

REIVINDICACIONES

1. Una combinación de un inhibidor de FLT y CPX-351 para uso en un método para mejorar la efectividad de tratamiento con CPX-351 en un sujeto que
5 sufre de cáncer hematológico quien presenta una mutación de activación en FLT-3, donde el método comprende administrar, en combinación con CPX-351 una cantidad efectiva de un inhibidor de FLT-3, en donde CPX-351 y el inhibidor de FLT-3 se administran simultáneamente o en donde CPX-351 se administra antes del tratamiento con el inhibidor de FLT-3.

10

2. La combinación de la reivindicación 1, en donde el CPX-351 y el inhibidor de FLT-3 se administran en la misma composición.

3. La combinación de la reivindicación 1, en donde el cáncer
15 hematológico se selecciona del grupo que consiste de leucemia mielógena aguda (AML), leucemia linfocítica aguda (ALL), leucemia linfocítica crónica (CLL), leucemia mieloide crónica (CML), neoplasmas mieloproliferativos (MPN) y linfomas.

4. La combinación de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en donde
20 el inhibidor de FLT-3 es quizartinib, midostaurin, tandutinib, sorafenib, sunitinib, lestaurtinib, crenolanib, gilteritinib, AST-487, dovitinib o linifanib.

5. Un método para mejorar la efectividad del tratamiento con CPX-351 en un sujeto que sufre de cáncer hematológico quien presenta una mutación de
25 activación en FLT-3, dicho método comprende administrar, en combinación con CPX-351 una cantidad efectiva de un inhibidor de FLT-3, en donde CPX-351 y el inhibidor de FLT-3 se administran simultáneamente o en donde el CPX-351 se administra antes del tratamiento con el inhibidor de FLT-3.

6. El método de la reivindicación 5, en donde el CPX-351 y el inhibidor de FLT-3 se administran en la misma composición.

5 7. El método de la reivindicación 5, en donde el cáncer hematológico se selecciona del grupo que consiste de leucemia mielógena aguda (AML), leucemia linfocítica aguda (ALL), leucemia linfocítica crónica (CLL), leucemia mieloide crónica (CML), neoplasmas mieloproliferativos (MPN) y linfomas.

10 8. El método de cualquiera de las reivindicaciones 5 a 7, en donde el inhibidor de FLT-3 es quizartinib, midostaurin, tandutinib, sorafenib, sunitinib, lestaurtinib, crenolanib, gilteritinib, AST-487, dovitinib o linifanib.

9. Un método para determinar la susceptibilidad de un sujeto humano que sufre de cáncer hematológico al tratamiento con CPX-351, dicho método comprende ensayar una muestra biológica de dicho sujeto para determinar:

a) la presencia o ausencia de una mutación en el gen quinasa receptor tirosina similar a Fms 3 (FLT-3) en dicho sujeto; y/o

b) la presencia o ausencia de una mutación en el gen nucleofosmina 1 (NPM-1) en dicho sujeto; y/o

c) la presencia o ausencia de una mutación en el gen de proteína de unión mejoradora alfa (CEBP α) CCAAT en dicho sujeto; y/o

d) el genotipo de dicho sujeto como riesgo favorable, intermedio-I, intermedio-II o riesgo adverso.

25

10. El método de la reivindicación 9, en donde el cáncer hematológico se selecciona del grupo que consiste de leucemia mielógena aguda (AML), leucemia

linfocítica aguda (ALL), leucemia linfocítica crónica (CLL), leucemia mieloide crónica (CML), neoplasmas mieloproliferativos (MPN) y linfomas.

11. El método de la reivindicación 9, en donde la muestra biológica
5 comprende sangre, suero, plasma, saliva o células de blastos.

12. El método de cualquiera de las reivindicaciones 9 a 11, el cual
comprende determinar la presencia o ausencia de una mutación en el gen quinasa
receptor tirosina similar a Fms 3 (FLT-3) en dicho sujeto.

10

13. El método de la reivindicación 12, en donde la mutación es una
mutación de activación de FLT-3.

14. El método de la reivindicación 12, en donde la mutación es un FLT-3-
15 ITD o FLT-3-TKD.

15. El método de cualquiera de las reivindicaciones 9 a 11, el cual
comprende determinar la presencia o ausencia de una mutación en el gen
nucleofosmina 1 (NPM-1) en dicho sujeto.

20

16. El método de cualquiera de las reivindicaciones 9 a 11, el cual
comprende determinar la presencia o ausencia de una mutación en el gen de
proteína de unión mejoradora alfa (CEBP α) CCAAT en dicho sujeto.

17. El método de cualquiera de las reivindicaciones 9 a 11, el cual
25 comprende determinar el genotipo de dicho sujeto como riesgo favorable,
intermedio-I intermedio-II o riesgo adverso.

18. Un método para determinar la susceptibilidad de un sujeto humano que sufre de cáncer hematológico a tratamiento con CPX-351, dicho método comprende

- (a) exponer las células cancerígenas hematológicas de dicho sujeto a CPX-351 en un cultivo celular *ex vivo*; y
- (b) medir la respuesta a dicha exposición de dichas células.

19. El método de la reivindicación 18, en donde la respuesta de dichas células se determina al medir el IC₅₀ o IC₉₀ de CPX-351 de las células en dicho cultivo celular.

20. El método de la reivindicación 18, en donde la respuesta de dichas células se determina al medir la recepción de CPX-351 por células en dicho cultivo celular.

21. El método de cualquiera de las reivindicaciones 18 a 20, en donde el cáncer hematológico se selecciona del grupo que consiste de leucemia mielógena aguda (AML), leucemia linfocítica aguda (ALL), leucemia linfocítica crónica (CLL), leucemia mieloide crónica (CML), neoplasmas mieloproliferativos (MPN) y linfomas.

22. Un método para tratar un cáncer hematológico en un sujeto humano, dicho método comprende

- (a) determinar la presencia o ausencia de una mutación en el gen quinasa receptor tirosina similar a Fms 3 (FLT-3) en dicho sujeto; y
- (b) administrar una cantidad efectiva de CPX-351 a un sujeto que presenta una mutación en dicho gen FLT-3; y/o
- (c) determinar la presencia o ausencia de una mutación en el gen nucleofosmina 1 (NPM-1) en dicho sujeto; y

(d) administrar una cantidad efectiva de CPX-351 a un sujeto que presenta una mutación en dicho gen NPM-1; y/o

(e) determinar la presencia o ausencia de una mutación en el gen de proteína de unión mejoradora alfa (CEBP α) CCAAT en dicho sujeto; y/o

5 (f) administrar una cantidad efectiva de CPX-351 a un sujeto que presenta una mutación en dicho gen CEBP α ; y/o

(g) determinar el genotipo de dicho sujeto como riesgo favorable, intermedio-I, intermedio-II o riesgo adverso, y

(h) administrar una cantidad efectiva de CPX-351 a un sujeto cuyo
10 genotipo es riesgo adverso o intermedio-II.

23. El método de la reivindicación 22, el cual comprende

(a) determinar la presencia o ausencia de una mutación en el gen quinasa receptor tirosina similar a Fms 3 (FLT-3) en dicho sujeto; y

15 (b) administrar una cantidad efectiva de CPX-351 a un sujeto que presenta una mutación en dicho gen FLT-3.

24. El método de la reivindicación 23, en donde la mutación es una mutación de activación de FLT-3.

20

25. El método de la reivindicación 24, en donde la mutación es un FLT-3-ITD o FLT-3-TKD.

26. El método de la reivindicación 22, el cual comprende

25 (a) determinar la presencia o ausencia de una mutación en el gen nucleofosmina 1 (NPM-1) en dicho sujeto; y

(b) administrar una cantidad efectiva de CPX-351 a un sujeto que presenta una mutación en dicho gen NPM-1.

27. El método de la reivindicación 22, el cual comprende

(a) determinar la presencia o ausencia de una mutación en el gen de proteína de unión mejoradora alfa (CEBP α) CCAAT en dicho sujeto; y/o

5 (b) administrar una cantidad efectiva de CPX-351 a un sujeto que presenta una mutación en dicho gen CEBP α .

28. El método de la reivindicación 22, el cual comprende

(a) determinar el genotipo de dicho sujeto como riesgo favorable,
10 intermedio-I, intermedio-II o riesgo adverso, y

(b) administrar una cantidad efectiva de CPX-351 a un sujeto cuyo genotipo es riesgo adverso o intermedio-II.

29. Un método para tratar un cáncer hematológico en un sujeto humano,

15 dicho método comprende

(a) exponer las células cancerígenas hematológicas de dicho sujeto a CPX-351 en un cultivo celular *ex vivo*; y

(b) medir la respuesta a dicha exposición de dichas células; y

20 administrar una cantidad terapéuticamente efectiva de CPX-351 a un sujeto cuyas células muestran respuesta a dicha exposición.

30. El método de la reivindicación 29, en donde la respuesta de dichas células se determina al medir el IC₅₀ o IC₉₀ de CPX-351 de las células en dicho cultivo celular.

25

31. El método de la reivindicación 29, en donde la respuesta de dichas células se determina al medir la recepción de CPX-351 por células en dicho cultivo celular.

32. El método de cualquiera de las reivindicaciones 29 a 31, en donde el
cáncer hematológico se selecciona del grupo que consiste de leucemia mielógena
aguda (AML), leucemia linfocítica aguda (ALL), leucemia linfocítica crónica (CLL),
5 leucemia mieloide crónica (CML), neoplasmas mieloproliferativos (MPN) y linfomas.