estar relacionados con Debio 1143/placebo correspondiente)</u>		
Otros AEs	G4	Discontinuación permanente de Debio 1143/placebo correspondiente (obligatorio). Un individuo con un AE G4 solo puede reanudar el tratamiento en el nivel de dosis más bajo si en la opinión del investigador y después de discusión con el patrocinador y documentación, el evento no amenaza la vida, y el individuo puede ser monitoreado y manejado en caso de reaparición del AE.
	G3	Omitir dosis de Debio 1143/placebo correspondiente hasta resolución a $\leq$ G2. Si se resolvió en ≤ 7 días, Reanudar el tratamiento con el mismo nivel de dosis de acuerdo con la discreción del investigador.

Evento Adverso	Grado (de acuerdo con CTCAE V5.0) o punto de corte	Acción: Modificación del Tratamiento
Debio 1143 o placebo correspondiente		
		Si se resolvió en > 7 días, reanudación del tratamiento en el siguiente nivel de dosis más bajo.

Abreviaciones: AE: evento adverso; ALP: fosfatasa alcalina; ALT: alanino aminotransferasa ; AST: aspartato aminotransferasa; AUC: área bajo la curva; C: ciclo; DILI: lesión hepática inducida por medicamentos; G: grado; QTcF: Intervalo QT corregido con Fredericia ; ULN: límite superior de normal.

[0387] Se debe apreciar que la sección de Descripción Detallada, y no las secciones de Resumen, está destinada a ser utilizada para interpretar las reivindicaciones. Las secciones de resumen establecen uno o más, pero no todos, los aspectos ejemplares de la presente invención como contemplaron los inventores, y de esta forma, no pretenden limitar la presente invención y las reivindicaciones adjuntas de ninguna manera.

[0388] La presente invención ha sido descrita anteriormente con la ayuda de bloques de construcción funcionales que ilustran la implementación de funciones específicas y las relaciones de las mismas. Los límites de estos bloques de construcción funcionales han sido definidos arbitrariamente en este documento para facilitar la descripción. Se pueden definir límites alternativos siempre que las funciones especificadas y las relaciones de las mismas se realicen adecuadamente.

[0389] La descripción anterior de los aspectos específicos revelará tan completamente la naturaleza general de la invención que otros pueden, mediante la aplicación de conocimientos dentro de la habilidad de la técnica, fácilmente modificar y/o adaptar para diversas aplicaciones dichos aspectos específicos, sin experimentación indebida, sin apartarse del concepto general de la presente invención. Por lo tanto, tales adaptaciones y modificaciones pretenden estar dentro del significado y rango de equivalentes de los aspectos divulgados, con base en la enseñanza y orientación presentada

en este documento. Debe entenderse que la fraseología o terminología en este documento es para fines de descripción y no de limitación, de modo que la terminología o fraseología de la presente especificación debe ser interpretada por el experto en el arte a la luz de las enseñanzas y orientación.

[0390] La amplitud y el alcance de la presente invención no deben estar limitados por ninguno de los aspectos ejemplares descritos previamente, sino que deben definirse solo de acuerdo con las siguientes reivindicaciones y sus equivalentes.