

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 804 323**

51 Int. Cl.:

A61K 31/337 (2006.01)

A61K 31/282 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

A61K 31/555 (2006.01)

A61K 9/14 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **10.03.2014** **PCT/US2014/022341**

87 Fecha y número de publicación internacional: **02.10.2014** **WO14159171**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **10.03.2014** **E 14776420 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **22.04.2020** **EP 2968254**

54 Título: **Procedimientos de tratamiento de cáncer de pulmón**

30 Prioridad:

12.03.2013 US 201361778299 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la
traducción de la patente:
05.02.2021

73 Titular/es:

ABRAXIS BIOSCIENCE, LLC (100.0%)

86 Morris Avenue

Summit, NJ 07901, US

72 Inventor/es:

DESAI, NEIL, P.

74 Agente/Representante:

ELZABURU, S.L.P

ES 2 804 323 T3

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

DESCRIPCIÓN

Procedimientos de tratamiento de cáncer de pulmón

5 **CAMPO TÉCNICO**

La presente invención se refiere a composiciones para uso en procedimientos para el tratamiento de cáncer pulmonar (CPNM), donde los procedimientos comprenden composiciones comprenden administrar nanopartículas que comprenden paclitaxel y una albúmina y un agente a base de platino (*p.ej.* carboplatino).

10 **ANTECEDENTES**

El cáncer de pulmón es la principal causa de muerte por cáncer en hombres y mujeres en los Estados Unidos. En 1998, se estima que se diagnosticaron 171.500 nuevos casos y aproximadamente 160.100 personas murieron por esta enfermedad. Más mujeres mueren de cáncer de pulmón que de mama, de ovario y de cáncer uterino combinados, y 4 veces más hombres mueren de cáncer de pulmón que de cáncer de próstata. La mayoría de los pacientes que son diagnosticados con CPNM no se puede curar con cirugía y finalmente morirán a causa de su enfermedad. Ver SEER Statistics Review Cáncer 2001. La supervivencia media de los pacientes con CPNM metastásico no tratado es sólo de cuatro a cinco meses, con una tasa de supervivencia a un año de sólo el 10 por ciento. Rapp E. y col. J Clin Oncol. 1988;6:633-41.

La quimioterapia mejora solo moderadamente el tiempo medio de supervivencia (TMS) de los pacientes con CPNM avanzado localmente o metastásico cuando se compara con el mejor tratamiento de soporte (MTS). La primera generación de agentes de quimioterapia extendió la supervivencia de los pacientes con CPNM en etapa IIIB y IV en un 10% a 15%, en comparación con el MTS. Varios meta-análisis indican que regímenes conteniendo cisplatino confieren un aumento de 6 a 8 semanas en TMS y de 15% a 25% en 1 año de supervivencia. Ver Non Small Cell Lung Cancer Collaborative Group. Br Med J. 1995;311:899-909; Grilli R. y col. J Clin Oncol. 1993;11:1866-1872; Souquet P.J. y col. Lancet 1993;342:19-21. Los agentes más comúnmente utilizados para tratar CPNM incluyen carboplatino (tasa de respuesta (TR): 20%-25%; ver Bonomi P.D. y col. J Clin Oncol. 1989;7:1602-13), Taxol® (TR: 20%-25%; ver Gatzemeier U. y col. Lung cancer. 1995;12(Suppl 2):S101-S106 ; Hainsworth J.D. y col. J Clin Oncol. 1995. 13(7):1609-1614), docetaxel (TR: 23%-33%; ver Fossella F.V. y col. J Clin Oncol. 1995;13(3):645-651 ; Cerny T. y col. Br J Cancer. 1994;70:384-387), gemcitabina (TR: 20%-25%; ver Shepherd F.A. Anticancer drugs. 1995;6(Suppl 6):9-25 ; Sorensen J.B. Lung Cancer. 1995;12 (Suppl 1):S173-S175), y vinorelbina (TR: 29.4%; ver Depierre C A. y col. Proc ASCO, 1988. 7:201). El TMS para estos fármacos varía de 7,5 a 9,5 meses.

La mayoría de las combinaciones de tratamientos hasta la fecha se centran en el uso de regímenes basados en platino. Agentes basados en platino son agentes alquilantes que se unen covalentemente al ADN y a cadenas de ADN entrecruzado, dando como resultado la inhibición de la síntesis y la función del ADN, así como la inhibición de la transcripción. Combinaciones quimioterápicas basadas en platino han demostrado mejoras sobre la terapia de agente único en CPNM avanzado. Ver Dubey S. y Schiller J.H. Hematol Oncol Clin N Am. 2004;18:101-114. Por ejemplo, Taxol® (200-225 mg/m²) en combinación con carboplatino (AUC=6) administrado q3w es un régimen de tratamiento utilizado y bien aceptado para pacientes con CPNM, produciendo tasas de respuesta objetiva en estudios de Fase III de 17%, 25%, 29%, 32%, y 37%. Ver Schiller J.H. y col. N Engl J Med. 2002;346:92-98; Kelly K. y col. J Clin Oncol. 2001;19:3210-3218; Herbst R.S. y col. J Clin Oncol. 2004;22:785-794; Scagliotti G.V. y col. J Clin Oncol. 2002;20:4285-4291; Lilenbaum R.C. y col. Presentado ent: American Society of Clinical Oncology (ASCO), Junio 2002. Resumen 2. Toxicidades asociadas con este régimen eran de naturaleza similar a aquellas asociadas con Taxol® y carboplatino individualmente, y la combinación no demostró toxicidades nuevas o inesperadas. Los parámetros de eficacia fueron similares entre Taxol® 100 mg/m² semanalmente durante 3 de 4 semanas con carboplatino AUC=6 y Taxol® 100 mg/m² y carboplatino AUC=6 en el día 1 de cada ciclo de 3 semanas. Ver Belani y col. J Clin Oncol. 2008;26(3):468-473.

Un reciente estudio de Fase III comparando carboplatino/Taxol® a otros dobletes (cisplatino/ Taxol® vs. cisplatino/gemcitabina vs. cisplatino/docetaxel vs. carboplatino/Taxol®) demostró que todas las combinaciones tienen una eficacia similar. Ver Schiller JH y col. N Engl J Med. 2002;346:92-98. Sin embargo, debido a su perfil de seguridad más favorable, el Eastern Collaborative Oncology Group (ECOG) seleccionó carboplatino/Taxol® como su régimen de referencia para futuros estudios. Ver Schiller J.H. y col. N Engl J Med. 2002;346:92-98.

Taxol® (Bristol-Myers Squibb Co., Princeton, New Jersey) contiene el agente quimioterapéutico activo paclitaxel. Paclitaxel se une a la β -subunidad de tubulina, los bloques de construcción de los microtúbulos, provocando hiperestabilización de las estructuras de microtúbulos. La estructura paclitaxel/microtúbulo resultante es incapaz de desmontarse, deteniendo de este modo la mitosis e inhibiendo la angiogénesis. Debido a que el paclitaxel es muy

hidrófobo, las formulaciones disponibles comercialmente incluyen disolventes sintéticos para habilitar la administración parenteral: Taxol® contiene una combinación de Cremophor® EL (aceite de ricino polietilado) y etanol como vehículo de paclitaxel.

El disolvente utilizado en Taxol® plantea preocupaciones importantes debido a sus propiedades negativas intrínsecas. Nuevos datos indican que Cremophor es un compuesto biológico y farmacológicamente activo que contribuye directamente a las toxicidades graves observadas en pacientes tratados con Taxol®. Entre las toxicidades bien caracterizadas, relacionadas con solventes están reacciones de hipersensibilidad graves (que puede ser fatales incluso con premedicación con esteroides); liberación de histamina; y neuropatía periférica prolongada, a veces irreversible, asociada con desmielinización y degeneración axonal. Ver Gelderblom H. y col. Eur J Cancer. 2001;37:1590-8. Revisión; Lorenz W. y col. Agents and Actions 1977;7:63-67 ; Weiss R.B. y col. J Clin Oncol. 1990;8:1263-1268. Además, estos solubilizantes afectan negativamente la eficacia debido a la captura del fármaco activo en las micelas formadas en el compartimento de plasma. Ver ten Tije AJ y col. Clin Pharmacokinet. 2003;42:665-85. Revisión. Tal captura altera la farmacocinética (FC) del fármaco, que conduce a un gran aumento de la exposición sistémica al fármaco, disminución de la remoción del fármaco, FC no lineal, y falta de actividad antitumoral dependiente de la dosis. Ver ten Tije A.J. y col. Clin Pharmacokinet. 2003;42:665-85. Revisión; Winer E. y col. Proceedings of ASCO 1998, Vol 17, Abstract 388; Sparreboom A. y col. Cancer Res. 1999; 59(7): 1454-1457; van Tellingen O. y col. Br J Cancer. 1999;81:330-5. La captura del fármaco afecta no sólo a los taxanos, sino también a los fármacos co-administrados (*p.ej.*, antraciclinas, compuestos de platino) y, por tanto, es una consideración importante en el diseño de terapias de combinación. Ver ten Tije A.J. y col. Clin Pharmacokinet. 2003;42:665-85. Revisión.

Como los datos emergentes han indicado que el disolvente usado en Taxol® puede influir negativamente en el perfil de eficacia y toxicidad de la quimioterapia que comprende Taxol®, nuevas formulaciones de paclitaxel se han desarrollado. Nab-paclitaxel (ABI-007 o Abraxane®; Abraxis BioScience, Los Ángeles, California) es una nueva partícula de paclitaxel, sin solvente, no cristalina, amorfa, unida a albúmina, de con un tamaño medio de aproximadamente 130 nm suspendida en solución salina normal Ver, por ejemplo, Patente EE. UU. Nos. 5.916.596; 6506405; 6749868, 6537579 y 7820788y también en Patente EE. UU. 8034375. Nab-paclitaxel es el primero de una nueva clase de agentes anticancerosos que incorporan la tecnología de partículas y aprovechan las propiedades únicas de la albúmina, un vehículo natural de moléculas lipófilas en seres humanos. Nab-paclitaxel utiliza la vía del receptor de albúmina (gp60)/caveolin-1 (CAV1), logrando alta acumulación intratumoral de paclitaxel. Ver Desai y col. Clin Cancer Res 2006; 12 (4): 1317-1324. Nab-paclitaxel tiene ventajas en comparación con Taxol® con respecto a la toxicidad reducida, una mayor facilidad de administración, menor tiempo de infusión del fármaco, y la evitación de reacciones de hipersensibilidad.

Nab-paclitaxel, cuando se administró a una dosis de 260 mg/m² cada 3 semanas a 43 pacientes con CPNM como primera línea de terapia, dio como resultado una tasa de respuesta objetiva del 16% con un 49% adicional de pacientes que lograron el control de la enfermedad (definido como una enfermedad estable durante al menos 16 semanas más respuestas objetivas) y fue bien tolerado con ninguno de los pacientes desarrollando cualquier toxicidad de Grado 4 en cualquier momento durante el curso del tratamiento. Ver Green M.R. y col. Ann Oncol. 2006;17:1263-8 . Cuando Nab-paclitaxel fue dado a una dosis de 125 mg/m² a la semana durante 3 semanas seguido por una semana de descanso a 40 pacientes de edad avanzada con CPNM en Etapa IV (media de edad 70 años), las tasas de respuesta objetiva y de control de la enfermedad fueron de 30% y 50%, respectivamente. Ver Rizvi N.A. y col. J Clin Oncol., 2006 ASCO Annual Meeting Proceedings (Edición Post-Reunión). Vol 24, No 18S (Suplemento Junio 20), 2006: 7105.

Una alta tasa de respuesta a monoterapia no necesariamente se traduce en una tasa de respuesta a terapia de combinación significativamente más alta en un ensayo de Fase III, y mucho menos resulta en una eficacia aditiva. Ver Lynch y col. J Clin Oncol. 2010;28(6):911-917 ("Más de una docena de ensayos en Fase III han investigado sin éxito estrategias dirigidas combinadas con dobles de platino.").

En vista de las tasas de respuesta objetiva mejoradas en comparación con Taxol, Nab -paclitaxel fue combinado con carboplatino para evaluar la eficacia y la toxicidad en CPNM. En 100 pacientes tratados con carboplatino (AUC 6) más Nab-paclitaxel cada 3 semanas en dosis de entre 225 y 340 mg/m², la tasa de respuesta general fue del 27% (ver Hawkins M.J. y col. J Clin Oncol., 2006 ASCO Annual Meeting Proceedings (Edición Post-Reunión). Vol 24, No 18S (Suplemento Junio 20), 2006: 7132) y una tasa de respuesta del 50% se informó utilizando 100 mg/m² Nab-paclitaxel semanalmente en combinación con carboplatino en pacientes con CPNM (ver Allerton J.P. y col. J Clin Oncol., 2006 ASCO Annual Meeting Proceedings (Edición Post-Reunión). Vol 24, No 18S (Suplemento Junio 20), 2006: 7127). Además, en otro estudio, pacientes con CPNM con confirmación histológica de adenocarcinoma que recibieron Nab-paclitaxel semanalmente en combinación con carboplatino lograron una TRG de 59% mientras que los pacientes de CPNM con confirmación histológica del carcinoma de células escamosas lograron una TRG de 39%. Ver Socinski M.A. y col. IASLC, 13th Word Conference on Lung Cancer. San Francisco, CA; julio 31-agosto 4, 2009.

Más datos están emergiendo de que el CPNM es un cáncer diferente con tratamiento y resultados de supervivencia que dependen a menudo de la histología del tumor maligno y del perfil molecular del CPNM. Por ejemplo, el análisis de supervivencia ha demostrado previamente una asociación significativa de SPARC estromal (también conocido como osteonectina y BM40) con marcadores de hipoxia/acidez y con pobre pronóstico en cáncer pulmonar de células no microcíticas. Ver Koukourakis y col. Cancer Research. 2003. 63:53756-5380. Además, estudios previos han indicado también que la histología puede ser un importante predictor de la respuesta clínica. En un ensayo de fase III de CPNM comparando cisplatino más gemcitabina con cisplatino más pemetrexed, por ejemplo, el uso de cisplatino y pemetrexed en pacientes con adenocarcinoma y carcinoma de células grandes resultó en una supervivencia significativamente mejor que la terapia con cisplatino y gemcitabina, mientras que no se observó ninguna diferencia significativa en el carcinoma de células escamosas. Ver Scagliotti y col. J Clin Oncol. 2008; 26(21):3543-3551. El carcinoma de células escamosas de pulmón representa un tercio del cáncer de pulmón primario y tumores malignos comunes con pobre pronóstico. En el carcinoma de células escamosas, la etapa patológico avanzada y un pobre pronóstico se han correlacionado con el aumento de la expresión de caveolin-1. Yoo y col. Lung Cancer. 2003 42:195-202.

Socinski y col., Journal of Clinical Oncology, 2012, vol. 30, no. 17, páginas 2055-2062 informan de un ensayo clínico de Fase III sobre la eficacia y seguridad de paclitaxel unido a albúmina (nab-paclitaxel) más carboplatino en comparación con paclitaxel a base de solvente (sb-paclitaxel) más carboplatino en cáncer pulmonar no microcítico (CPNM) avanzado.

La evaluación continuada de nuevas estrategias para el tratamiento del CPNM es imprescindible para aumentar la supervivencia y la calidad de vida de los pacientes con CPNM.

BREVE RESUMEN DE LA INVENCIÓN

La presente invención proporciona una composición que comprende nanopartículas que comprenden paclitaxel y una albúmina para su uso en un procedimiento de tratamiento cáncer pulmonar de células microcíticas (CPNM) en un individuo, donde el procedimiento comprende administrar al individuo a) una cantidad efectiva de la composición y b) una cantidad efectiva de un agente a base de platino, donde el tratamiento se basa en los individuos que tienen diabetes.

En una realización, el tratamiento se basa además donde tiene un individuo que tiene una o más de las siguientes características: (i) tiene cuatro o más sitios metastásicos; y (ii) tiene al menos o aproximadamente 70 años de edad.

En una realización, el procedimiento comprende además la selección de individuos para tratamiento en base a los individuos que tienen diabetes.

En una realización, el procedimiento comprende además seleccionar a los individuos para tratamiento en base a los individuos que tienen una o más de las siguientes características.

1. (i) tienen cuatro o más sitios metastásicos; y
2. (ii) tienen por lo menos aproximadamente 70 años de edad.

En una realización, el tratamiento se basa en individuos que tienen carcinoma de células escamosas.

En una realización, la dosis de paclitaxel en la composición es de entre aproximadamente 50 mg/m² y aproximadamente 125 mg/m².

En una realización, la composición se administra semanalmente.

En una realización, la cantidad efectiva del agente a base de platino está entre aproximadamente AUC=2 y aproximadamente AUC=6.

En una realización, el procedimiento comprende la administración del agente a base de platino de una vez cada tres semanas.

En una realización, el procedimiento comprende la administración de a) la composición a una dosis de 100 mg/m² semanal de paclitaxel y b) el agente a base de platino en la cantidad de AUC=6 una vez cada tres semanas.

En una realización, (i) paclitaxel en las nanopartículas está recubierto con albúmina; y/o (ii) las nanopartículas en la composición tienen un diámetro medio de no más de aproximadamente 200 nm.

En una realización, el CPNM es CPNM en la Etapa IIIB o CPNM en la Etapa IV.

En una realización, el procedimiento comprende la administración parenteral de la composición, opcionalmente administración intravenosa de la composición.

En una realización, el agente a base de platino es carboplatino.

En algunas realizaciones, el individuo es un ser humano.

En esta invención se describen procedimientos de tratamiento de cáncer pulmonar de células microcíticas (CPNM) en un individuo, que comprende administrar al individuo (a) una cantidad efectiva de una composición que comprende nanopartículas que comprenden paclitaxel y albúmina (en lo sucesivo también referido como "la composición de nanopartículas" o "composición de nanopartículas de paclitaxel"); y (b) una cantidad efectiva de un agente a base de platino.

La presente invención proporciona una composición para uso en un procedimiento de tratamiento de CPNM en un individuo, que comprende administrar al individuo (a) una cantidad efectiva de la composición que comprende nanopartículas que comprenden paclitaxel y albúmina; y (b) una cantidad efectiva de un agente a base de platino; donde el individuo tiene diabetes (o un nivel elevado de glucosa en sangre). En algunos ejemplos, se describe un procedimiento de tratamiento de CPNM en un individuo, que comprende administrar al individuo (a) una cantidad efectiva de la composición que comprende nanopartículas que comprenden paclitaxel y albúmina; y (b) una cantidad efectiva de un agente a base de platino; donde el individuo tiene cuatro o más sitios metastásicos. En algunos ejemplos, se describe un procedimiento de tratamiento de CPNM en un individuo, que comprende administrar al individuo (a) una cantidad efectiva de la composición que comprende nanopartículas que comprenden paclitaxel y albúmina; y (b) una cantidad efectiva de un agente a base de platino; donde el individuo tiene al menos aproximadamente 70 años de edad. En algunas realizaciones, se proporciona una composición para uso en un procedimiento de tratamiento de CPNM en un individuo, donde el procedimiento comprende administrar al individuo (a) una cantidad efectiva de la composición que comprende nanopartículas que comprenden paclitaxel y albúmina; y (b) una cantidad efectiva de un agente a base de platino; donde el individuo tiene diabetes (o un nivel elevado de glucosa en sangre) y tiene cuatro o más sitios metastásicos. En algunas realizaciones, se proporciona una composición para uso en un procedimiento de tratamiento de CPNM en un individuo, donde el procedimiento comprende administrar al individuo (a) una cantidad efectiva de la composición que comprende nanopartículas que comprenden paclitaxel y albúmina; y (b) una cantidad efectiva de un agente a base de platino; donde el individuo tiene diabetes (o un nivel elevado de glucosa en sangre) y tiene cuatro al menos aproximadamente 70 años de edad. En algunas realizaciones, se proporciona una composición para uso en un procedimiento de tratamiento de CPNM en un individuo, donde el procedimiento comprende administrar al individuo (a) una cantidad efectiva de la composición que comprende nanopartículas que comprenden paclitaxel y albúmina; y (b) una cantidad efectiva de un agente a base de platino; donde el individuo tiene diabetes (o un nivel elevado de glucosa en sangre), tiene al menos cuatro sitios metastásicos y tiene al menos aproximadamente 70 años de edad.

En algunas realizaciones, el CPNM es carcinoma de células escamosas (*es decir*, carcinoma epidermoide), carcinoma de células grandes, adenocarcinoma, carcinoma adenosquamoso, carcinomas con elementos pleomórficos, sarcomatoides o sarcomatosos, tumor carcinoide o carcinoma de glándulas salivales. En algunas realizaciones, el CPNM es el carcinoma de células escamosas. En algunas realizaciones, el CPNM es un tumor oculto, un tumor en etapa 0, un tumor en etapa I, un tumor en etapa II, un tumor en etapa IIIA, un tumor en etapa IIIB o un tumor en etapa IV. En algunas realizaciones, el CPNM es CPNM en etapa temprana, CPNM no metastásico, CPNM primario, CPNM avanzado, CPNM localmente avanzado, CPNM metastásico, CPNM en remisión o CPNM recurrente. En algunas realizaciones, el CPNM es localizado resecable, localizado no resecable o no resecable. En algunas realizaciones, el CPNM es inoperable Etapa IIIA y/o CPNM IIIB, PS 0-1 y FEV 1 >800 ml. En algunas realizaciones, el procedimiento es para el tratamiento de CPNM como terapia de primera línea o terapia de segunda línea. En algunas realizaciones, el individuo a tratar no es elegible para terapia dirigida por VEGF, por ejemplo, no es elegible para tratamiento con bevacizumab. En algunas realizaciones, el individuo está en riesgo de hemorragia por la terapia dirigida por VEGF.

En algunas realizaciones, la dosis de paclitaxel en la composición que comprende nanopartículas que comprenden paclitaxel y la albúmina es de entre aproximadamente 50 a aproximadamente 125 mg/m² (*p.ej.*, 50 mg/m², 75 mg/m², o 100 mg/m²) y la cantidad efectiva del agente a base de platino está entre aproximadamente AUC=2 a aproximadamente AUC=6 (*p.ej.*, AUC=3, AUC=4.5, o AUC=6). En algunas realizaciones, se administra la cantidad efectiva de la composición que comprende nanopartículas que comprenden paclitaxel y la albúmina semanalmente y la cantidad efectiva del agente a base de platino se administra cada tres semanas. En algunas realizaciones, la dosis de paclitaxel en la composición comprende nanopartículas que comprenden paclitaxel y la albúmina está entre aproximadamente 50 a aproximadamente 125 mg/m² es administrada semanalmente y la cantidad efectiva del agente a base de platino está entre aproximadamente AUC=2 a aproximadamente AUC=6 y es administrada una vez cada tres semanas. En algunas realizaciones, la dosis de paclitaxel en la composición comprende nanopartículas que comprenden paclitaxel y la albúmina es aproximadamente 100 mg/m² administrada semanalmente y la cantidad efectiva del agente a base de platino es aproximadamente AUC=6 y es administrada una vez cada tres semanas. En

algunas realizaciones, la dosis de paclitaxel en la composición comprende nanopartículas que comprenden paclitaxel y la albúmina es aproximadamente 75 mg/m² administrada semanalmente y la cantidad efectiva del agente a base de platino es aproximadamente AUC=4,5 y es administrada una vez cada tres semanas. En algunas realizaciones, la dosis de paclitaxel en la composición comprende nanopartículas que comprenden paclitaxel y la albúmina es aproximadamente 50 mg/m² administrada semanalmente y la cantidad efectiva del agente a base de platino es aproximadamente AUC=3 y es administrada una vez cada tres semanas. En algunas realizaciones, la composición de nanopartículas de paclitaxel y/o el agente a base de platino se administran por vía intravenosa. En algunas realizaciones, la composición de nanopartículas de paclitaxel y el agente a base de platino se administran por vía intravenosa.

En algunas realizaciones, la albúmina es albúmina de suero humano. En algunas realizaciones, las nanopartículas comprenden paclitaxel recubierto con albúmina. En algunas realizaciones, el tamaño medio de partícula de las nanopartículas en la composición de nanopartículas es no más de aproximadamente 200 nm (tales como menos de aproximadamente 200 nm). En algunas realizaciones, la composición comprende nanopartículas que comprenden paclitaxel recubierto con albúmina de suero humano, donde las nanopartículas tienen un tamaño medio de no más de aproximadamente 150 nm (tal como aproximadamente 130 nm), donde la relación en peso de albúmina humana y paclitaxel en la composición es aproximadamente 9:1. En algunas realizaciones, la composición comprende la formulación de nanopartículas de paclitaxel estabilizadas con albúmina (*Nab*-paclitaxel (Abraxane®)). En algunas realizaciones, la composición es *Nab*-paclitaxel (Abraxane®).

En algunas realizaciones, el agente a base de platino se une covalentemente al ADN y a cadenas entrecruzadas, inhibe la síntesis del ADN y/o inhibe la transcripción. En algunas realizaciones, el agente a base de platino es carboplatino, cisplatino u oxaliplatino. En algunas realizaciones, el agente a base de platino es carboplatino. En algunas realizaciones, el agente a base de platino es cisplatino.

En algunas realizaciones, la composición que comprende nanopartículas que comprenden paclitaxel y una albúmina y el agente a base de platino se administran secuencialmente, se administran concurrentemente o se administran simultáneamente.

La composición proporcionada en esta invención se puede utilizar en un procedimiento para uno cualquiera o más de los siguientes propósitos: aliviar uno o más síntomas de CPNM, retrasar la progresión del CPNM, reducir el tamaño del tumor en pacientes con CPNM, inhibir el crecimiento del tumor del CPNM, prolongando la supervivencia general, prolongando la supervivencia libre de progresión, prevenir o retrasar la metástasis tumoral del CPNM, reducir (tal como erradicar) la metástasis tumoral del CPNM preexistente, reducir la incidencia o carga de metástasis tumoral de CPNM preexistente o prevenir la recurrencia del CPNM.

La invención proporciona una composición para uso en un procedimiento de tratamiento de CPNM en un individuo, que comprende administrar al individuo (a) una cantidad efectiva de la composición que comprende nanopartículas que comprenden paclitaxel y albúmina; y (b) una cantidad efectiva de carboplatino, donde la dosis de paclitaxel en la composición que comprende nanopartículas que comprenden paclitaxel y albúmina es 100 mg/m² administrada semanalmente, y la dosis de carboplatino es AUC=6 administrada una vez cada tres semanas, donde el individuo es diabético. En algunos ejemplos, son descritos procedimientos para el tratamiento de CPNM en un individuo, que comprende administrar al individuo (a) una cantidad efectiva de la composición que comprende nanopartículas que comprenden paclitaxel y albúmina; y (b) una cantidad efectiva de carboplatino, donde la dosis de paclitaxel en la composición que comprende nanopartículas que comprenden paclitaxel y albúmina es 100 mg/m² administrada semanalmente, y la dosis de carboplatino es AUC=6 administrada una vez cada tres semanas, donde el individuo tiene cuatro o más sitios metastásicos. En algunos ejemplos, son descritos procedimientos para el tratamiento de CPNM en un individuo, que comprende administrar al individuo (a) una cantidad efectiva de la composición que comprende nanopartículas que comprenden paclitaxel y albúmina; y (b) una cantidad efectiva de carboplatino, donde la dosis de paclitaxel en la composición que comprende nanopartículas que comprenden paclitaxel y albúmina es 100 mg/m² administrada semanalmente, y la dosis de carboplatino es AUC=6 administrada una vez cada tres semanas, donde el individuo tiene al menos aproximadamente 70 años de edad.

La invención proporciona una composición para uso en un procedimiento de tratamiento avanzado de CPNM en un individuo, donde el procedimiento comprende administrar al individuo (a) una cantidad efectiva de la composición que comprende nanopartículas que comprenden paclitaxel y albúmina; y (b) una cantidad efectiva de carboplatino, donde la dosis de paclitaxel en la composición que comprende nanopartículas que comprenden paclitaxel y albúmina es 100 mg/m² administrada semanalmente, y la dosis de carboplatino es AUC=6 administrada una vez cada tres semanas, donde el individuo es diabético. En algunos ejemplos, son descritos procedimientos para el tratamiento avanzado de CPNM en un individuo, que comprende administrar al individuo (a) una cantidad efectiva de la composición que comprende nanopartículas que comprenden paclitaxel y albúmina; y (b) una cantidad efectiva de carboplatino, donde la dosis de paclitaxel en la composición que comprende nanopartículas que comprenden paclitaxel y albúmina es 100 mg/m² administrada semanalmente, y la dosis de carboplatino es AUC=6 administrada una vez cada tres semanas.

como terapia de primera línea, donde el individuo tiene cuatro o más sitios metastásicos. En algunos ejemplos, son descritos procedimientos para el tratamiento avanzado de CPNM en un individuo, que comprende administrar al individuo (a) una cantidad efectiva de la composición que comprende nanopartículas que comprenden paclitaxel y albúmina; y (b) una cantidad efectiva de carboplatino, donde la dosis de paclitaxel en la composición que comprende nanopartículas que comprenden paclitaxel y albúmina es 100 mg/m² administrada semanalmente, y la dosis de carboplatino es AUC=6 administrada una vez cada tres semanas como terapia de primera línea, donde el individuo tiene al menos aproximadamente 70 años de edad.

Por lo tanto, también se proporciona una composición para uso en un procedimiento de tratamiento de CPNM en un individuo, donde el procedimiento comprende administrar al individuo (a) una cantidad efectiva de la composición que comprende nanopartículas que comprenden paclitaxel y albúmina; y (b) una cantidad efectiva de un agente a base de platino; donde el CPNM es carcinoma de células escamosas, y donde el individuo es diabético. En algunos ejemplos, se describen procedimientos de tratamiento de CPNM en un individuo, que comprende administrar al individuo (a) una cantidad efectiva de una composición que comprende nanopartículas que comprenden paclitaxel y albúmina; y (b) una cantidad efectiva de un agente a base de platino; donde el CPNM es carcinoma de células escamosas, donde el individuo tiene cuatro o más sitios metastásicos. En algunos ejemplos, se describen procedimientos de tratamiento de CPNM en un individuo, que comprende administrar al individuo (a) una cantidad efectiva de la composición que comprende nanopartículas que comprenden paclitaxel y albúmina; y (b) una cantidad efectiva de un agente a base de platino; donde el CPNM es carcinoma de células escamosas, donde el individuo tiene al menos aproximadamente 70 años de edad.

En algunas realizaciones, se proporciona una composición para uso en un procedimiento de tratamiento de CPNM en un individuo, donde el procedimiento comprende administrar al individuo (a) una cantidad efectiva de la composición que comprende nanopartículas que comprenden paclitaxel y albúmina; y (b) una cantidad efectiva de un agente a base de platino; donde el CPNM es carcinoma de células escamosas, donde el individuo es diabético y tiene al menos aproximadamente 70 años de edad. En algunos ejemplos, se describen procedimientos de tratamiento de CPNM en un individuo, que comprende administrar al individuo (a) una cantidad efectiva de la composición que comprende nanopartículas que comprenden paclitaxel y albúmina; y (b) una cantidad efectiva de un agente a base de platino; donde el CPNM es carcinoma de células escamosas, donde el individuo tiene cuatro o más sitios metastásicos y tiene al menos aproximadamente 70 años de edad. En algunas realizaciones, se proporciona una composición para uso en un procedimiento de tratamiento de CPNM en un individuo, donde el procedimiento comprende administrar al individuo (a) una cantidad efectiva de la composición que comprende nanopartículas que comprenden paclitaxel y albúmina; y (b) una cantidad efectiva de un agente a base de platino; donde el CPNM es carcinoma de células escamosas, donde el individuo es diabético, tiene cuatro o más sitios metastásicos y tiene al menos aproximadamente 70 años de edad.

En algunas realizaciones, se proporciona una composición para uso en un procedimiento de tratamiento de CPNM en un individuo, donde el procedimiento comprende administrar al individuo (a) una cantidad efectiva de la composición que comprende nanopartículas que comprenden paclitaxel y albúmina; y (b) una cantidad efectiva de un agente a base de platino; donde el CPNM es carcinoma de células escamosas, donde el individuo a tratar no es elegible para terapia dirigida por VEGF, por ejemplo, no es elegible para tratamiento con bevacizumab, donde el individuo es diabético, tiene cuatro o más sitios metastásicos y/o tiene al menos 70 años de edad. En algunas realizaciones, el individuo está en riesgo de hemorragia por la terapia dirigida por VEGF.

También se proporciona en esta invención una composición para uso en un procedimiento de tratamiento de CPNM en un individuo (*p.ej.*, humano), donde el procedimiento comprende administrar al individuo a) una cantidad efectiva de la composición que comprende nanopartículas que comprenden paclitaxel y una albúmina; b) una cantidad efectiva de un agente a base de platino, y c) radiación (*p.ej.* radiación torácica), donde la dosis de paclitaxel en la composición que comprende nanopartículas que comprenden paclitaxel y albúmina está entre 20 mg/m² a aproximadamente 60 mg/m² (*p.ej.* 40 mg/m²) administrado semanalmente, la dosis de un agente a base de platino está entre aproximadamente AUC=2 a aproximadamente AUC=6 (*p.ej.* AUC=2) administrada semanalmente, y la radiación torácica es de entre aproximadamente 25 a aproximadamente 40 (*p.ej.*, aproximadamente 33) fracciones mediante técnicas conformadas en 3D o moduladas por intensidad simultáneamente, donde el individuo es diabético opcionalmente donde el individuo tiene cuatro o más sitios metastásicos, y/o tiene por lo menos 70 años de edad. También se proporciona en esta invención una composición para uso en un procedimiento para tratamiento de CPNM en un individuo (*p.ej.*, humano), donde el procedimiento comprende administrar al individuo a) una cantidad efectiva de la composición que comprende nanopartículas que comprenden paclitaxel y una albúmina; b) una cantidad efectiva de un agente a base de platino, y c) radiación (*p.ej.* radiación torácica), donde la dosis de paclitaxel en la composición comprende nanopartículas que comprenden paclitaxel y albúmina está entre 20 mg/m² a aproximadamente 60 mg/m² (*p.ej.* 40 mg/m²) administrada semanalmente, la dosis de un agente a base de platino está entre aproximadamente AUC=2 a aproximadamente AUC=6 (*p.ej.*, AUC=2) administrada semanalmente, y la radiación torácica está entre aproximadamente 25 a aproximadamente 40 (*p.ej.*, aproximadamente 33) fracciones mediante técnicas conformadas en 3D o moduladas por intensidad simultáneamente comprende además una terapia de consolidación, donde la terapia de consolidación comprende administrar a un individuo a) una cantidad efectiva de la composición que comprende

nanopartículas que comprenden paclitaxel y una albúmina y b) una cantidad efectiva de un agente a base de platino, donde la dosis de paclitaxel en la composición comprende nanopartículas que comprenden paclitaxel y albúmina está entre aproximadamente 50 a aproximadamente 125 mg/m² (*p.ej.*, 50 mg/m², 75 mg/m², o 100 mg/m²) administrada semanalmente y la dosis de carboplatino está entre aproximadamente AUC=2 a aproximadamente AUC=6 (*p.ej.*, AUC=3, AUC=4.5, o AUC=6) administrada una vez cada tres semanas, -donde el individuo es diabético, opcionalmente donde el individuo tiene cuatro o más sitios metastásicos, y/o tenga al menos 70 años de edad. En algunas realizaciones, CPNM es inoperable Etapa IIIA y/o CPNM IIIB. En algunas realizaciones, el CPNM es inoperable Etapa IIIA y/o CPNM IIIB, PS 0-1 y FEV 1 >800 ml. En algunas realizaciones, el agente a base de platino es carboplatino. En algunas realizaciones, el CPNM es el carcinoma de células escamosas.

También se proporciona una composición para uso en un procedimiento de tratamiento de CPNM en un individuo, donde el procedimiento comprende administrar al individuo (a) una cantidad efectiva de la composición que comprende nanopartículas que comprenden paclitaxel y albúmina; y (b) una cantidad efectiva de un agente a base de platino; donde el tratamiento se basa en un individuo que es diabético, que tiene opcionalmente cuatro o más sitios metastásicos, y/o tiene al menos aproximadamente 70 años de edad. En algunas realizaciones, el tratamiento se basa además en el CPNM que tiene una o más características seleccionadas de entre el grupo que consiste en (i) carcinoma celular escamoso, (ii) niveles diferenciales de caveolin-1 (CAV1), (iii) niveles diferenciales de SPARC, (iv) niveles diferenciales de marcadores de hipoxia, (v) niveles diferenciales de acidez tumoral, (vi) niveles diferenciales de gp60, (vii) niveles diferenciales de timidilato sintasa (TS), (viii) niveles diferenciales de proteína asociada a quinasa de fase S (Skp2), (ix) pérdida diferencial de heterocigosidad (PDH) de polimorfismo de nucleótido simple (PNS), (x) mutaciones diferenciales de Kras, (xi) metilación diferencial de región promotora de genes relacionados con tumor, y (xii) captación diferencial de albúmina.

Además, se proporciona en esta invención una composición para uso en un procedimiento de tratamiento de CPNM en un individuo, siempre que se haya verificado que el individuo tiene diabetes, y opcionalmente tiene cuatro o más sitios metastásicos, y/o tiene al menos aproximadamente 70 años de edad, donde el tratamiento comprende administrar al individuo i) una cantidad efectiva de una composición que comprende nanopartículas que comprenden paclitaxel y una albúmina y ii) una cantidad efectiva de un agente a base de platino. En algunas realizaciones, se ha verificado además que el CPNM tiene una o más características seleccionadas de entre el grupo que consiste en (a) carcinoma celular escamoso, (b) niveles diferenciales de caveolin-1 (CAV1), (c) niveles diferenciales de SPARC, (d) niveles diferenciales de marcadores de hipoxia, (e) niveles diferenciales de acidez tumoral, (f) niveles diferenciales de gp60, (g) niveles diferenciales de timidilato sintasa (TS), (h) niveles diferenciales de proteína asociada a quinasa de fase S (Skp2), (i) pérdida diferencial de heterocigosidad (PDH) de polimorfismo de nucleótido simple (PNS), (j) mutaciones diferenciales de Kras, (k) metilación diferencial de región promotora de genes relacionados con tumor, y (l) captación diferencial de albúmina.

En esta invención se proporciona también una composición para uso en un procedimiento de tratamiento de CPNM, que comprende: (a) seleccionar (por ejemplo, identificar) a un individuo que tiene CPNM, donde el individuo tiene diabetes, y opcionalmente tiene cuatro o más sitios metastásicos, y/o tiene al menos aproximadamente 70 años de edad; y (b) administrar al individuo así seleccionado i) una cantidad efectiva de la composición que comprende nanopartículas que comprenden paclitaxel y una albúmina y ii) una cantidad efectiva de un agente a base de platino. En algunas realizaciones, el CPNM tiene además una o más características seleccionadas de entre el grupo que consiste en (i) carcinoma celular escamoso, (ii) niveles diferenciales de caveolin-1 (CAV1), (iii) niveles diferenciales de SPARC, (iv) niveles diferenciales de marcadores de hipoxia, (v) niveles diferenciales de acidez tumoral, (vi) niveles diferenciales de gp60, (vii) niveles diferenciales de timidilato sintasa (TS), (viii) niveles diferenciales de proteína asociada a quinasa de fase S (Skp2), (ix) pérdida diferencial de heterocigosidad (PDH) de polimorfismo de nucleótido simple (PNS), (x) mutaciones diferenciales de Kras, (xi) metilación diferencial de región promotora de genes relacionados con tumor, y (xii) captación diferencial de albúmina.

En esta invención también se describen procedimientos para evaluar si un individuo con CPNM responderá al tratamiento que comprende evaluar una o más características de un individuo seleccionado de entre el grupo que consiste en (i) tiene diabetes; (ii) tiene cuatro o más sitios de metástasis; y (iii) tiene al menos 70 años de edad, donde una o más de las características del individuo indica que el individuo será sensible al tratamiento y el tratamiento comprende i) una cantidad efectiva de una composición que comprende nanopartículas que comprenden paclitaxel y una albúmina y ii) una cantidad efectiva de un agente a base de platino. En algunos ejemplos, el procedimiento comprende además evaluar una o más características del CPNM seleccionado de entre el grupo que consiste en (a) carcinoma celular escamoso, (b) niveles diferenciales de caveolin-1 (CAV1), (c) niveles diferenciales de SPARC, (d) niveles diferenciales de marcadores de hipoxia, (e) niveles diferenciales de acidez tumoral, (f) niveles diferenciales de gp60, (g) niveles diferenciales de timidilato sintasa (TS), (h) niveles diferenciales de proteína asociada a quinasa de fase S (Skp2), (i) pérdida diferencial de heterocigosidad (PDH) de polimorfismo de nucleótido simple (PNS), (j) mutaciones diferenciales de Kras, (k) metilación diferencial de región promotora de genes relacionados con tumor, y (l) captación diferencial de albúmina. En algunos ejemplos, el procedimiento comprende además administrar al

individuo a) una cantidad efectiva de una composición que comprende nanopartículas que comprenden paclitaxel y una albúmina y b) una cantidad efectiva del agente a base de platino.

Los procedimientos comprenden además identificar a un individuo con CPNM que pueda responder al tratamiento que comprende a) una composición que comprende nanopartículas que comprenden paclitaxel y una albúmina y b) un agente a base de platino, que comprende: (A) evaluar una o más características del individuo seleccionado de entre el grupo que consiste en (i) tiene diabetes; (ii) tiene cuatro o más sitios metastásicos; y (iii) tiene al menos 70 años de edad; y (B) identificar al individuo como que probablemente va a responder al tratamiento basado en el individuo que tiene una o más de tales características. En algunos ejemplos, el procedimiento comprende además la evaluación de una o más características de CPNM seleccionado de entre el grupo que consiste en (i) carcinoma celular escamoso, (ii) niveles diferenciales de caveolin-1 (CAV1), (iii) niveles diferenciales de SPARC, (iv) niveles diferenciales de marcadores de hipoxia, (v) niveles diferenciales de acidez tumoral, (vi) niveles diferenciales de gp60, (vii) niveles diferenciales de timidilato sintasa (TS), (viii) niveles diferenciales de proteína asociada a quinasa de fase S (Skp2), (ix) pérdida diferencial de heterocigosidad (PDH) de polimorfismo de nucleótido simple (PNS), (x) mutaciones diferenciales de Kras, (xi) metilación diferencial de región promotora de genes relacionados con tumor, y (xii) captación de diferencial albúmina; y (B) la identificación de un individuo que tiene una o más características de CPNM seleccionado de entre el grupo que consiste en (i) carcinoma celular escamoso, (ii) niveles diferenciales de caveolin-1 (CAV1), (iii) niveles diferenciales de SPARC, (iv) niveles diferenciales de marcadores de hipoxia, (v) niveles diferenciales de acidez tumoral, (vi) niveles diferenciales de gp60, (vii) niveles diferenciales de timidilato sintasa (TS), (viii) niveles diferenciales de proteína asociada a quinasa de fase S (Skp2), (ix) pérdida diferencial de heterocigosidad (PDH) de polimorfismo de nucleótido simple (PNS), (x) mutaciones diferenciales de Kras, (xi) metilación diferencial de región promotora de genes relacionados con tumor, y (xii) captación diferencial de albúmina. En algunos ejemplos, el procedimiento comprende además administrar al individuo a) una cantidad efectiva de una composición que comprende nanopartículas que comprenden paclitaxel y una albúmina y b) una cantidad efectiva del agente a base de platino.

En algunos ejemplos, se describe un procedimiento para seleccionar una opción de tratamiento para tratar CPNM para un individuo, la opción de tratamiento comprende a) una composición que comprende nanopartículas que comprenden paclitaxel y una albúmina y b) un agente a base de platino, el procedimiento comprende: (A) evaluar una o más características del individuo seleccionado de entre el grupo que consiste en (i) tiene diabetes; (ii) tiene cuatro o más sitios metastásicos; y (iii) tiene al menos 70 años de edad; y (B) seleccionar la opción de tratamiento basado en el individuo que tiene una o más de tales características. En algunos ejemplos, el procedimiento comprende además la evaluación de una o más características de CPNM seleccionado de entre el grupo que consiste en (i) carcinoma celular escamoso, (ii) niveles diferenciales de caveolin-1 (CAV1), (iii) niveles diferenciales de SPARC, (iv) niveles diferenciales de marcadores de hipoxia, (v) niveles diferenciales de acidez tumoral, (vi) niveles diferenciales de gp60, (vii) niveles diferenciales de timidilato sintasa (TS), (viii) niveles diferenciales de proteína asociada a quinasa de fase S (Skp2), (ix) pérdida diferencial de heterocigosidad (PDH) de polimorfismo de nucleótido simple (PNS), (x) mutaciones diferenciales de Kras, (xi) metilación diferencial de región promotora de genes relacionados con tumor, y (xii) captación de diferencial albúmina; y (B) la identificación de un individuo que tiene una o más características de CPNM seleccionado de entre el grupo que consiste en (i) carcinoma celular escamoso, (ii) niveles diferenciales de caveolin-1 (CAV1), (iii) niveles diferenciales de SPARC, (iv) niveles diferenciales de marcadores de hipoxia, (v) niveles diferenciales de acidez tumoral, (vi) niveles diferenciales de gp60, (vii) niveles diferenciales de timidilato sintasa (TS), (viii) niveles diferenciales de proteína asociada a quinasa de fase S (Skp2), (ix) pérdida diferencial de heterocigosidad (PDH) de polimorfismo de nucleótido simple (PNS), (x) mutaciones diferenciales de Kras, (xi) metilación diferencial de región promotora de genes relacionados con tumor, y (xii) captación diferencial de albúmina. En algunos ejemplos, el procedimiento comprende además administrar al individuo a) una cantidad efectiva de una composición que comprende nanopartículas que comprenden paclitaxel y una albúmina y b) una cantidad efectiva del agente a base de platino.

En esta invención también se describen procedimientos para la comercialización de una terapia de combinación que comprende a) una composición que comprende nanopartículas que comprenden paclitaxel y una albúmina y b) un agente a base de platino para uso en una subpoblación de individuos con CPNM, comprendiendo los procedimientos informar a un público diana sobre el uso de la terapia de combinación para el tratamiento de la subpoblación de individuos caracterizada por los individuos de dicha subpoblación que tiene una o más características de (i) tiene diabetes, (ii) tiene cuatro o más sitios de metástasis, y (iii) tiene al menos 70 años de edad. En algunos ejemplos, la subpoblación de individuos se caracteriza además porque el individuo tiene CPNM seleccionado de entre el grupo que consiste en (i) carcinoma celular escamoso, (ii) niveles diferenciales de caveolin-1 (CAV1), (iii) niveles diferenciales de SPARC, (iv) niveles diferenciales de marcadores de hipoxia, (v) niveles diferenciales de acidez tumoral, (vi) niveles diferenciales de gp60, (vii) niveles diferenciales de timidilato sintasa (TS), (viii) niveles diferenciales de proteína asociada a quinasa de fase S (Skp2), (ix) pérdida diferencial de heterocigosidad (PDH) de polimorfismo de nucleótido simple (PNS), (x) mutaciones diferenciales de Kras, (xi) metilación diferencial de región promotora de genes relacionados con tumor, y (xii) captación diferencial de albúmina.

En algunas realizaciones de cualquiera de los usos, niveles diferenciales de acidez tumoral son evidentes por niveles diferenciales de anhidrasa carbónica-9 (CA-9) y/o niveles diferenciales de LDH (*p.ej.*, usa LDH-5). En algunas

realizaciones de cualquiera de los usos, niveles diferenciales de marcadores hipoxia son evidentes por niveles diferenciales de HIF-1 α , niveles diferenciales de HIF-2 α , y/o niveles diferenciales de gen expresado por embriocrondrocito diferenciado 1 (ECD-1).

5 En algunas realizaciones de cualquiera de los usos anteriores, los usos resultan en una reducción medible en el tamaño del tumor o evidencia de enfermedad o progresión de la enfermedad, respuesta completa, respuesta parcial, enfermedad estable, aumento o elongación de supervivencia libre de progresión, aumento o elongación de supervivencia general, o reducción de toxicidad.

10 En algunas realizaciones de cualquiera de los usos anteriores, los niveles diferenciales son sobre-expresión (expresión alta) o sub-expresión (expresión baja) en comparación con el nivel de expresión de una célula normal o de control, una población de pacientes dada, o con un control interno. En algunas realizaciones, los niveles se comparan entre el individuo y una población normal de pacientes, entre un individuo y una población de pacientes con CPNM con una histología de CPNM diferente, o entre un individuo y una población de pacientes con CPNM con la misma histología de CPNM.

En algunas realizaciones, niveles diferenciales se determinan en tejido tumoral, tejido normal adyacente a dicho tumor, tejido normal distal a dicho tumor o linfocitos de sangre periférica.

20 En algunas realizaciones de cualquiera de los usos proporcionados en esta invención, el CPNM es carcinoma de células escamosas (*es decir*, carcinoma epidermoide), carcinoma de células grandes, adenocarcinoma, carcinoma adenoscamoso, carcinomas con elementos pleomórficos, sarcomatoides o sarcomatosos, tumor carcinoide o carcinoma de glándulas salivales. En algunas realizaciones, el CPNM es el carcinoma de células escamosas. En algunas realizaciones de cualquiera de los usos proporcionados en esta invención, el CPNM es un tumor oculto, un tumor en etapa 0, un tumor en etapa I, un tumor en etapa II, un tumor en etapa IIIA, un tumor etapa IIIB o un tumor en etapa IV. En algunas realizaciones de cualquiera de los usos proporcionados en esta invención, el CPNM es CPNM en etapa temprana, CPNM no metastásico, CPNM primario, CPNM avanzado, CPNM localmente avanzado, CPNM metastásico, CPNM en remisión o CPNM recurrente. En algunas realizaciones, el CPNM es localizado resecable, localizado no resecable o no resecable. En algunas realizaciones, el CPNM es inoperable Etapa IIIA y/o CPNM IIIB, PS 0-1 y FEV 1 >800 ml. En algunas realizaciones de cualquiera de los usos proporcionados en esta invención, el procedimiento es para el tratamiento de CPNM como terapia de primera línea o terapia de segunda línea.

35 En algunas realizaciones, la dosis de paclitaxel en la composición que comprende nanopartículas que comprenden paclitaxel y la albúmina es de entre aproximadamente 50 a aproximadamente 125 mg/m² (*p.ej.*, 50 mg/m², 75 mg/m², o 100 mg/m²) y la cantidad efectiva del agente a base de platino está entre aproximadamente AUC=2 a aproximadamente AUC=6 (*e.g.*, AUC=3, AUC=4.5, o AUC=6). En algunas realizaciones, se administra la cantidad efectiva de la composición que comprende nanopartículas que comprenden paclitaxel y la albúmina semanalmente y la cantidad efectiva del agente a base de platino se administra cada tres semanas. En algunas realizaciones, la dosis de paclitaxel en la composición comprende nanopartículas que comprenden paclitaxel y la albúmina está entre aproximadamente 50 a aproximadamente 125 mg/m² es administrada semanalmente y la cantidad efectiva del agente a base de platino está entre aproximadamente AUC=2 a aproximadamente AUC=6 y es administrada una vez cada tres semanas. En algunas realizaciones, la dosis de paclitaxel en la composición comprende nanopartículas que comprenden paclitaxel y la albúmina es aproximadamente 100 mg/m² administrada semanalmente y la cantidad efectiva del agente a base de platino es aproximadamente AUC=6 y es administrada una vez cada tres semanas. En algunas realizaciones, la dosis de paclitaxel en la composición comprende nanopartículas que comprenden paclitaxel y la albúmina es aproximadamente 75 mg/m² administrada semanalmente y la cantidad efectiva del agente a base de platino es aproximadamente AUC=4,5 y es administrada una vez cada tres semanas. En algunas realizaciones, la dosis de paclitaxel en la composición comprende nanopartículas que comprenden paclitaxel y la albúmina es aproximadamente 50 mg/m² administrada semanalmente y la cantidad efectiva del agente a base de platino es aproximadamente AUC=3 y es administrada una vez cada tres semanas. En algunas realizaciones, la composición de nanopartículas de paclitaxel y/o el agente a base de platino se administran por vía intravenosa. En algunas realizaciones, la composición de nanopartículas de paclitaxel y el agente a base de platino se administran por vía intravenosa.

55 En algunas realizaciones, la albúmina es albúmina de suero humano. En algunas realizaciones, las nanopartículas comprenden paclitaxel recubierto con albúmina. En algunas realizaciones, el tamaño medio de partícula de las nanopartículas en la composición de nanopartículas es no más de aproximadamente 200 nm (tales como menos de aproximadamente 200 nm). En algunas realizaciones, la composición comprende nanopartículas que comprenden paclitaxel recubierto con albúmina de suero humano, donde las nanopartículas tienen un tamaño medio de partícula de no más de aproximadamente 150 nm (tal como aproximadamente 130 nm), donde la relación en peso de albúmina humana y paclitaxel en la composición es aproximadamente 9:1 o menos (tal como aproximadamente 9:1). En algunas realizaciones, la composición comprende la formulación de nanopartículas de paclitaxel estabilizado con albúmina (*Nab*-paclitaxel (Abraxane®)). En algunas realizaciones, la composición es *Nab*-paclitaxel (Abraxane®).

En algunas realizaciones, el agente a base de platino se une covalentemente al ADN y a cadenas entrecruzadas, inhibe la síntesis del ADN, y/o inhibe la transcripción. En algunas realizaciones, el agente a base de platino es carboplatino, cisplatino u oxaliplatino. En algunas realizaciones, el agente a base de platino es carboplatino. En algunas realizaciones, el agente a base de platino es cisplatino.

En algunas realizaciones, la composición que comprende nanopartículas que comprenden paclitaxel y una albúmina y el agente a base de platino se administran secuencialmente, se administran concurrentemente o se administran simultáneamente.

También se proporcionan composiciones (tales como composiciones farmacéuticas), medicina, kits, y dosificaciones unitarias útiles para usos proporcionados en esta invención.

Estos y otros aspectos y ventajas de la presente invención serán evidentes a partir de la descripción detallada posterior y las reivindicaciones adjuntas. Se debe entender que una, alguna, o todas las propiedades de las diversas realizaciones descritas en esta invención se pueden combinar para formar otras realizaciones de la presente invención.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

En esta invención se describen procedimientos de terapia de combinación para el tratamiento de CPNM mediante la administración de a) una composición que comprende nanopartículas que comprenden paclitaxel y una albúmina y b) un agente a base de platino (tal como carboplatino).

La presente invención proporciona una composición para uso en un procedimiento de tratamiento de CPNM en un individuo, que comprende administrar al individuo (a) una cantidad efectiva de la composición que comprende nanopartículas que comprenden paclitaxel y albúmina; y (b) una cantidad efectiva de un agente a base de platino; donde el individuo tiene diabetes.

En otro aspecto, se proporciona una composición para uso en un procedimiento de tratamiento de CPNM en un individuo, que comprende administrar al individuo (a) una cantidad efectiva de la composición que comprende nanopartículas que comprenden paclitaxel y albúmina; y (b) una cantidad efectiva de un agente a base de platino; donde el individuo tiene diabetes y cuatro o más sitios metastásicos.

En otro aspecto, se proporciona una composición para uso en un procedimiento de tratamiento de CPNM en un individuo, que comprende administrar al individuo (a) una cantidad efectiva de la composición que comprende nanopartículas que comprenden paclitaxel y albúmina; y (b) una cantidad efectiva de un agente a base de platino; donde el individuo tiene diabetes y tiene al menos 70 años de edad.

También se proporcionan composiciones (tales como composiciones farmacéuticas), medicina, kits, y dosificaciones unitarias útiles para usos en un procedimiento descrito en esta invención.

Definiciones

Tal como se usa en esta invención, "tratamiento" o "tratar" es una estrategia para obtener resultados beneficiosos o deseados, incluyendo resultados clínicos. Para los propósitos de esta invención, los resultados clínicos beneficiosos o deseados incluyen, pero no se limitan a, uno o más de los siguientes: aliviar uno o más síntomas resultantes de la enfermedad, disminuir la extensión de la enfermedad, estabilizar la enfermedad (*p.ej.*, prevenir o retrasar el empeoramiento de la enfermedad), prevenir o retrasar la propagación (*p.ej.*, metástasis) de la enfermedad, prevenir o retrasar la recurrencia de la enfermedad, retrasar o ralentizar la progresión de la enfermedad, mejorar el estado de la enfermedad, proporcionar una remisión (parcial o total) de la enfermedad, disminuir la dosis de uno o más de otros medicamentos requeridos para el tratamiento de la enfermedad, retrasar la progresión de la enfermedad, aumentar la calidad de vida, y/o prolongar la supervivencia. "Tratamiento" también abarca una reducción de la consecuencia patológica del CPNM. Los procedimientos de la invención contemplan uno o más de estos aspectos del tratamiento.

El término "individuo" se refiere a un mamífero, e incluye, pero no se limita a, humano, bovino, caballar, felino, canino, roedor o primate. Preferentemente, el individuo es un ser humano.

Según se usa en esta invención, un individuo "en riesgo" es un individuo que está en riesgo de desarrollar CPNM. Un individuo "en riesgo" puede o no tener la enfermedad detectable y puede o no haber mostrado enfermedad detectable antes de los procedimientos de tratamiento descritos en esta invención. "En riesgo" indica que un individuo tiene uno o más de los llamados factores de riesgo, que son parámetros medibles que se correlacionan con el desarrollo de CPNM, que se describen en esta invención. Un individuo que tiene uno o más de estos factores de riesgo tiene una probabilidad mayor de desarrollar cáncer que un individuo sin estos factores de riesgo.

"Entorno adyuvante" se refiere a un entorno clínico donde un individuo ha tenido una historia de CPNM, y generalmente (pero no necesariamente) ha sido sensible a la terapia, que incluye, pero no se limita a, cirugía (*p.ej.*, resección por cirugía), radioterapia y quimioterapia. Sin embargo, debido a su historia de CPNM, estos individuos se consideran en riesgo de desarrollo de la enfermedad. Tratamiento o administración en el "entorno adyuvante" se refiere a un modo de tratamiento subsiguiente. El grado de riesgo (*p.ej.*, cuando un individuo en el entorno adyuvante se considera como "alto riesgo" o "bajo riesgo") depende de varios factores, más usualmente la extensión de la enfermedad cuando se trata por primera vez.

"Entorno neoadyuvante" se refiere a un entorno clínico donde se lleva a cabo el procedimiento antes de la terapia primaria/definitiva.

Como se usa en esta invención, "retrasar" el desarrollo del CPNM significa aplazar, obstaculizar, ralentizar, retardar, estabilizar y/o posponer el desarrollo de la enfermedad. Este retraso puede ser de períodos de tiempo variables, dependiendo de la historia de la enfermedad y/o los individuos tratados. Como es evidente para un experto en la técnica, un retraso suficiente o significativo puede, en efecto, abarcar la prevención, en que el individuo no desarrolla la enfermedad. Un procedimiento que "retrasa" el desarrollo del CPNM es un procedimiento que reduce la probabilidad de desarrollo de la enfermedad en un marco de tiempo dado y/o reduce la extensión de la enfermedad en un marco de tiempo dado, cuando se compara con no utilizar el procedimiento. Estas comparaciones se basan normalmente en estudios clínicos, usando un número de sujetos estadísticamente significativo. El desarrollo de CPNM puede ser detectable mediante procedimientos estándar, incluyendo, pero no limitado a, tomografía axial computarizada (CAT Scan), Imágenes de Resonancia Magnética (MRI), ecografía abdominal, pruebas de coagulación, arteriografía, o biopsia. El desarrollo también puede referirse a progresión del CPNM que pueden ser inicialmente indetectable e incluye ocurrencia, recurrencia, y aparición.

Como se usa en esta invención, por "terapia de combinación" se entiende que un primer agente es administrado junto con otro agente. "En combinación con" se refiere a la administración de una modalidad de tratamiento además de otra modalidad de tratamiento, como la administración de una composición de nanopartículas descritas en esta invención además de la administración del otro agente al mismo individuo. Como tal, "en combinación con" se refiere a la administración de una modalidad de tratamiento antes, durante o después de la entrega de la otra modalidad de tratamiento al individuo. Tales combinaciones son consideradas que son parte de un solo régimen o plan de tratamiento.

El término "cantidad efectiva" usado en esta invención se refiere a una cantidad de un compuesto o una composición suficiente para tratar un trastorno, afección o enfermedad especificados tal como para mejorar, paliar, disminuir y/o retardar uno o más de sus síntomas. En referencia al CPNM, una cantidad efectiva comprende una cantidad suficiente para hacer que un tumor se reduzca y/o disminuya la velocidad de crecimiento del tumor (tal como suprimir el crecimiento tumoral) o o impedir o retrasar otra proliferación celular no deseada en el CPNM. En algunas realizaciones, una cantidad efectiva es una cantidad suficiente para retardar el desarrollo de CPNM. En algunas realizaciones, una cantidad efectiva es una cantidad suficiente para impedir o retardar la recurrencia. Un cantidad efectiva se puede administrar en una o más administraciones. En el caso de CPNM, la cantidad efectiva del fármaco o composición puede: (i) reducir el número de células con CPNM; (ii) reducir el tamaño del tumor; (iii) inhibir, retardar, ralentizar hasta cierto punto y preferiblemente detener la infiltración de células cancerosas de CPNM en órganos periféricos; (iv) inhibir (*es decir*, ralentizar hasta cierto punto y preferiblemente detener) la metástasis tumoral; (v) inhibir el crecimiento tumoral; (vi) prevenir o retrasar la aparición y/o recurrencia del tumor; y/o (vii) aliviar en cierta medida uno o más de los síntomas asociados con CPNM.

El término "administración simultánea", como se usa en esta invención, significa que una primera terapia y una segunda terapia en una terapia de combinación son administradas con una separación de tiempo de no más de unos 15 minutos, tal como no más que cualquiera de aproximadamente 10, 5, o 1 minuto. Cuando la primera y segunda terapias se administran simultáneamente, la primera y segunda terapias pueden estar contenidas en la misma composición (*p.ej.*, una composición que comprende tanto una primera y una segunda terapia) o en composiciones separadas (*p.ej.*, una primera terapia en una composición y una segunda terapia está contenida en otra composición).

El término "administración secuencial", como se usa en esta invención, significa que una primera terapia y una segunda terapia en una terapia de combinación son administradas con una separación de tiempo de más de aproximadamente 15 minutos, tal como más que cualquiera de aproximadamente 20, 30, 40, 50, 60 o más minutos. Tanto la primera terapia como la segunda terapia se pueden administrar primero. La primera y segunda terapias están contenidas en composiciones separadas, que pueden estar contenidas en los mismos o diferentes paquetes o kits.

Como se usa en esta invención, el término "administración concurrente" significa que la administración de la primera terapia y de la segunda terapia en una terapia de combinación se solapan mutuamente.

Como se usa en esta invención, por "farmacéuticamente aceptable" o "farmacológicamente compatible" se entiende un material que no es biológicamente o de otra manera indeseable, por ejemplo, el material puede incorporarse en una composición farmacéutica administrada a un paciente sin causar ningún efecto biológico o interacción no deseable significativa de manera perjudicial con cualquiera de los otros componentes de la composición en la que está contenido. Vehículos o excipientes farmacéuticamente aceptables han cumplido preferiblemente las normas requeridas de ensayo toxicológico y de fabricación y/o están incluidos en la Guía de Ingredientes Inactivos preparada por la Administración de Alimentos y Fármacos de los EE. UU.

Un "evento adverso" o "EA" tal como se utiliza en esta invención se refiere a cualquier suceso médico desfavorable en un paciente que recibe un producto farmacéutico comercializado o en un paciente que está participando en un ensayo clínico que está recibiendo un agente farmacéutico relacionado con investigación o no relacionado con investigación. El EA no tiene necesariamente una relación causal con el tratamiento del paciente. Por lo tanto, un EA puede ser cualquier signo, síntoma o enfermedad desfavorable y no intencional asociada temporalmente con el uso de un producto medicinal, independientemente de que se considere que está relacionado con el producto medicinal. Muchos EA pueden estar relacionados con la progresión de la enfermedad maligna subyacente del paciente. Un EA incluye, pero no se limita a: una exacerbación de una enfermedad preexistente; un aumento en la frecuencia o intensidad de un evento o condición preexistente episódico; una condición detectada o diagnosticada después de la administración del fármaco del estudio a pesar de que puede haber estado presente antes del inicio del estudio; y una enfermedad o síntomas continuos persistentes que estaban presentes al inicio del estudio y empeoraron después del inicio del estudio. Un EA generalmente no incluye: procedimientos médicos o quirúrgicos (*p.ej.*, cirugía, endoscopia, extracción de diente, o transfusión); sin embargo, la condición que conduce al procedimiento es un evento adverso; enfermedades, condiciones preexistentes o anomalías de laboratorio presentes o detectadas al inicio del estudio que no empeoran; hospitalizaciones o procedimientos que se realizan para propósitos electivos no relacionados con un evento médico adverso (*p.ej.*, hospitalizaciones por cirugía cosmética o electiva o admisiones sociales/ de conveniencia); la enfermedad en estudio o signos/síntomas asociados con la enfermedad, a menos que sean más graves que lo esperado para la condición del paciente; y sobredosis del fármaco del estudio sin signos o síntomas clínicos.

Un "evento adverso grave" o (EAG), tal como se utiliza en esta invención, se refiere a cualquier suceso médico desfavorable en cualquier dosis, incluyendo, pero no limitado a, que: a) es fatal; b) es potencialmente mortal (definido como un riesgo inmediato de muerte por el evento, como ocurrió); c) resulta en discapacidad o incapacidad persistente o significativa; d) requiere hospitalización como paciente interno o prolonga una hospitalización existente (excepción: hospitalización para el tratamiento electivo de una condición preexistente que no empeore durante el estudio no se considera un evento adverso). Complicaciones que se producen durante la hospitalización son EA y si una complicación prolonga la hospitalización, entonces el caso es grave); e) es una anomalía congénita/ defecto de nacimiento en la descendencia de un paciente que recibió la medicación; o f) condiciones no incluidas en las definiciones anteriores que puedan poner en peligro al paciente o pueden requerir intervención para prevenir uno de los resultados enumerados anteriormente, a menos que esté claramente relacionada con la enfermedad subyacente del paciente. "Falta de eficacia" (enfermedad progresiva) no se considera un EA. Los signos y síntomas o secuelas clínicas que resultan de falta de eficacia se deben informar si cumplen con las definiciones de EA o EAG.

Las siguientes definiciones se pueden usar para evaluar la respuesta sobre la base de las lesiones diana: "respuesta completa" o "RC" se refiere a la desaparición de todas las lesiones diana; "respuesta parcial" o "RP" se refiere a al menos una disminución del 30% en la suma de los diámetros más largos (SDML) de lesiones diana, tomando como referencia la SDML de línea base; "enfermedad estable" o "EE" se refiere a contracción no suficiente de lesiones diana para calificar para RP, o a aumento no suficiente para calificar para EP, tomando como referencia el SDML nadir desde que se inició el tratamiento; "enfermedad progresiva" o "EP" se refiere a al menos un aumento del 20% en la SDML de lesiones diana, tomando como referencia la SDML nadir registrada desde que el tratamiento comenzó, o, la presencia de una o más lesiones nuevas; "imposible evaluar" o "IE" se refiere a una lesión diana presente al inicio del estudio que no se midió, o que no pudo ser evaluada llevando a una incapacidad para determinar el estado de ese tumor particular para el punto de tiempo en cuestión (si la SDML no se puede determinar en un punto del tiempo, y las reglas para la EP no se aplican, una respuesta de RC, RP o EE no se pueden asignar para ese punto en el tiempo y la respuesta para ese punto de tiempo será IE); "no aplicable" o "NA" se refiere a que no se identificaron lesiones diana al inicio del estudio (pacientes sin lesiones diana identificados en la línea base no pueden ser evaluados para respuesta. Estos pacientes serán evaluados para progresión solamente); y "no realizado" o "NR" se refiere a scans que no se llevaron a cabo en este punto de tiempo para evaluar las lesiones diana.

Las siguientes definiciones de evaluaciones de respuesta se pueden utilizar para evaluar una lesión no diana: "respuesta completa" o "RC" se refiere a la desaparición de todas las lesiones no diana; "enfermedad estable" o "EE" se refiere a la persistencia de una o más lesiones no diana no califican para una RC o EP; "enfermedad progresiva" o "EP" se refiere a la "progresión inequívoca" de lesiones no diana existentes o la aparición de una o más nuevas lesiones se considera una enfermedad progresiva (si la EP para el sujeto debe ser evaluada para un punto en el tiempo basada únicamente en la progresión de lesiones no diana, entonces se requiere que se cumplan criterios adicionales.

En este caso, las lesiones sobre las que se realiza la evaluación de EP deben evaluarse retrospectivamente a partir de la línea base (o el nadir) y comparadas con el punto de tiempo en cuestión. EP de lesiones no diana en este ejemplo pueden evaluarse cuando la SDML de las lesiones se ha incrementado en 20% o más y las lesiones medidas mayores o iguales a 10 mm de dimensión más larga (DML) en el momento de la progresión. Si las lesiones no diana no cumplen con los criterios cuantitativos como se describe, no van a ser evaluadas como habiendo progresado. Para fluido pleural, ascitis, derrame pericárdico y otras colecciones de fluidos, la progresión será evaluada en un sujeto por lo demás estable o que responde cuando el aumento en el fluido se estima que es mayor que 500 cc., y no es atribuible a una causa benigna identificada radiográficamente); "Imposible evaluar" o "IE" se refiere a cualquier lesión no diana presente en la línea base que no fue medida o no pudo ser evaluada que conduce a una incapacidad para determinar el estado de ese tumor particular para el punto de tiempo en cuestión; "No aplicable" o "NA" se refiere a que ninguna lesión no diana fue identificada en la línea base; y "No realizado" o "NR" se refiere a scans que no se realizaron en este punto de tiempo para evaluar las lesiones no diana.

Como se usa en esta invención, "en el momento de iniciar el tratamiento" o "línea base" se refiere al período de tiempo en o antes de la primera exposición a un tratamiento que comprende a) una composición que comprende nanopartículas que comprenden paclitaxel y una albúmina; y b) un agente a base de platino. En algunas realizaciones, "en el momento de iniciar el tratamiento" o "línea base" es aproximadamente cualquiera de seis meses, tres meses, dos meses, un mes, o días antes de un tratamiento que comprende a) una composición que comprende nanopartículas que comprenden paclitaxel y una albúmina; y b) un agente a base de platino. En algunas realizaciones, "en el momento de iniciar el tratamiento" o "línea base" es inmediatamente antes de o coincidente con la primera exposición a un tratamiento que comprende a) una composición que comprende nanopartículas que comprenden paclitaxel y una albúmina; y b) un agente a base de platino.

Como se usa en esta invención, "a base de" incluye evaluar, determinar, o medir las características de pacientes como se describe en esta invención (y seleccionando preferiblemente un paciente adecuado para recibir tratamiento). Cuando las características de un individuo "se utiliza como una base" para administración de los procedimientos de tratamiento descritos en esta invención, o selección para los procedimientos de tratamiento descritos en esta invención, las características del individuo se evalúan antes y/o durante el tratamiento, y las conclusiones obtenidas se utilizan por un médico en la evaluación de cualquiera de lo siguientes: (a) idoneidad probable o posible de un individuo para recibir inicialmente tratamiento(s); (b) falta de idoneidad probable o posible de un individuo para recibir inicialmente tratamiento(s); (c) capacidad de respuesta al tratamiento; (d) idoneidad probable o posible de un individuo para continuar recibiendo tratamiento(s); (e) falta de idoneidad probable o posible de un individuo para continuar recibiendo tratamiento(s); (f) ajustar la dosificación; o (g) probabilidad de predicción de beneficios clínicos.

"Propensión a responder" o "capacidad de respuesta" como se usa en esta invención se refiere a cualquier tipo de mejora o respuesta positiva ya sea clínica o no clínica seleccionada de entre, pero no limitada a, reducción medible en el tamaño del tumor o evidencia de enfermedad o progresión de enfermedad, respuesta completa, respuesta parcial, enfermedad estable, aumento o elongación de supervivencia libre de progresión, o aumento o elongación de supervivencia general.

"Supervivencia libre de progresión" (SLP) indica el período de tiempo durante y después del tratamiento en que el cáncer no crece. La supervivencia libre de progresión incluye la cantidad de tiempo que los pacientes han experimentado una respuesta completa o parcial, así como la cantidad de tiempo que los pacientes han experimentado una enfermedad estable.

Una "respuesta completa" (RC) a una terapia define pacientes con enfermedad evaluable pero no medible, cuyo tumor y toda evidencia de la enfermedad habían desaparecido.

Una "respuesta parcial" (RP) a una terapia define que pacientes con algo menos que una respuesta completa simplemente se clasificaron como que demuestran una respuesta parcial.

"Enfermedad estable" (EE) indica que el paciente está estable.

Se entiende que aspectos y realizaciones de la invención descritas en esta invención incluyen aspectos y realizaciones "consistentes" y/o "consistentes esencialmente en".

La referencia a "aproximadamente" un valor o parámetro en esta invención incluye (y describe) variaciones que se dirigen a ese valor o parámetro per se. Por ejemplo, la descripción que se refiere a "aproximadamente X" incluye la descripción de "X".

Como se usa en esta invención y en las reivindicaciones adjuntas, las formas singulares "un", "una" y "el/la" incluyen referentes plurales a menos que el contexto indique claramente lo contrario.

Como es evidente para un experto en la técnica, un individuo evaluado, seleccionado para, y/o que reciba tratamiento es un individuo en necesidad de dichas actividades.

Procedimientos para Tratar CPNM

La presente invención proporciona una composición para uso en un procedimiento de tratamiento de CPNM en un individuo (*p.ej.*, humano), donde el procedimiento comprende administrar al individuo (a) una cantidad efectiva de la composición que comprende nanopartículas que comprenden paclitaxel y albúmina; y (b) una cantidad efectiva de un agente a base de platino; donde el individuo es diabético, opcionalmente donde el individuo tiene cuatro o más y sitios metastásicos, y/o tiene al menos aproximadamente 70 años de edad. En algunas realizaciones, se proporciona una composición para uso en un procedimiento de tratamiento de CPNM en un individuo, que comprende administrar al individuo (a) una cantidad efectiva de la composición que comprende nanopartículas que comprenden paclitaxel y albúmina; y (b) una cantidad efectiva de un agente a base de platino; donde el individuo tiene diabetes. En algunos ejemplos, se describe un tratamiento de CPNM en un individuo, que comprende administrar al individuo (a) una cantidad efectiva de la composición que comprende nanopartículas que comprenden paclitaxel y albúmina; y (b) una cantidad efectiva de un agente a base de platino; donde el individuo tiene cuatro o más sitios metastásicos. En algunos ejemplos, se describe un tratamiento de CPNM en un individuo, que comprende administrar al individuo (a) una cantidad efectiva de la composición que comprende nanopartículas que comprenden paclitaxel y albúmina; y (b) una cantidad efectiva de un agente a base de platino; donde el individuo tiene al menos aproximadamente 70 años de edad. En algunas realizaciones, se proporciona una composición para uso en un procedimiento de tratamiento de CPNM en un individuo, que comprende administrar al individuo (a) una cantidad efectiva de la composición que comprende nanopartículas que comprenden paclitaxel y albúmina; y (b) una cantidad efectiva de un agente a base de platino; donde el individuo tiene diabetes y tiene al menos aproximadamente 70 años de edad. En algunas realizaciones, se proporciona una composición para uso en un procedimiento de tratamiento de CPNM en un individuo, que comprende administrar al individuo (a) una cantidad efectiva de la composición que comprende nanopartículas que comprenden paclitaxel y albúmina; y (b) una cantidad efectiva de un agente a base de platino; donde el individuo tiene diabetes y tiene cuatro o más sitios metastásicos. En algunas realizaciones, se proporciona una composición para uso en un procedimiento de tratamiento de CPNM en un individuo, que comprende administrar al individuo (a) una cantidad efectiva de la composición que comprende nanopartículas que comprenden paclitaxel y albúmina; y (b) una cantidad efectiva de un agente a base de platino; donde el individuo tiene diabetes, tiene cuatro o más sitios metastásicos y tiene al menos aproximadamente 70 años de edad. En algunas realizaciones según cualquiera de los usos anteriores, el NSCLC es carcinoma de células escamosas.

Los usos en esta invención son aplicables a varios tipos histológicos de CPNM. El CPNM es carcinoma de células escamosas (*es decir*, carcinoma epidermoide), carcinoma de células grandes, adenocarcinoma, carcinoma adenoscamoso, carcinomas con elementos pleomórficos, sarcomatoides o sarcomatosos, tumor carcinoide o carcinoma de glándulas salivales. En algunas realizaciones, el CPNM es carcinoma de células escamosas. En algunas realizaciones, el carcinoma de células escamosas es papilar, de células claras, de células pequeñas, o basaloide. En algunas realizaciones, el NSCLC es adenocarcinoma. En algunas realizaciones, el adenocarcinoma es acinar, papilar, carcinoma bronquioloalveolar (*p.ej.*, no mucinoso, mucinoso, mezclado mucinoso y no mucinoso o de tipo celular indeterminado), adenocarcinoma sólido con mucina, adenocarcinoma con subtipos mixtos, adenocarcinoma fetal bien diferenciado, adenocarcinoma mucinoso (coloide), cistadenocarcinoma mucinoso, adenocarcinoma en anillo de sello, o adenocarcinoma de células claras. En algunas realizaciones, el carcinoma de células grandes es carcinoma neuroendocrino de células grandes, carcinoma neuroendocrino combinado de células grandes, carcinoma basaloide, carcinoma de tipo linfopitelioma, carcinoma de células claras, o carcinoma de células grandes con fenotipo rabdoide. En algunas realizaciones, el carcinoma con elementos pleomórficos, sarcomatoides, o sarcomatosos son carcinomas con células fusiformes y/o gigantes, carcinoma de células fusiformes, carcinoma de células gigantes, carcinosarcoma, o blastoma pulmonar. En algunas realizaciones, el carcinoma de tipo glándula salival es el carcinoma mucoepidermoide o carcinoma adenoide quístico.

El CPNM de cualquiera de los usos proporcionados en esta invención puede ser un tumor oculto, un tumor en etapa 0, un tumor en etapa I (etapa IA (T1, N0, M0) o etapa IB (T2, N0, M0)), un tumor en etapa II (etapa IIA (T1, N1, M0) y etapa IIB (T2, N1, M0)), un tumor en etapa IIIA (T1, N2, M0, T2, N2, M0, T3, N1, M0, o T3, N2, M0), un tumor en etapa IIIB (cualquier T, N3, M0 o T4, cualquier N, M0), o un tumor en etapa IV (cualquier T, cualquier N, M1). En algunas realizaciones, el CPNM es CPNM en etapa temprana, CPNM no metastásico, CPNM primario, CPNM avanzado, CPNM localmente avanzado, CPNM metastásico, CPNM en remisión o CPNM recurrente. En algunas realizaciones, el CPNM es localizado resecable, localizado no resecable o no resecable. En algunas realizaciones, el CPNM es CPNM en etapa IV no resecable. En algunas realizaciones, el CPNM es inoperable Etapa IIIA y/o CPNM IIIB, PS 0-1 y FEV 1 >800 ml.

Los usos proporcionados en esta invención pueden ponerse en práctica en un entorno adyuvante. En algunas realizaciones, el procedimiento se practica en un entorno neoadyuvante, *es decir*, el procedimiento puede llevarse a cabo antes de la terapia primaria/definitiva. En algunas realizaciones, el procedimiento se usa para tratar un individuo

que ha sido previamente tratado. Cualquiera de los usos proporcionados en esta invención pueden ser para el tratamiento de un individuo que no ha sido previamente tratado. En algunas realizaciones, el procedimiento se utiliza como un tratamiento de primera línea. En algunas realizaciones, el procedimiento se utiliza como un tratamiento de segunda línea.

En algunas realizaciones, la composición comprende nanopartículas que comprenden paclitaxel y una albúmina (tales como albúmina de suero humano), donde el paclitaxel en las nanopartículas se recubre con la albúmina. En algunas realizaciones, el tamaño medio de partícula de las nanopartículas en la composición es no más de aproximadamente 200 nm (tal como menos de aproximadamente 200 nm). En algunas realizaciones, la composición comprende *Nab*-paclitaxel (Abraxane®). En algunas realizaciones, la composición es el *Nab*-paclitaxel (Abraxane®). En algunas realizaciones, la composición de nanopartículas y el agente a base de platino tienen efecto sinérgico en el tratamiento de CPNM.

El agente a base de platino se une covalentemente al ADN y a cadenas entrecruzadas, inhibe la síntesis del ADN, y/o inhibe la transcripción. En algunas realizaciones, el agente a base de platino es carboplatino, cisplatino u oxaliplatino. En algunas realizaciones, el agente a base de platino es carboplatino. En algunas realizaciones, el agente a base de platino es cisplatino.

En algunas realizaciones, la dosis de paclitaxel en la composición que comprende nanopartículas que comprenden paclitaxel y la albúmina es de entre aproximadamente 50 a aproximadamente 125 mg/m² (*p.ej.*, 50 mg/m², 75 mg/m², o 100 mg/m²) y la cantidad efectiva del agente a base de platino está entre aproximadamente AUC=2 a aproximadamente AUC=6 (*e.g.*, AUC=3, AUC=4.5, o AUC=6). En algunas realizaciones, se administra la cantidad efectiva de la composición que comprende nanopartículas que comprenden paclitaxel y la albúmina semanalmente y la cantidad efectiva del agente a base de platino se administra cada tres semanas. En algunas realizaciones, la dosis de paclitaxel en la composición comprende nanopartículas que comprenden paclitaxel y la albúmina está entre aproximadamente 50 a aproximadamente 125 mg/m² es administrada semanalmente y la cantidad efectiva del agente a base de platino está entre aproximadamente AUC=2 a aproximadamente AUC=6 y es administrada una vez cada tres semanas. En algunas realizaciones, la dosis de paclitaxel en la composición comprende nanopartículas que comprenden paclitaxel y la albúmina es aproximadamente 100 mg/m² administrada semanalmente y la cantidad efectiva del agente a base de platino es aproximadamente AUC=6 y es administrada una vez cada tres semanas. En algunas realizaciones, la dosis de paclitaxel en la composición comprende nanopartículas que comprenden paclitaxel y la albúmina es aproximadamente 75 mg/m² administrada semanalmente y la cantidad efectiva del agente a base de platino es aproximadamente AUC=4.5 y es administrada una vez cada tres semanas. En algunas realizaciones, la dosis de paclitaxel en la composición comprende nanopartículas que comprenden paclitaxel y la albúmina es aproximadamente 50 mg/m² administrada semanalmente y la cantidad efectiva del agente a base de platino es aproximadamente AUC=3 y es administrada una vez cada tres semanas. En algunas realizaciones, la dosis de paclitaxel en la composición comprende nanopartículas que comprenden paclitaxel y la albúmina es aproximadamente 40 mg/m² administrada semanalmente y la cantidad efectiva del agente a base de platino es aproximadamente AUC=2 administrada una vez cada tres semanas. En algunas realizaciones, la composición de nanopartículas de paclitaxel y/o el agente a base de platino se administran por vía intravenosa. En algunas realizaciones, la composición de nanopartículas de paclitaxel y el agente a base de platino se administran por vía intravenosa.

En algunas realizaciones, la composición que comprende nanopartículas que comprenden paclitaxel y una albúmina y el agente a base de platino se administran secuencialmente, se administran concurrentemente o se administran simultáneamente.

En algunas realizaciones, la composición que comprende nanopartículas que comprenden paclitaxel y albúmina se administra sin ninguna premedicación con esteroides y/o sin profilaxis G-CSF.

Se proporciona una composición para uso en un procedimiento de tratamiento de CPNM en un individuo, donde el procedimiento comprende administrar al individuo (a) una cantidad efectiva de la composición que comprende nanopartículas que comprenden paclitaxel y albúmina; y (b) una cantidad efectiva de carboplatino, donde la dosis de paclitaxel en la composición comprende nanopartículas que comprenden paclitaxel y albúmina es 100 mg/m² administrada semanalmente, y la dosis de carboplatino es AUC=6 administrada una vez cada tres semanas, donde los ejemplos describieron un individuo con diabetes. En algunos ejemplos, son descritos procedimientos para el tratamiento de CPNM en un individuo, que comprende administrar al individuo (a) una cantidad efectiva de la composición que comprende nanopartículas que comprenden paclitaxel y albúmina; y (b) una cantidad efectiva de carboplatino, donde la dosis de paclitaxel en la composición que comprende nanopartículas que comprenden paclitaxel y albúmina es 100 mg/m² administrada semanalmente, y la dosis del agente a base de platino es AUC=6, donde el individuo tiene cuatro o más sitios metastásicos. En algunos ejemplos, son descritos procedimientos para el tratamiento de CPNM en un individuo, que comprende administrar al individuo (a) una cantidad efectiva de la composición que comprende nanopartículas que comprenden paclitaxel y albúmina; y (b) una cantidad efectiva de un agente a base de platino, donde la dosis de paclitaxel en la composición que comprende nanopartículas que

comprenden paclitaxel y albúmina es 100 mg/m² administrada semanalmente, y la dosis del agente a base de platino es AUC=6, donde el individuo tiene al menos aproximadamente 70 años de edad. En algunas realizaciones, se proporciona una composición para uso en un procedimiento de tratamiento de CPNM en un individuo, donde el procedimiento comprende administrar al individuo (a) una cantidad efectiva de la composición que comprende nanopartículas que comprenden paclitaxel y albúmina; y (b) una cantidad efectiva de carboplatino, donde la dosis de paclitaxel en la composición comprende nanopartículas que comprenden paclitaxel y albúmina es 100 mg/m² administrada semanalmente, y la dosis de carboplatino es AUC=6, donde el individuo tiene diabetes y tiene cuatro o más sitios metastásicos. En algunas realizaciones, se proporciona una composición para uso en un procedimiento de tratamiento de CPNM en un individuo, donde el procedimiento comprende administrar al individuo (a) una cantidad efectiva de la composición que comprende nanopartículas que comprenden paclitaxel y albúmina; y (b) una cantidad efectiva de carboplatino, donde la dosis de paclitaxel en la composición comprende nanopartículas que comprenden paclitaxel y albúmina es 100 mg/m² administrada semanalmente, y la dosis de carboplatino es AUC=6, donde el individuo tiene diabetes y tiene al menos aproximadamente 70 años de edad. En algunas realizaciones, se proporciona una composición para uso en un procedimiento de tratamiento de CPNM en un individuo, donde el procedimiento comprende administrar al individuo (a) una cantidad efectiva de la composición que comprende nanopartículas que comprenden paclitaxel y albúmina; y (b) una cantidad efectiva de carboplatino, donde la dosis de paclitaxel en la composición comprende nanopartículas que comprenden paclitaxel y albúmina es 100 mg/m² administrada semanalmente, y la dosis de carboplatino es AUC=6, donde el individuo tiene diabetes, tiene cuatro o más sitios metastásicos y tiene al menos aproximadamente 70 años de edad. En algunas realizaciones, la composición que comprende nanopartículas que comprenden paclitaxel y la albúmina se administra semanalmente y el agente a base de platino se administra una vez cada tres semanas. En algunas realizaciones, la composición que comprende nanopartículas que comprenden paclitaxel y una albúmina y el agente a base de platino se administran de forma intravenosa. En algunas realizaciones el CPNM es CPNM avanzado. En algunas realizaciones, el procedimiento se utiliza como una terapia de primera línea. En algunas realizaciones, el agente a base de platino es carboplatino. En algunas realizaciones, el CPNM es el carcinoma de células escamosas.

En algunas realizaciones, se proporciona una composición para uso en un procedimiento de tratamiento de CPNM en un individuo, donde el procedimiento comprende administrar al individuo (a) una cantidad efectiva de la composición que comprende nanopartículas que comprenden paclitaxel revestido con albúmina; y (b) una cantidad efectiva de un agente a base de platino, donde la dosis de paclitaxel en la composición comprende nanopartículas que comprenden paclitaxel revestido con albúmina es 100 mg/m² administrada semanalmente, y la dosis del agente a base de platino es AUC=6, donde el individuo es diabético. En algunos ejemplos, son descritos procedimientos para el tratamiento de CPNM en un individuo, que comprende administrar al individuo (a) una cantidad efectiva de la composición que comprende nanopartículas que comprenden paclitaxel revestido con albúmina; y (b) una cantidad efectiva del agente a base de platino, donde la dosis de paclitaxel en la composición que comprende nanopartículas que comprenden paclitaxel revestido con albúmina es 100 mg/m² administrada semanalmente, y la dosis del agente a base de platino es AUC=6, donde el individuo tiene cuatro o más sitios metastásicos. En algunos ejemplos, son descritos procedimientos para el tratamiento de CPNM en un individuo, que comprende administrar al individuo (a) una cantidad efectiva de la composición que comprende nanopartículas que comprenden paclitaxel revestido con albúmina; y (b) una cantidad efectiva del agente a base de platino, donde la dosis de paclitaxel en la composición que comprende nanopartículas que comprenden paclitaxel revestido con albúmina es 100 mg/m² administrada semanalmente, y la dosis del agente a base de platino es AUC=6, donde el individuo tiene al menos aproximadamente 70 años de edad. En algunas realizaciones, se proporciona una composición para uso en un procedimiento de tratamiento de CPNM en un individuo, donde el procedimiento comprende administrar al individuo (a) una cantidad efectiva de la composición que comprende nanopartículas que comprenden paclitaxel revestido con albúmina; y (b) una cantidad efectiva de un agente a base de platino, donde la dosis de paclitaxel en la composición comprende nanopartículas que comprenden paclitaxel revestido con albúmina es 100 mg/m² administrada semanalmente, y la dosis del agente a base de platino es AUC=6, donde el individuo es diabético y tiene cuatro o más sitios metastásicos. En algunas realizaciones, se proporciona una composición para uso en un procedimiento de tratamiento de CPNM en un individuo, donde el procedimiento comprende administrar al individuo (a) una cantidad efectiva de la composición que comprende nanopartículas que comprenden paclitaxel revestido con albúmina; y (b) una cantidad efectiva de un agente a base de platino, donde la dosis de paclitaxel en la composición comprende nanopartículas que comprenden paclitaxel revestido con albúmina es 100 mg/m² administrada semanalmente, y la dosis del agente a base de platino es AUC=6, donde el individuo es diabético y tiene al menos 70 años de edad. En algunas realizaciones, se proporciona una composición para uso en un procedimiento de tratamiento de CPNM en un individuo, donde el procedimiento comprende administrar al individuo (a) una cantidad efectiva de la composición que comprende nanopartículas que comprenden paclitaxel revestido con albúmina; y (b) una cantidad efectiva de un agente a base de platino, donde la dosis de paclitaxel en la composición comprende nanopartículas que comprenden paclitaxel revestido con albúmina es 100 mg/m² administrada semanalmente, y la dosis del agente a base de platino es AUC=6, donde el individuo es diabético, tiene cuatro o más sitios metastásicos y tiene al menos 70 años de edad. En algunas realizaciones, la composición que comprende nanopartículas que comprenden paclitaxel revestido con albúmina se administra semanalmente y el agente a base de platino se administra una vez cada tres semanas. En algunas realizaciones, la composición que comprende nanopartículas que comprenden paclitaxel revestido con albúmina y el agente a base de platino se administran de

forma intravenosa. En algunas realizaciones el CPNM es CPNM avanzado. En algunas realizaciones, el procedimiento se utiliza como una terapia de primera línea. En algunas realizaciones, el agente a base de platino es carboplatino. En algunas realizaciones, el CPNM es el carcinoma de células escamosas.

5 En algunas realizaciones, se proporciona una composición para uso en un procedimiento de tratamiento de CPNM en un individuo, donde el procedimiento comprende administrar al individuo (a) una cantidad efectiva de la composición que comprende nanopartículas que comprenden paclitaxel y albúmina, donde el tamaño promedio de las nanopartículas en la composición de nanopartículas no es mayor que aproximadamente 200 nm; y (b) una cantidad efectiva de un agente a base de platino, donde la dosis de paclitaxel en la composición comprende nanopartículas
10 que comprenden paclitaxel y albúmina es 100 mg/m² administrada semanalmente, y la dosis del agente a base de platino es AUC=6, donde el individuo es diabético. En algunos ejemplos, se describen procedimientos de tratamiento de CPNM en un individuo, que comprenden administrar al individuo (a) una cantidad efectiva de la composición que comprende nanopartículas que comprenden paclitaxel y albúmina, donde el tamaño promedio de las nanopartículas en la composición de nanopartículas no es mayor que aproximadamente 200 nm; y (b) una cantidad efectiva de un agente a base de platino, donde la dosis de paclitaxel en la composición comprende nanopartículas que comprenden paclitaxel y albúmina es 100 mg/m² administrada semanalmente, y la dosis del agente a base de platino es AUC=6, donde el individuo tiene cuatro o más sitios metastásicos. En algunos ejemplos, se describen procedimientos de tratamiento de CPNM en un individuo, que comprenden administrar al individuo (a) una cantidad efectiva de la composición que comprende nanopartículas que comprenden paclitaxel y albúmina, donde el tamaño promedio de las nanopartículas en la composición de nanopartículas no es mayor que aproximadamente 200 nm; y (b) una cantidad efectiva de un agente a base de platino, donde la dosis de paclitaxel en la composición comprende nanopartículas que comprenden paclitaxel y albúmina es 100 mg/m² administrada semanalmente, y la dosis del agente a base de platino es AUC=6, donde el individuo tiene al menos aproximadamente 70 años de edad. En algunas realizaciones, se proporciona una composición para uso en un procedimiento de tratamiento de CPNM en un individuo, donde el procedimiento comprende administrar al individuo (a) una cantidad efectiva de la composición que comprende nanopartículas que comprenden paclitaxel y albúmina, donde el tamaño promedio de las nanopartículas en la composición de nanopartículas no es mayor que aproximadamente 200 nm; y (b) una cantidad efectiva de un agente a base de platino, donde la dosis de paclitaxel en la composición comprende nanopartículas que comprenden paclitaxel y albúmina es 100 mg/m² administrada semanalmente, y la dosis del agente a base de platino es AUC=6, donde el individuo es diabético y tiene cuatro o más sitios metastásicos. En algunas realizaciones, se proporciona una composición para uso en un procedimiento de tratamiento de CPNM en un individuo, donde el procedimiento comprende administrar al individuo (a) una cantidad efectiva de la composición que comprende nanopartículas que comprenden paclitaxel y albúmina, donde el tamaño promedio de las nanopartículas en la composición de nanopartículas no es mayor que aproximadamente 200 nm; y (b) una cantidad efectiva de un agente a base de platino, donde la dosis de paclitaxel en la composición comprende nanopartículas que comprenden paclitaxel y albúmina es 100 mg/m² administrada semanalmente, y la dosis del agente a base de platino es AUC=6, donde el individuo es diabético y tiene al menos aproximadamente 70 años de edad. En algunas realizaciones, se proporciona una composición para uso en un procedimiento de tratamiento de CPNM en un individuo, donde el procedimiento comprende administrar al individuo (a) una cantidad efectiva de la composición que comprende nanopartículas que comprenden paclitaxel y albúmina, donde el tamaño promedio de las nanopartículas en la composición de nanopartículas no es mayor que aproximadamente 200 nm; y (b) una cantidad efectiva de un agente a base de platino, donde la dosis de paclitaxel en la composición comprende nanopartículas que comprenden paclitaxel y albúmina es 100 mg/m² administrada semanalmente, y la dosis del agente a base de platino es AUC=6, donde el individuo es diabético, tiene cuatro o más sitios metastásicos y tiene al menos aproximadamente 70 años de edad. En algunas realizaciones, la composición que comprende nanopartículas que comprenden paclitaxel y la albúmina se administra semanalmente y el agente a base de platino se administra una vez cada tres semanas. En algunas realizaciones, la composición que comprende nanopartículas que comprenden paclitaxel y una albúmina y el agente a base de platino se administran de forma intravenosa. En algunas realizaciones el CPNM es CPNM avanzado. En algunas realizaciones, el procedimiento se utiliza como una terapia de primera línea. En algunas realizaciones, el agente a base de platino es carboplatino. En algunas realizaciones, el CPNM es el carcinoma de células escamosas.

En algunas realizaciones, se proporciona una composición para uso en un procedimiento de tratamiento de CPNM en un individuo, donde el procedimiento comprende administrar al individuo (a) una cantidad efectiva de la composición que comprende nanopartículas que comprenden paclitaxel revestido con albúmina, donde el tamaño promedio de las nanopartículas en la composición de nanopartículas no es mayor que aproximadamente 200 nm; y (b) una cantidad efectiva de un agente a base de platino, donde la dosis de paclitaxel en la composición comprende nanopartículas que comprenden paclitaxel revestido con albúmina es 100 mg/m² administrada semanalmente, y la dosis del agente a base de platino es AUC=6, donde el individuo es diabético. En algunos ejemplos, se describen procedimientos de tratamiento de CPNM en un individuo, que comprenden administrar al individuo (a) una cantidad efectiva de la composición que comprende nanopartículas que comprenden paclitaxel revestido con albúmina, donde el tamaño promedio de las nanopartículas en la composición de nanopartículas no es mayor que aproximadamente 200 nm; y (b) una cantidad efectiva de un agente a base de platino, donde la dosis de paclitaxel en la composición comprende nanopartículas que comprenden paclitaxel revestido con albúmina es 100 mg/m² administrada semanalmente, y la

dosis del agente a base de platino es AUC=6, donde el individuo tiene cuatro o más sitios metastásicos. En algunos ejemplos, se describen procedimientos de tratamiento de CPNM en un individuo, que comprenden administrar al individuo (a) una cantidad efectiva de la composición que comprende nanopartículas que comprenden paclitaxel revestido con albúmina, donde el tamaño promedio de las nanopartículas en la composición de nanopartículas no es mayor que aproximadamente 200 nm; y (b) una cantidad efectiva de un agente a base de platino, donde la dosis de paclitaxel en la composición comprende nanopartículas que comprenden paclitaxel revestido con albúmina es 100 mg/m² administrada semanalmente, y la dosis del agente a base de platino es AUC=6, donde el individuo tiene al menos aproximadamente 70 años de edad. En algunas realizaciones, se proporciona una composición para uso en un procedimiento de tratamiento de CPNM en un individuo, donde el procedimiento comprende administrar al individuo (a) una cantidad efectiva de la composición que comprende nanopartículas que comprenden paclitaxel revestido con albúmina, donde el tamaño promedio de las nanopartículas en la composición de nanopartículas no es mayor que aproximadamente 200 nm; y (b) una cantidad efectiva de un agente a base de platino, donde la dosis de paclitaxel en la composición comprende nanopartículas que comprenden paclitaxel revestido con albúmina es 100 mg/m² administrada semanalmente, y la dosis del agente a base de platino es AUC=6, donde el individuo es diabético y tiene cuatro o más sitios metastásicos. En algunas realizaciones, se proporciona una composición para uso en un procedimiento de tratamiento de CPNM en un individuo, donde el procedimiento comprende administrar al individuo (a) una cantidad efectiva de la composición que comprende nanopartículas que comprenden paclitaxel revestido con albúmina, donde el tamaño promedio de las nanopartículas en la composición de nanopartículas no es mayor que aproximadamente 200 nm; y (b) una cantidad efectiva de un agente a base de platino, donde la dosis de paclitaxel en la composición comprende nanopartículas que comprenden paclitaxel revestido con albúmina es 100 mg/m² administrada semanalmente, y la dosis del agente a base de platino es AUC=6, donde el individuo es diabético y tiene cuatro o más sitios metastásicos y tiene al menos aproximadamente 70 años de edad. En algunas realizaciones, la composición que comprende nanopartículas que comprenden paclitaxel revestido con albúmina se administra semanalmente y el agente a base de platino se administra una vez cada tres semanas. En algunas realizaciones, la composición que comprende nanopartículas que comprenden paclitaxel revestido con albúmina y el agente a base de platino se administran de forma intravenosa. En algunas realizaciones el CPNM es CPNM avanzado. En algunas realizaciones, el procedimiento se utiliza como una terapia de primera línea. En algunas realizaciones, el agente a base de platino es carboplatino. En algunas realizaciones, el CPNM es el carcinoma de células escamosas.

En algunas realizaciones, se proporciona una composición para uso en un procedimiento de tratamiento de CPNM en un individuo, que comprende administrar al individuo (a) una cantidad efectiva de *Nab*-paclitaxel (Abraxane®); y (b) una cantidad efectiva de un agente a base de platino, donde la dosis de *Nab*-paclitaxel (Abraxane®) es 100 mg/m² administrada semanalmente, y la dosis del agente a base de platino es AUC=6, donde el individuo es diabético. En algunos ejemplos, se describen procedimientos de tratamiento de CPNM en un individuo, que comprenden administrar al individuo (a) una cantidad efectiva de *Nab*-paclitaxel (Abraxane®); y (b) una cantidad efectiva de un agente a base de platino, donde la dosis de *Nab*-paclitaxel (Abraxane®) es 100 mg/m² administrada semanalmente, y la dosis del agente a base de platino es AUC=6, donde el individuo tiene cuatro o más sitios metastásicos. En algunos ejemplos, se describen procedimientos de tratamiento de CPNM en un individuo, que comprenden administrar al individuo (a) una cantidad efectiva de *Nab*-paclitaxel (Abraxane®); y (b) una cantidad efectiva de un agente a base de platino, donde la dosis de *Nab*-paclitaxel (Abraxane®) es 100 mg/m² administrada semanalmente, y la dosis del agente a base de platino es AUC=6, donde el individuo tiene al menos aproximadamente 70 años de edad. En algunas realizaciones, se proporciona una composición para uso en un procedimiento de tratamiento de CPNM en un individuo, que comprende administrar al individuo (a) una cantidad efectiva de *Nab*-paclitaxel (Abraxane®); y (b) una cantidad efectiva de un agente a base de platino, donde la dosis de *Nab*-paclitaxel (Abraxane®) es 100 mg/m² administrada semanalmente, y la dosis del agente a base de platino es AUC=6, donde el individuo es diabético y tiene cuatro o más sitios metastásicos. En algunas realizaciones, se proporciona una composición para uso en un procedimiento de tratamiento de CPNM en un individuo, que comprende administrar al individuo (a) una cantidad efectiva de *Nab*-paclitaxel (Abraxane®); y (b) una cantidad efectiva de un agente a base de platino, donde la dosis de *Nab*-paclitaxel (Abraxane®) es 100 mg/m² administrada semanalmente, y la dosis del agente a base de platino es AUC=6, donde el individuo es diabético y tiene al menos aproximadamente 70 años de edad. En algunas realizaciones, se proporciona una composición para uso en un procedimiento de tratamiento de CPNM en un individuo, que comprende administrar al individuo (a) una cantidad efectiva de *Nab*-paclitaxel (Abraxane®); y (b) una cantidad efectiva de un agente a base de platino, donde la dosis de *Nab*-paclitaxel (Abraxane®) es 100 mg/m² administrada semanalmente, y la dosis del agente a base de platino es AUC=6, donde el individuo es diabético, tiene cuatro o más sitios metastásicos y tiene al menos aproximadamente 70 años de edad. En algunas realizaciones, *Nab*-paclitaxel (Abraxane®) se administra semanalmente y el agente a base de platino se administra una vez cada tres semanas. En algunas realizaciones, *Nab*-

paclitaxel (Abraxane®) y el agente a base de platino se administran por vía intravenosa. En algunas realizaciones el CPNM es CPNM avanzado. En algunas realizaciones, el procedimiento se utiliza como una terapia de primera línea. En algunas realizaciones, el agente a base de platino es carboplatino. En algunas realizaciones, el CPNM es el carcinoma de células escamosas.

En algunas realizaciones, se proporciona una composición para uso en un procedimiento de tratamiento de CPNM en un individuo, que comprende administrar al individuo (a) una cantidad efectiva de *Nab*-paclitaxel (Abraxane®); y (b) una cantidad efectiva de carboplatino, donde la dosis de *Nab*-paclitaxel (Abraxane®) es 100 mg/m² administrada semanalmente, y la dosis de carboplatino es AUC=6, donde el individuo es diabético. En algunos ejemplos, se describen procedimientos de tratamiento de CPNM en un individuo, que comprenden administrar al individuo (a) una cantidad efectiva de *Nab*-paclitaxel (Abraxane®); y (b) una cantidad efectiva de carboplatino, donde la dosis de *Nab*-paclitaxel (Abraxane®) es 100 mg/m² administrada semanalmente, y la dosis de carboplatino es AUC=6, donde el individuo tiene cuatro o más sitios metastásicos. En algunos ejemplos, se describen procedimientos de tratamiento de CPNM en un individuo, que comprenden administrar al individuo (a) una cantidad efectiva de *Nab*-paclitaxel (Abraxane®); y (b) una cantidad efectiva de carboplatino, donde la dosis de *Nab*-paclitaxel (Abraxane®) es 100 mg/m² administrada semanalmente, y la dosis de carboplatino es AUC=6, donde el individuo tiene al menos aproximadamente 70 años de edad. En algunas realizaciones, se proporciona una composición para uso en un procedimiento de tratamiento de CPNM en un individuo, que comprende administrar al individuo (a) una cantidad efectiva de *Nab*-paclitaxel (Abraxane®); y (b) una cantidad efectiva de carboplatino, donde la dosis de *Nab*-paclitaxel (Abraxane®) es 100 mg/m² administrada semanalmente, y la dosis de carboplatino es AUC=6, donde el individuo es diabético y tiene cuatro o más sitios metastásicos. En algunas realizaciones, se proporciona una composición para uso en un procedimiento de tratamiento de CPNM en un individuo, que comprende administrar al individuo (a) una cantidad efectiva de *Nab*-paclitaxel (Abraxane®); y (b) una cantidad efectiva de carboplatino, donde la dosis de *Nab*-paclitaxel (Abraxane®) es 100 mg/m² administrada semanalmente, y la dosis de carboplatino es AUC=6, donde el individuo es diabético y tiene al menos aproximadamente 70 años de edad. En algunas realizaciones, se proporciona una composición para uso en un procedimiento de tratamiento de CPNM en un individuo, que comprende administrar al individuo (a) una cantidad efectiva de *Nab*-paclitaxel (Abraxane®); y (b) una cantidad efectiva de carboplatino, donde la dosis de *Nab*-paclitaxel (Abraxane®) es 100 mg/m² administrada semanalmente, y la dosis de carboplatino es AUC=6, donde el individuo es diabético, tiene cuatro o más sitios metastásicos y tiene al menos aproximadamente 70 años de edad. En algunas realizaciones, *Nab*-paclitaxel (Abraxane®) se administra semanalmente y el carboplatino se administra una vez cada tres semanas. En algunas realizaciones, *Nab*-paclitaxel (Abraxane®) y el carboplatino se administran por vía intravenosa. En algunas realizaciones el CPNM es CPNM avanzado. En algunas realizaciones, el procedimiento se utiliza como una terapia de primera línea. En algunas realizaciones, el CPNM es el carcinoma de células escamosas.

También se proporciona una composición para uso en un procedimiento de tratamiento de CPNM en un individuo, donde el procedimiento comprende administrar al individuo (a) una cantidad efectiva de la composición que comprende nanopartículas que comprenden paclitaxel y una albúmina; y (b) una cantidad efectiva de un agente a base de platino; donde el CPNM es carcinoma de células escamosas, donde el individuo es diabético. En algunos ejemplos, se describen procedimientos de tratamiento de CPNM en un individuo, que comprende administrar al individuo (a) una cantidad efectiva de una composición que comprende nanopartículas que comprenden paclitaxel y albúmina; y (b) una cantidad efectiva de un agente a base de platino; donde el CPNM es carcinoma de células escamosas, donde el individuo tiene cuatro o más sitios metastásicos. En algunos ejemplos, se describen procedimientos de tratamiento de CPNM en un individuo, que comprende administrar al individuo (a) una cantidad efectiva de la composición que comprende nanopartículas que comprenden paclitaxel y albúmina; y (b) una cantidad efectiva de un agente a base de platino; donde el CPNM es carcinoma de células escamosas, donde el individuo tiene al menos aproximadamente 70 años de edad. En algunas realizaciones, se proporciona una composición para uso en un procedimiento de tratamiento de CPNM en un individuo, donde el procedimiento comprende administrar al individuo (a) una cantidad efectiva de la composición que comprende nanopartículas que comprenden paclitaxel y una albúmina; y (b) una cantidad efectiva de un agente a base de platino, donde el CPNM es carcinoma de células escamosas, donde el individuo tiene diabetes y tiene cuatro o más sitios metastásicos. En algunas realizaciones, se proporciona una composición para uso en un procedimiento de tratamiento de CPNM en un individuo, donde el procedimiento comprende administrar al individuo (a) una cantidad efectiva de la composición que comprende nanopartículas que comprenden paclitaxel y una albúmina; y (b) una cantidad efectiva de un agente a base de platino; donde el CPNM es carcinoma de células escamosas, donde el individuo es diabético y tiene al menos aproximadamente 70 años de edad. En algunas realizaciones, se proporciona una composición para uso en un procedimiento de tratamiento de CPNM en un individuo, donde el procedimiento comprende administrar al individuo (a) una cantidad efectiva de la composición que comprende nanopartículas que comprenden paclitaxel y una albúmina; y (b) una cantidad efectiva de un agente a base de platino; donde el CPNM es carcinoma de células escamosas, donde el individuo es diabético, tiene cuatro o más sitios metastásicos y tiene al menos aproximadamente 70 años de edad. En algunas realizaciones, la dosis de paclitaxel en la composición comprende nanopartículas que comprenden paclitaxel y albúmina es aproximadamente 100 mg/m² administrada semanalmente y la dosis del agente a base de platino es AUC=6. En algunas realizaciones, la composición que comprende nanopartículas que comprenden paclitaxel y la albúmina se administra semanalmente y

el agente a base de platino se administra una vez cada tres semanas. En algunas realizaciones, la composición que comprende nanopartículas que comprenden paclitaxel y una albúmina y el agente a base de platino se administran de forma intravenosa. En algunas realizaciones el CPNM es CPNM avanzado. En algunas realizaciones, el procedimiento se utiliza como una terapia de primera línea. En algunas realizaciones, el agente a base de platino es carboplatino.

En algunas realizaciones, se proporciona una composición para uso en un procedimiento de tratamiento de CPNM en un individuo, donde el procedimiento comprende administrar al individuo (a) una cantidad efectiva de la composición que comprende nanopartículas que comprenden paclitaxel revestido con albúmina; y (b) una cantidad efectiva de un agente a base de platino; donde el CPNM es carcinoma de células escamosas, donde el individuo es diabético. En algunos ejemplos, se describen procedimientos de tratamiento de CPNM en un individuo, que comprende administrar al individuo (a) una cantidad efectiva de una composición que comprende nanopartículas que comprenden paclitaxel revestido con albúmina; y (b) una cantidad efectiva de un agente a base de platino, donde el CPNM es carcinoma de células escamosas, donde el individuo tiene cuatro o más sitios metastásicos. En algunos ejemplos, se describen procedimientos de tratamiento de CPNM en un individuo, que comprende administrar al individuo (a) una cantidad efectiva de la composición que comprende nanopartículas que comprenden paclitaxel revestido con albúmina; y (b) una cantidad efectiva de un agente a base de platino; donde el CPNM es carcinoma de células escamosas, donde el individuo tiene al menos aproximadamente 70 años de edad. En algunas realizaciones, se proporciona una composición para uso en un procedimiento de tratamiento de CPNM en un individuo, donde el procedimiento comprende administrar al individuo (a) una cantidad efectiva de la composición que comprende nanopartículas que comprenden paclitaxel revestido con albúmina; y (b) una cantidad efectiva de un agente a base de platino; donde el CPNM es carcinoma de células escamosas, donde el individuo es diabético y tiene al menos aproximadamente 70 años de edad. En algunas realizaciones, se proporciona una composición para uso en un procedimiento de tratamiento de CPNM en un individuo, donde el procedimiento comprende administrar al individuo (a) una cantidad efectiva de la composición que comprende nanopartículas que comprenden paclitaxel revestido con albúmina; y (b) una cantidad efectiva de un agente a base de platino; donde el CPNM es carcinoma de células escamosas, donde el individuo es diabético, tiene cuatro o más sitios metastásicos y tiene al menos aproximadamente 70 años de edad. En algunas realizaciones, la dosis de paclitaxel en la composición comprende nanopartículas que comprenden paclitaxel revestido con albúmina es aproximadamente 100 mg/m² administrada semanalmente y la dosis del agente a base de platino es AUC=6. En algunas realizaciones, la composición que comprende nanopartículas que comprenden paclitaxel revestido con albúmina se administra semanalmente y el agente a base de platino se administra una vez cada tres semanas. En algunas realizaciones, la composición que comprende nanopartículas que comprenden paclitaxel revestido con albúmina y el agente a base de platino se administran de forma intravenosa. En algunas realizaciones el CPNM es CPNM avanzado. En algunas realizaciones, el procedimiento se utiliza como una terapia de primera línea. En algunas realizaciones, el agente a base de platino es carboplatino.

En algunas realizaciones, se proporciona una composición para uso en un procedimiento de tratamiento de CPNM en un individuo, donde el procedimiento comprende administrar al individuo (a) una cantidad efectiva de la composición que comprende nanopartículas que comprenden paclitaxel y una albúmina, donde el tamaño promedio de las nanopartículas en la composición de nanopartículas no es mayor que aproximadamente 200 nm, y (b) una cantidad efectiva de un agente a base de platino; donde el CPNM es carcinoma de células escamosas, donde el individuo es diabético. En algunos ejemplos, se describen procedimientos de tratamiento de CPNM en un individuo, que comprende administrar al individuo (a) una cantidad efectiva de una composición que comprende nanopartículas que comprenden paclitaxel y una albúmina, donde el tamaño promedio de las nanopartículas en la composición de nanopartículas no es mayor que aproximadamente 200 nm, y (b) una cantidad efectiva de un agente a base de platino; donde el CPNM es carcinoma de células escamosas, donde el individuo tiene cuatro o más sitios metastásicos. En algunos ejemplos, se describen procedimientos de tratamiento de CPNM en un individuo, que comprende administrar al individuo (a) una cantidad efectiva de una composición que comprende nanopartículas que comprenden paclitaxel y una albúmina, donde el tamaño promedio de las nanopartículas en la composición de nanopartículas no es mayor que aproximadamente 200 nm, y (b) una cantidad efectiva de un agente a base de platino; donde el CPNM es carcinoma de células escamosas, donde el individuo tiene al menos aproximadamente 70 años de edad. En algunas realizaciones, se proporciona una composición para uso en un procedimiento de tratamiento de CPNM en un individuo, donde el procedimiento comprende administrar al individuo (a) una cantidad efectiva de la composición que comprende nanopartículas que comprenden paclitaxel y una albúmina, donde el tamaño promedio de las nanopartículas en la composición de nanopartículas no es mayor que aproximadamente 200 nm, y (b) una cantidad efectiva de un agente a base de platino; donde el CPNM es carcinoma de células escamosas, donde el individuo es diabético y tiene cuatro o más sitios metastásicos. En algunas realizaciones, se proporciona una composición para uso en un procedimiento de tratamiento de CPNM en un individuo, donde el procedimiento comprende administrar al individuo (a) una cantidad efectiva de la composición que comprende nanopartículas que comprenden paclitaxel y una albúmina, donde el tamaño promedio de las nanopartículas en la composición de nanopartículas no es mayor que aproximadamente 200

nm, y (b) una cantidad efectiva de un agente a base de platino; donde el CPNM es carcinoma de células escamosas, donde el individuo es diabético y tiene al menos aproximadamente 70 años de edad. En algunas realizaciones, se proporciona una composición para uso en un procedimiento de tratamiento de CPNM en un individuo, donde el procedimiento comprende administrar al individuo (a) una cantidad efectiva de la composición que comprende nanopartículas que comprenden paclitaxel y una albúmina, donde el tamaño promedio de las nanopartículas en la composición de nanopartículas no es mayor que aproximadamente 200 nm, y (b) una cantidad efectiva de un agente a base de platino; donde el CPNM es carcinoma de células escamosas, donde el individuo es diabético, tiene cuatro sitios metastásicos y tiene al menos aproximadamente 70 años de edad. En algunas realizaciones, la dosis de paclitaxel en la composición comprende nanopartículas que comprenden paclitaxel y albúmina es aproximadamente 100 mg/m² administrada semanalmente y la dosis del agente a base de platino es AUC=6. En algunas realizaciones, la composición que comprende nanopartículas que comprenden paclitaxel y la albúmina se administra semanalmente y el agente a base de platino se administra una vez cada tres semanas. En algunas realizaciones, la composición que comprende nanopartículas que comprenden paclitaxel y una albúmina y el agente a base de platino se administran de forma intravenosa. En algunas realizaciones el CPNM es CPNM avanzado. En algunas realizaciones, el procedimiento se utiliza como una terapia de primera línea. En algunas realizaciones, el agente a base de platino es carboplatino.

En algunas realizaciones, se proporciona una composición para uso en un procedimiento de tratamiento de CPNM en un individuo, donde el procedimiento comprende administrar al individuo (a) una cantidad efectiva de la composición que comprende nanopartículas que comprenden paclitaxel revestido con albúmina, donde el tamaño promedio de las nanopartículas en la composición de nanopartículas no es mayor que aproximadamente 200 nm, y (b) una cantidad efectiva de un agente a base de platino; donde el CPNM es carcinoma de células escamosas, donde el individuo es diabético. En algunos ejemplos, se describen procedimientos de tratamiento de CPNM en un individuo, que comprende administrar al individuo (a) una cantidad efectiva de una composición que comprende nanopartículas que comprenden paclitaxel revestido con albúmina, donde el tamaño promedio de las nanopartículas en la composición de nanopartículas no es mayor que aproximadamente 200 nm, y (b) una cantidad efectiva de un agente a base de platino; donde el CPNM es carcinoma de células escamosas, donde el individuo tiene cuatro o más sitios metastásicos. En algunos ejemplos, se describen procedimientos de tratamiento de CPNM en un individuo, que comprende administrar al individuo (a) una cantidad efectiva de una composición que comprende nanopartículas que comprenden paclitaxel revestido con albúmina, donde el tamaño promedio de las nanopartículas en la composición de nanopartículas no es mayor que aproximadamente 200 nm, y (b) una cantidad efectiva de un agente a base de platino; donde el CPNM es carcinoma de células escamosas, donde el individuo tiene al menos aproximadamente 70 años de edad. En algunas realizaciones, se proporciona una composición para uso en un procedimiento de tratamiento de CPNM en un individuo, donde el procedimiento comprende administrar al individuo (a) una cantidad efectiva de la composición que comprende nanopartículas que comprenden paclitaxel revestido con albúmina, donde el tamaño promedio de las nanopartículas en la composición de nanopartículas no es mayor que aproximadamente 200 nm, y (b) una cantidad efectiva de un agente a base de platino; donde el CPNM es carcinoma de células escamosas, donde el individuo es diabético y tiene al menos aproximadamente 70 años de edad. En algunas realizaciones, se proporciona una composición para uso en un procedimiento de tratamiento de CPNM en un individuo, donde el procedimiento comprende administrar al individuo (a) una cantidad efectiva de la composición que comprende nanopartículas que comprenden paclitaxel revestido con albúmina, donde el tamaño promedio de las nanopartículas en la composición de nanopartículas no es mayor que aproximadamente 200 nm, y (b) una cantidad efectiva de un agente a base de platino; donde el CPNM es carcinoma de células escamosas, donde el individuo es diabético, tiene cuatro sitios metastásicos y tiene al menos aproximadamente 70 años de edad. En algunas realizaciones, la dosis de paclitaxel en la composición comprende nanopartículas que comprenden paclitaxel revestido con albúmina es aproximadamente 100 mg/m² administrada semanalmente y la dosis del agente a base de platino es AUC=6. En algunas realizaciones, la composición que comprende nanopartículas que comprenden paclitaxel revestido con albúmina se administra semanalmente y el agente a base de platino se administra una vez cada tres semanas. En algunas realizaciones, la composición que comprende nanopartículas que comprenden paclitaxel revestido con albúmina y el agente a base de platino se administran de forma intravenosa. En algunas realizaciones el CPNM es CPNM avanzado. En algunas realizaciones, el procedimiento se utiliza como una terapia de primera línea. En algunas realizaciones, el agente a base de platino es carboplatino.

En algunas realizaciones, se proporciona una composición para uso en un procedimiento de tratamiento de CPNM en un individuo, donde el procedimiento comprende administrar al individuo (a) una cantidad efectiva de *Nab*-paclitaxel (Abraxane®); y (b) una cantidad efectiva de un agente a base de platino; donde el CPNM es carcinoma de células escamosas, donde el individuo es diabético. En algunos ejemplos, se describen procedimientos de tratamiento de CPNM en un individuo, que comprende administrar al individuo (a) una cantidad efectiva de *Nab*-paclitaxel (Abraxane®); y (b) una cantidad efectiva de un agente a base de platino; donde el CPNM es carcinoma de células

escamosas, donde el individuo tiene cuatro o más sitios metastásicos. En algunos ejemplos, se describen procedimientos de tratamiento de CPNM en un individuo, que comprende administrar al individuo (a) una cantidad efectiva de *Nab*-paclitaxel (Abraxane®); y (b) una cantidad efectiva de un agente a base de platino; donde el CPNM es carcinoma de células escamosas, donde el individuo tiene al menos aproximadamente 70 años de edad. En algunas realizaciones, se proporciona una composición para uso en un procedimiento de tratamiento de CPNM en un individuo, donde el procedimiento comprende administrar al individuo (a) una cantidad efectiva de *Nab*-paclitaxel (Abraxane®); y (b) una cantidad efectiva de un agente a base de platino, donde el CPNM es carcinoma de células escamosas, donde el individuo tiene diabetes y tiene cuatro o más sitios metastásicos. En algunas realizaciones, se proporciona una composición para uso en un procedimiento de tratamiento de CPNM en un individuo, donde el procedimiento comprende administrar al individuo (a) una cantidad efectiva de *Nab*-paclitaxel (Abraxane®); y (b) una cantidad efectiva de un agente a base de platino, donde el CPNM es carcinoma de células escamosas, donde el individuo tiene diabetes y tiene al menos aproximadamente 70 años de edad. En algunas realizaciones, se proporciona una composición para uso en un procedimiento de tratamiento de CPNM en un individuo, donde el procedimiento comprende administrar al individuo (a) una cantidad efectiva de *Nab*-paclitaxel (Abraxane®); y (b) una cantidad efectiva de un agente a base de platino, donde el CPNM es carcinoma de células escamosas, donde el individuo tiene diabetes y tiene cuatro o más sitios metastásicos y tiene al menos aproximadamente 70 años de edad. En algunas realizaciones, la cantidad efectiva de *Nab*-paclitaxel (Abraxane®) es 100 mg/m² administrada semanalmente y la dosis del agente a base de platino es AUC=6. En algunas realizaciones, *Nab*-paclitaxel (Abraxane®) se administra semanalmente y el agente a base de platino se administra una vez cada tres semanas. En algunas realizaciones, *Nab*-paclitaxel (Abraxane®) y el agente a base de platino se administran por vía intravenosa. En algunas realizaciones el CPNM es CPNM avanzado. En algunas realizaciones, el procedimiento se utiliza como una terapia de primera línea.

En algunas realizaciones, se proporciona una composición para uso en un procedimiento de tratamiento de CPNM en un individuo, donde el procedimiento comprende administrar al individuo (a) una cantidad efectiva de *Nab*-paclitaxel (Abraxane®); y (b) una cantidad efectiva de carboplatino; donde el CPNM es carcinoma de células escamosas, donde el individuo es diabético. En algunos ejemplos, se describen procedimientos de tratamiento de CPNM en un individuo, que comprende administrar al individuo (a) una cantidad efectiva de *Nab*-paclitaxel (Abraxane®); y (b) una cantidad efectiva de carboplatino; donde el CPNM es carcinoma de células escamosas, donde el individuo tiene cuatro o más sitios metastásicos. En algunos ejemplos, se describen procedimientos de tratamiento de CPNM en un individuo, que comprende administrar al individuo (a) una cantidad efectiva de *Nab*-paclitaxel (Abraxane®); y (b) una cantidad efectiva de carboplatino; donde el CPNM es carcinoma de células escamosas, donde el individuo tiene al menos aproximadamente 70 años de edad. En algunas realizaciones, se proporciona una composición para uso en un procedimiento de tratamiento de CPNM en un individuo, donde el procedimiento comprende administrar al individuo (a) una cantidad efectiva de *Nab*-paclitaxel (Abraxane®); y (b) una cantidad efectiva de carboplatino, donde el CPNM es carcinoma de células escamosas, donde el individuo tiene diabetes y tiene cuatro o más sitios metastásicos. En algunas realizaciones, se proporciona una composición para uso en un procedimiento de tratamiento de CPNM en un individuo, donde el procedimiento comprende administrar al individuo (a) una cantidad efectiva de *Nab*-paclitaxel (Abraxane®); y (b) una cantidad efectiva de carboplatino, donde el CPNM es carcinoma de células escamosas, donde el individuo tiene diabetes y tiene al menos aproximadamente 70 años de edad. En algunas realizaciones, se proporciona una composición para uso en un procedimiento de tratamiento de CPNM en un individuo, donde el procedimiento comprende administrar al individuo (a) una cantidad efectiva de *Nab*-paclitaxel (Abraxane®); y (b) una cantidad efectiva de carboplatino, donde el CPNM es carcinoma de células escamosas, donde el individuo tiene diabetes y tiene cuatro o más sitios metastásicos y tiene al menos aproximadamente 70 años de edad. En algunas realizaciones, la cantidad efectiva de *Nab*-paclitaxel (Abraxane®) es 100 mg/m² administrada semanalmente y la dosis de carboplatino es AUC=6. En algunas realizaciones, *Nab*-paclitaxel (Abraxane®) se administra semanalmente y el carboplatino se administra una vez cada tres semanas. En algunas realizaciones, *Nab*-paclitaxel (Abraxane®) y el carboplatino se administran por vía intravenosa. En algunas realizaciones el CPNM es CPNM avanzado. En algunas realizaciones, el procedimiento se utiliza como una terapia de primera línea.

En algunas realizaciones, los procedimientos para tratamiento de CPNM comprenden además radiación. En algunas realizaciones, los procedimientos comprenden además radiación torácica. Por ejemplo, los procedimientos de tratamiento de NSCLC en un individuo (*p.ej.*, humano) pueden comprender administrar al individuo a) una cantidad efectiva de una composición que comprende nanopartículas que comprenden paclitaxel y una albúmina (como nanopartículas que comprenden paclitaxel revestido con albúmina, por ejemplo *Nab*-paclitaxel (Abraxane®)); b) una cantidad efectiva de un agente a base de platino (como carboplatino) y c) radiación (por ejemplo, radiación torácica), donde el individuo tiene diabetes, tiene cuatro o más sitios metastásicos y/o tiene al menos aproximadamente 70 años de edad. En algunas realizaciones, la dosis de paclitaxel en la composición que comprende nanopartículas que comprenden paclitaxel y albúmina está entre 20 mg/m² a aproximadamente 60 mg/m² (*p.ej.*, 40 mg/m²), administrada semanalmente, la dosis del agente a base de platino está entre aproximadamente AUC=2 a AUC=6 (*p.ej.*, AUC=2), y la radiación torácica es de entre aproximadamente 25 a aproximadamente 40 (*p.ej.*, aproximadamente 33) fracciones mediante técnicas conformadas en 3D o moduladas por intensidad. En algunas realizaciones, la composición que comprende nanopartículas que comprenden paclitaxel y albúmina se administra semanalmente y el agente a base de platino se administra semanalmente. En algunas realizaciones, el tiempo de tratamiento es de siete semanas y la

radiación torácica es concurrente. En algunas realizaciones, la composición que comprende nanopartículas que comprenden paclitaxel y una albúmina y el agente a base de platino se administran de forma intravenosa. Por ejemplo, el procedimiento de tratamiento de NSCLC en un individuo (*p.ej.*, humano) comprende administrar al individuo a) una cantidad efectiva de una composición que comprende nanopartículas que comprenden paclitaxel y una albúmina (como nanopartículas que comprenden paclitaxel revestido con albúmina, por ejemplo *Nab*-paclitaxel (Abraxane®)); b) una cantidad efectiva de un agente a base de platino (como carboplatino) y c) radiación (por ejemplo, radiación torácica), donde el individuo tiene diabetes, tiene cuatro o más sitios metastásicos y/o tiene al menos aproximadamente 70 años de edad. En algunas realizaciones, la terapia de consolidación comprende administrar al individuo a) una cantidad efectiva de una composición que comprende nanopartículas que comprenden paclitaxel y una albúmina (como nanopartículas que comprenden paclitaxel revestido con albúmina, por ejemplo *Nab*-paclitaxel (Abraxane®)); b) una cantidad efectiva de un agente a base de platino (como carboplatino), donde el individuo tiene diabetes, tiene cuatro o más sitios metastásicos y/o tiene al menos aproximadamente 70 años de edad. En algunas realizaciones de la terapia de consolidación, la dosis de paclitaxel en la composición que comprende nanopartículas que comprenden paclitaxel y albúmina es de entre aproximadamente 50 a aproximadamente 125 mg/m² (*p.ej.*, 50 mg/m², 75 mg/m², o 100 mg/m²) administrada semanalmente y la dosis del agente a base de platino está entre aproximadamente AUC=2 a aproximadamente AUC=6 (*p.ej.*, AUC=3, AUC=4,5, o AUC=6). En algunas realizaciones, la composición que comprende nanopartículas que comprenden paclitaxel y la albúmina se administra semanalmente y el agente a base de platino se administra una vez cada tres semanas. En algunas realizaciones, la terapia de consolidación comprende dos ciclos. En algunas realizaciones, la composición que comprende nanopartículas que comprenden paclitaxel y una albúmina y el agente a base de platino se administran de forma intravenosa. En algunas realizaciones, CPNM es inoperable Etapa IIIA y/o CPNM IIIB. En algunas realizaciones, el CPNM es inoperable Etapa IIIA y/o CPNM IIIB, PS 0-1 y FEV 1 >800 ml. En algunas realizaciones, el agente a base de platino es carboplatino.

En esta invención también se proporciona una composición para uso en un procedimiento de tratamiento de CPNM en un individuo (*p.ej.*, humano), donde el procedimiento comprende administrar al individuo (a) una cantidad efectiva de la composición que comprende nanopartículas que comprenden paclitaxel y una albúmina (tales como nanopartículas que comprenden paclitaxel revestido con albúmina, por ejemplo *Nab*-paclitaxel (Abraxane®)); y (b) una cantidad efectiva de radiación (*p.ej.* radiación torácica), donde el individuo es diabético, opcionalmente donde el individuo tiene cuatro o más y sitios metastásicos, y/o tiene al menos aproximadamente 70 años de edad. En algunas realizaciones, la dosis de paclitaxel en la composición que comprende nanopartículas que comprenden paclitaxel y albúmina está entre 20 mg/m² a aproximadamente 60 mg/m² (*p.ej.*, 40 mg/m²), administrada semanalmente y la radiación torácica está entre aproximadamente 25 a aproximadamente 40 (*p.ej.*, aproximadamente 33) fracciones mediante técnicas conformadas en 3D o moduladas por intensidad. En algunas realizaciones, el tiempo de tratamiento es de siete semanas y la radiación torácica es concurrente. En algunas realizaciones, la composición que comprende nanopartículas que comprenden paclitaxel y una albúmina y el agente a base de platino se administran de forma intravenosa. En algunas realizaciones, la composición que comprende nanopartículas que comprenden paclitaxel y albúmina se administran de forma intravenosa. En algunas realizaciones, CPNM es inoperable Etapa IIIA y/o CPNM IIIB. En algunas realizaciones, el CPNM es inoperable Etapa IIIA y/o CPNM IIIB, PS 0-1 y FEV 1 >800 ml.

En esta invención también se proporciona una composición para uso en un procedimiento de tratamiento de CPNM en un individuo (*p.ej.*, humano), donde el procedimiento comprende administrar al individuo (a) una cantidad efectiva de la composición que comprende nanopartículas que comprenden paclitaxel y una albúmina (tales como nanopartículas que comprenden paclitaxel revestido con albúmina, por ejemplo *Nab*-paclitaxel (Abraxane®)); y (b) una cantidad efectiva de radiación (*p.ej.* radiación torácica), donde el individuo es diabético, opcionalmente donde el individuo tiene cuatro o más y sitios metastásicos, y/o tiene al menos aproximadamente 70 años de edad. En algunas realizaciones, la dosis de paclitaxel en la composición que comprende nanopartículas que comprenden paclitaxel y albúmina está entre 20 mg/m² a aproximadamente 60 mg/m² (*p.ej.*, 40 mg/m²), administrada semanalmente y la radiación torácica está entre aproximadamente 25 a aproximadamente 40 (*p.ej.*, aproximadamente 33) fracciones mediante técnicas conformadas en 3D o moduladas por intensidad. En algunas realizaciones, el tiempo de tratamiento es de siete semanas y la radiación torácica es concurrente. En algunas realizaciones, la composición que comprende nanopartículas que comprenden paclitaxel y una albúmina y el agente a base de platino se administran de forma intravenosa. En algunas realizaciones, la composición que comprende nanopartículas que comprenden paclitaxel y albúmina se administran de forma intravenosa. En algunas realizaciones, CPNM es inoperable Etapa IIIA y/o CPNM IIIB. En algunas realizaciones, el CPNM es inoperable Etapa IIIA y/o CPNM IIIB, PS 0-1 y FEV 1 >800 ml.

Los usos proporcionados en esta invención son útiles para diversos aspectos de tratamiento del CPNM. En algunas realizaciones, el procedimiento comprende un procedimiento de inhibición de la proliferación celular en el CPNM (como crecimiento tumoral en el CPNM) en un individuo, que comprende administrar al individuo (a) una cantidad efectiva de la composición que comprende nanopartículas que comprenden paclitaxel y una albúmina; y (b) una cantidad efectiva de un agente a base de platino; donde el individuo tiene diabetes, tiene cuatro o más sitios metastásicos y tiene al menos aproximadamente 70 años de edad. En algunas realizaciones, al menos aproximadamente 10% (incluyendo, por ejemplo al menos aproximadamente cualquiera de 20%, 30%, 40%, 60%, 70%, 80%, 90%, o 100%) de la proliferación celular es inhibida.

- En algunas realizaciones, el procedimiento comprende un procedimiento de inhibición de la metástasis celular en el CPNM en un individuo, que comprende administrar al individuo (a) una cantidad efectiva de la composición que comprende nanopartículas que comprenden paclitaxel y una albúmina; y (b) una cantidad efectiva de un agente a base de platino; donde el individuo tiene diabetes, tiene cuatro o más sitios metastásicos y tiene al menos aproximadamente 70 años de edad. En algunas realizaciones, al menos aproximadamente 10% (incluyendo, por ejemplo al menos aproximadamente cualquiera de 20%, 30%, 40%, 60%, 70%, 80%, 90%, o 100%) de la metástasis es inhibida. En algunas realizaciones, se proporciona un uso para inhibir la metástasis a los ganglios linfáticos.
- En algunas realizaciones, el procedimiento comprende un procedimiento para reducir el tamaño del tumor en el CPNM en un individuo, que comprende administrar al individuo (a) una cantidad efectiva de una composición que comprende nanopartículas que comprenden paclitaxel y una albúmina; y (b) una cantidad efectiva de un agente a base de platino; donde el individuo tiene diabetes, tiene cuatro o más sitios metastásicos y tiene al menos aproximadamente 70 años de edad. En algunas realizaciones, el tamaño del tumor es reducido al menos aproximadamente en 10% (incluyendo, por ejemplo al menos aproximadamente cualquiera de 20%, 30%, 40%, 60%, 70%, 80%, 90%, o 100%).
- En algunas realizaciones, el procedimiento comprende un procedimiento para prolongar la supervivencia libre de progresión en el CPNM en un individuo, que comprende administrar al individuo (a) una cantidad efectiva de una composición que comprende nanopartículas que comprenden paclitaxel y una albúmina; y (b) una cantidad efectiva de un agente a base de platino; donde el individuo tiene diabetes, tiene cuatro o más sitios metastásicos y tiene al menos aproximadamente 70 años de edad. En algunas realizaciones, el procedimiento prolonga el tiempo de progresión de la enfermedad en al menos cualquiera de 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, o 12 semanas.
- En algunas realizaciones, el procedimiento comprende un procedimiento para prolongar la supervivencia de un individuo que tiene CPNM, que comprende administrar al individuo (a) una cantidad efectiva de una composición que comprende nanopartículas que comprenden paclitaxel y una albúmina; y (b) una cantidad efectiva de un agente a base de platino; donde el individuo tiene diabetes, tiene cuatro o más sitios metastásicos y tiene al menos aproximadamente 70 años de edad. En algunas realizaciones, el procedimiento prolonga la supervivencia del individuo en al menos cualquiera de 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 18 o 24 meses.
- En algunas realizaciones, el procedimiento comprende un procedimiento para aliviar uno o más síntomas en un individuo que tiene CPNM, que comprende administrar al individuo (a) una cantidad efectiva de una composición que comprende nanopartículas que comprenden paclitaxel y una albúmina; y (b) una cantidad efectiva de un agente a base de platino; donde el individuo tiene diabetes, tiene cuatro o más sitios metastásicos y tiene al menos aproximadamente 70 años de edad.
- En algunas realizaciones, el procedimiento comprende un procedimiento para reducir EA y EAG en un individuo que tiene CPNM, que comprende administrar al individuo a) una composición que comprende nanopartículas que comprenden paclitaxel y una albúmina y b) un agente a base de platino, donde la reducción se basa en una comparación con los EA y los EAG resultantes de administrar al individuo a) Taxol® y b) un agente a base de platino, donde el individuo tiene diabetes, tiene cuatro o más sitios metastásicos y/o tiene al menos aproximadamente 70 años de edad .
- En algunas realizaciones, el procedimiento de tratamiento resulta en una respuesta objetiva (tal como una respuesta parcial o una respuesta completa).
- En algunas realizaciones, el procedimiento de tratamiento resulta en una calidad de vida mejorada.
- En algunas realizaciones, un individuo (*p.ej.*, humano) que ha sido diagnosticado con o se sospecha que tiene CPNM puede ser tratado. En algunas realizaciones, el individuo es humano. En algunas realizaciones, el individuo es tiene al menos aproximadamente cualquiera de 35, 40, 45, 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80, u 85 años de edad. En algunas realizaciones, el individuo es del sexo masculino. En algunas realizaciones, el individuo es del sexo femenino. En algunas realizaciones, el individuo tiene cualquiera de los tipos de CPNM descritos en esta invención. En algunas realizaciones, el individuo tiene una lesión única en la presentación. En algunas realizaciones, el individuo tiene múltiples lesiones en la presentación. En algunas realizaciones, el individuo es resistente al tratamiento del CPNM con otros agentes (tales como una formulación sin nanopartículas de taxano, por ejemplo, Taxol® o Taxotere®). En algunas realizaciones, el individuo responde inicialmente al tratamiento del CPNM con otros agentes (tales como una formulación sin nanopartículas de taxano, por ejemplo, Taxol® o Taxotere®) pero ha progresado después del tratamiento.
- En algunas realizaciones, los procedimientos incluyen además la administración de una cantidad efectiva de un agente antiangiogénico (*p.ej.*, inhibidor de la angiogénesis). En algunas realizaciones, el agente antiangiogénico es bevacizumab, sunitinib o tosilato de sorafenib. En algunas realizaciones, el agente angiogénico es bevacizumab. En

algunas realizaciones, la cantidad efectiva de bevacizumab es de entre aproximadamente 5 mg/kg y aproximadamente 15 mg/kg. En algunas realizaciones, la cantidad efectiva de bevacizumab es de aproximadamente cualquiera de 5 mg/kg, 7,5 mg/kg, 10 mg/kg, o 15 mg/kg.

5 En algunas realizaciones, una cantidad más baja de cada compuesto farmacéuticamente activo se utiliza como parte de una terapia de combinación en comparación con la cantidad generalmente utilizada para terapia individual. En algunas realizaciones, el mismo o mayor beneficio terapéutico se logra usando una terapia de combinación que mediante el uso de cualquiera de los compuestos individuales solos. En algunas realizaciones, el mismo o mayor beneficio terapéutico se consigue un utilizando una cantidad más pequeña (*p. ej.* una dosis más baja o un programa de dosificación menos frecuente) de un compuesto farmacéuticamente activo en una terapia de combinación de la cantidad utilizada en general para la terapia individual. Por ejemplo, el uso de una pequeña cantidad de compuesto farmacéuticamente activo puede resultar en una reducción en el número, la gravedad, la frecuencia o la duración de uno o más efectos colaterales asociados con el compuesto.

15 Los usos proporcionados en esta invención se puede utilizar para uno cualquiera o más de los siguientes propósitos: aliviar uno o más síntomas de CPNM, retrasar la progresión del CPNM, reducir el tamaño del tumor en pacientes con CPNM, inhibir el crecimiento del tumor del CPNM, prolongar la supervivencia general, prolongar la supervivencia libre de progresión, prevenir o retrasar la metástasis tumoral del CPNM, reducir (tal como erradicar) la metástasis tumoral del CPNM preexistente, reducir la incidencia o carga de metástasis tumoral de CPNM preexistente o prevenir la recurrencia del CPNM.

20 En algunas realizaciones, el individuo es un ser humano que exhibe uno o más síntomas asociados con el CPNM. En algunas realizaciones, el individuo está genéticamente o de otra manera predispuesto (*p. ej.*, tiene un factor de riesgo) para desarrollar CPNM. Estos factores de riesgo incluyen, pero no se limitan a, edad, sexo, raza, dieta, historia de enfermedad anterior, presencia de enfermedad precursora, consideraciones genéticas (*p. ej.*, hereditarias), y exposición ambiental (*p. ej.*, fumar cigarrillo, pipa o cigarro, exposición a humo secundario, radón, arsénico, asbesto, cromatos, éteres de clorometilo, níquel, hidrocarburos aromáticos policíclicos, progenie de radón, otros agentes, o contaminación del aire). En algunas realizaciones, los individuos en riesgo de CPNM incluyen, por ejemplo, los que tienen parientes que han experimentado CPNM, y aquellos cuyo riesgo se determina por análisis de marcadores genéticos o bioquímicos.

25 En algunas realizaciones, el individuo tiene un nivel de glucosa elevado en comparación con un individuo normal. Para los usos de la invención, el individuo tiene diabetes. La diabetes mellitus se caracteriza por una pérdida de la capacidad de regular los niveles de glucosa en sangre. Diabetes se diagnostica generalmente mediante la determinación de los niveles de glucosa en sangre después de un ayuno durante la noche (nivel de glucosa en plasma en ayunas) o mediante la determinación de los niveles de glucosa en sangre después de un ayuno, seguido de la ingestión de glucosa y una medición de glucosa en sangre dos horas después de la administración de glucosa (una prueba de tolerancia a la glucosa). Las personas que sufren de diabetes a menudo experimentan complicaciones a largo plazo tales como ceguera, insuficiencia renal y daño neurológico. En algunas realizaciones, el individuo está genéticamente o de otra manera predispuesto (*p. ej.*, tiene un factor de riesgo) para desarrollar diabetes. Estos factores de riesgo incluyen, pero no se limitan a, obesidad, tamaño de la cintura, enfermedad del páncreas, sedentarismo, antecedentes familiares, tener una historia previa de diabetes gestacional, tener presión arterial alta (por ejemplo, medición 140/90 o superior), tener colesterol anormal con HDL midiendo más de 35 o nivel de triglicéridos midiendo más de 250, aumento de la edad y origen étnico (por ejemplo, afroamericanos, hispanicos/latinos, nativos americanos, asiático-americanos u oriundos de islas del Pacífico).

35 En algunas realizaciones, el individuo es obeso (por ejemplo, tiene un IMC de 30 o mayor). En algunas realizaciones, el individuo tiene un nivel de glucosa plasmática en ayunas de al menos aproximadamente 7,0 mmol/l (126 mg/dl) (tal como al menos aproximadamente 8 mmol/l, al menos aproximadamente 9 mmol/l, al menos aproximadamente 10 mmol/l, al menos aproximadamente 11 mmol/l, al menos aproximadamente 12 mmol/l, al menos aproximadamente 13 mmol/l, al menos aproximadamente 14 mmol/l, al menos aproximadamente 15 mmol/l, al menos aproximadamente 16 mmol/l, o más de aproximadamente 16 mmol/l). En algunas realizaciones, el individuo tiene un nivel de glucosa plasmática de al menos aproximadamente 11,1 mmol (200 mg/dl) (tal como al menos aproximadamente 11,5 mmol/l, al menos aproximadamente 12,0 mmol/l, al menos aproximadamente 13,0 mmol/l, al menos aproximadamente 14 mmol/l, al menos aproximadamente 15 mmol/l, al menos aproximadamente 16 mmol/l, al menos aproximadamente 17 mmol/l, al menos aproximadamente 18 mmol/l, al menos aproximadamente 19 mmol/l, al menos aproximadamente 20 mmol/l, o más de 20 mmol/l) dos horas después de una carga de glucosa oral de 75 g como en una prueba de tolerancia a la glucosa. En algunas realizaciones, el individuo tiene síntomas de hiperglucemia, que incluye, pero no se limita a, dolores de cabeza, dificultad para concentrarse, visión borrosa, micción frecuente, fatiga, pérdida de peso, cortes y heridas de curación lenta, y problemas estomacales e intestinales. En algunas realizaciones, el individuo tiene un síntoma de hiperglucemia y un nivel casual de glucosa en plasma de al menos aproximadamente 11,0 mmol/l (200 mg/dl) (tal como al menos aproximadamente 11,5 mmol/l, al menos aproximadamente 12,0 mmol/l, al menos aproximadamente 13,0 mmol/l, al menos aproximadamente 14 mmol/l, al menos aproximadamente 15 mmol/l, al

menos aproximadamente 16 mmol/l, al menos aproximadamente 17 mmol/l, al menos aproximadamente 18 mmol/l, al menos aproximadamente 19 mmol/l, al menos aproximadamente 20 mmol/l, o más de 20 mmol/l). En algunas realizaciones, el individuo tiene cualquiera de 1, 2, 3, 4 o más de las características descritas en esta invención.

En algunas realizaciones, el individuo tiene diabetes de tipo I. La diabetes tipo I (la diabetes dependiente de insulina o diabetes de inicio en la infancia) resulta de una falta de producción de insulina debido a una destrucción mediada autoinmune de las células beta del páncreas. Los pacientes con diabetes tipo I exhiben poca o ninguna secreción de insulina como se manifiesta por niveles bajos o indetectables de insulina o péptido C en el plasma (también conocido en la técnica como "péptido C soluble"). Los pacientes con diabetes tipo I requieren administración diaria de insulina para sobrevivir y están en riesgo de cetoacidosis.

En algunas realizaciones, el individuo tiene diabetes de tipo II. La diabetes tipo II (no dependiente de insulina diabetes o diabetes de inicio en la edad adulta) resulta de la insensibilidad a la insulina, y representa el 90% los diabéticos en todo el mundo. La diabetes de Tipo II se caracteriza por trastornos de la acción de la insulina y la secreción de insulina, cualquiera de los cuales puede ser la característica predominante. Pacientes de diabetes tipo II se caracterizan por una deficiencia relativa de insulina, en lugar de absoluta y son resistentes a la insulina. Al menos al principio, y muchas veces a lo largo de su vida, estas personas no necesitan tratamiento con insulina suplementaria para sobrevivir. La diabetes tipo II representa 90-95% de todos los casos de diabetes y puede permanecer sin diagnosticar durante muchos años.

En algunas realizaciones, el individuo es diagnosticado como teniendo diabetes mediante la prueba A1C, también llamada la hemoglobina A1c, HbA1c, o prueba de glucohemoglobina. La prueba A1C es un análisis de sangre que proporciona información sobre los niveles promedio de glucosa en sangre de una persona durante un período de tiempo (por ejemplo durante los últimos 3 meses).

En algunas realizaciones, el individuo tiene además cuatro o más sitios metastásicos (por ejemplo, 5, 6, 7, 8, 9, 10, o más).

También se proporciona una composición para uso en un procedimiento de tratamiento de CPNM en un individuo, donde el procedimiento comprende administrar al individuo (a) una cantidad efectiva de la composición que comprende nanopartículas que comprenden paclitaxel y una albúmina; y (b) una cantidad efectiva de un agente a base de platino; donde el tratamiento se basa en un individuo que es diabético, que tiene opcionalmente cuatro o más sitios metastásicos, y/o tiene al menos aproximadamente 70 años de edad. En algunas realizaciones, el tratamiento se basa además en CPNM que tiene una o más (tal como cualquiera de 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, o 12) características seleccionadas de entre el grupo que consiste en (i) carcinoma celular escamoso, (ii) niveles diferenciales de caveolin-1 (CAV1), (iii) niveles diferenciales de SPARC, (iv) niveles diferenciales de marcadores de hipoxia, (v) niveles diferenciales de acidez tumoral, (vi) niveles diferenciales de gp60, (vii) niveles diferenciales de timidilato sintasa (TS), (viii) niveles diferenciales de proteína asociada a quinasa de fase S (Skp2), (ix) pérdida diferencial de heterocigosidad (PDH) de polimorfismo de nucleótido simple (PNS), (x) mutaciones diferenciales de Kras, (xi) metilación diferencial de región promotora de genes relacionados con tumor, y (xii) captación diferencial de albúmina.

Además, se proporciona en esta invención una composición para uso en un procedimiento de tratamiento de CPNM en un individuo, siempre que se haya verificado que el individuo tiene diabetes, y opcionalmente tiene cuatro o más sitios metastásicos, y/o tiene al menos aproximadamente 70 años de edad, y donde el tratamiento comprende administrar al individuo i) una cantidad efectiva de una composición que comprende nanopartículas que comprenden paclitaxel y una albúmina y ii) una cantidad efectiva de un agente a base de platino. En algunas realizaciones, se ha verificado además que el CPNM tiene una o más (tal como cualquiera de 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, o 12) características seleccionadas de entre el grupo que consiste en (a) carcinoma celular escamoso, (b) niveles diferenciales de caveolin-1 (CAV1), (c) niveles diferenciales de SPARC, (d) niveles diferenciales de marcadores de hipoxia, (e) niveles diferenciales de acidez tumoral, (f) niveles diferenciales de gp60, (g) niveles diferenciales de timidilato sintasa (TS), (h) niveles diferenciales de proteína asociada a quinasa de fase S (Skp2), (i) pérdida diferencial de heterocigosidad (PDH) de polimorfismo de nucleótido simple (PNS), (j) mutaciones diferenciales de Kras, (k) metilación diferencial de región promotora de genes relacionados con tumor, y (l) captación diferencial de albúmina.

También se describe una composición para uso en un procedimiento de ajuste de dosis (por ejemplo, reducción de dosis) en un individuo tratado con (i) una cantidad efectiva de la composición que comprende nanopartículas que comprenden paclitaxel y una albúmina; y (ii) una cantidad efectiva de un agente a base de platino; donde el individuo es diabético, opcionalmente donde el individuo tiene opcionalmente cuatro o más sitios metastásicos, y/o tiene al menos aproximadamente 70 años de edad. Por ejemplo, en algunos ejemplos, se describe un procedimiento de ajuste de dosis (por ejemplo, reducción de dosis) en un individuo tratado con (i) una cantidad efectiva de una composición que comprende nanopartículas que comprenden paclitaxel y una albúmina; y (ii) una cantidad efectiva de un agente a base de platino; donde el individuo tiene al menos aproximadamente 70 años de edad.

En esta invención se proporciona también una composición para uso en un procedimiento de tratamiento de CPNM, que comprende: (a) seleccionar a un individuo que tiene CPNM, donde el individuo tiene diabetes, y opcionalmente tiene cuatro o más sitios metastásicos, y (iii) tiene al menos aproximadamente 70 años de edad; y (b) administrar al individuo así seleccionado i) una cantidad efectiva de la composición que comprende nanopartículas que comprenden paclitaxel y una albúmina y ii) una cantidad efectiva de un agente a base de platino. En algunas realizaciones, el CPNM tiene además una o más (tal como cualquiera de 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, o 12) características seleccionadas de entre el grupo que consiste en (i) carcinoma celular escamoso, (ii) niveles diferenciales de caveolin-1 (CAV1), (iii) niveles diferenciales de SPARC, (iv) niveles diferenciales de marcadores de hipoxia, (v) niveles diferenciales de acidez tumoral, (vi) niveles diferenciales de gp60, (vii) niveles diferenciales de timidilato sintasa (TS), (viii) niveles diferenciales de proteína asociada a quinasa de fase S (Skp2), (ix) pérdida diferencial de heterocigosidad (PDH) de polimorfismo de nucleótido simple (PNS), (x) mutaciones diferenciales de Kras, (xi) metilación diferencial de región promotora de genes relacionados con tumor, y (xii) captación diferencial de albúmina.

En esta invención también se describen procedimientos para evaluar si un individuo con CPNM responderá al tratamiento que comprende evaluar una o más (tales como cualquiera de 1, 2, o 3) características de un individuo seleccionado de entre el grupo que consiste en (i) tiene diabetes; (ii) tiene cuatro o más sitios de metástasis; y (iii) tiene al menos 70 años de edad, donde una o más de las características del CPNM indica que el individuo será sensible al tratamiento y el tratamiento comprende i) una cantidad efectiva de una composición que comprende nanopartículas que comprenden paclitaxel y una albúmina y ii) una cantidad efectiva de un agente a base de platino. En algunas realizaciones, el procedimiento comprende además una o más (tal como cualquiera de 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, o 12) características del CPNM seleccionadas de entre el grupo que consiste en (a) carcinoma celular escamoso, (b) niveles diferenciales de caveolin-1 (CAV1), (c) niveles diferenciales de SPARC, (d) niveles diferenciales de marcadores de hipoxia, (e) niveles diferenciales de acidez tumoral, (f) niveles diferenciales de gp60, (g) niveles diferenciales de timidilato sintasa (TS), (h) niveles diferenciales de proteína asociada a quinasa de fase S (Skp2), (i) pérdida diferencial de heterocigosidad (PDH) de polimorfismo de nucleótido simple (PNS), (j) mutaciones diferenciales de Kras, (k) metilación diferencial de región promotora de genes relacionados con tumor, y (l) captación diferencial de albúmina. En algunos ejemplos, el procedimiento comprende además administrar al individuo identificado a) una cantidad efectiva de una composición que comprende nanopartículas que comprenden paclitaxel y una albúmina y b) una cantidad efectiva de un agente a base de platino.

Adicionalmente, el procedimiento comprende además identificar a un individuo con CPNM que pueda responder al tratamiento que comprende a) una composición que comprende nanopartículas que comprenden paclitaxel y una albúmina y b) un agente a base de platino, que comprende: (A) evaluar una o más (tales como cualquiera de 1, 2, o 3) características del individuo seleccionado de entre el grupo que consiste en (i) tiene diabetes; (ii) tiene cuatro o más sitios metastásicos; y (iii) tiene al menos 70 años de edad; y (B) identificar al individuo como que probablemente va a responder al tratamiento basado si el individuo tiene una o más de tales características. En algunos ejemplos, el procedimiento comprende además la evaluación de una o más (tales como cualquiera de 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, o 12) características de CPNM seleccionado de entre el grupo que consiste en (i) carcinoma celular escamoso, (ii) niveles diferenciales de caveolin-1 (CAV1), (iii) niveles diferenciales de SPARC, (iv) niveles diferenciales de marcadores de hipoxia, (v) niveles diferenciales de acidez tumoral, (vi) niveles diferenciales de gp60, (vii) niveles diferenciales de timidilato sintasa (TS), (viii) niveles diferenciales de proteína asociada a quinasa de fase S (Skp2), (ix) pérdida diferencial de heterocigosidad (PDH) de polimorfismo de nucleótido simple (PNS), (x) mutaciones diferenciales de Kras, (xi) metilación diferencial de región promotora de genes relacionados con tumor, y (xii) captación diferencial de albúmina; y (B) la identificación de un individuo que tiene una o más características de CPNM seleccionado de entre el grupo que consiste en (i) carcinoma celular escamoso, (ii) niveles diferenciales de caveolin-1 (CAV1), (iii) niveles diferenciales de SPARC, (iv) niveles diferenciales de marcadores de hipoxia, (v) niveles diferenciales de acidez tumoral, (vi) niveles diferenciales de gp60, (vii) niveles diferenciales de timidilato sintasa (TS), (viii) niveles diferenciales de proteína asociada a quinasa de fase S (Skp2), (ix) pérdida diferencial de heterocigosidad (PDH) de polimorfismo de nucleótido simple (PNS), (x) mutaciones diferenciales de Kras, (xi) metilación diferencial de región promotora de genes relacionados con tumor, y (xii) captación diferencial de albúmina. En algunos ejemplos, el procedimiento comprende además administrar al individuo identificado a) una cantidad efectiva de una composición que comprende nanopartículas que comprenden paclitaxel y una albúmina y b) una cantidad efectiva de un agente a base de platino.

En esta invención también se describen procedimientos para la comercialización de una terapia de combinación que comprende a) una composición que comprende nanopartículas que comprenden paclitaxel y una albúmina y b) un agente a base de platino para uso en una subpoblación de individuos con CPNM, comprendiendo los procedimientos informar a un público diana sobre el uso de la terapia de combinación para el tratamiento de la subpoblación de individuos caracterizada por los individuos de dicha subpoblación que tiene una o más (tales como cualquiera de 1, 2, o 3) características de (i) tiene diabetes, (ii) tiene cuatro o más sitios de metástasis, y (iii) tiene al menos 70 años de edad. En algunos ejemplos, el la subpoblación de individuos se caracteriza además por el CPNM tener una o más (tal como cualquiera de 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, o 12) características del CPNM seleccionadas de entre el grupo que consiste en (i) carcinoma celular escamoso, (ii) niveles diferenciales de caveolin-1 (CAV1), (iii) niveles diferenciales de SPARC, (iv) niveles diferenciales de marcadores de hipoxia, (v) niveles diferenciales de acidez tumoral, (vi) niveles

diferenciales de gp60, (vii) niveles diferenciales de timidilato sintasa (TS), (viii) niveles diferenciales de proteína asociada a quinasa de fase S (Skp2), (ix) pérdida diferencial de heterocigosidad (PDH) de polimorfismo de nucleótido simple (PNS), (x) mutaciones diferenciales de Kras, (xi) metilación diferencial de región promotora de genes relacionados con tumor, y (xii) captación diferencial de albúmina.

En algunas realizaciones, la una o más características del individuo que tiene diabetes o el CPNM del individuo que tiene diabetes incluyen 1, 2, o 3 características del individuo y/o 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, o 12 características de CPNM. En algunas realizaciones, la una o más características incluyen, por ejemplo, al menos dos o más características, por lo menos tres o más características, por lo menos cuatro o más características, o al menos cinco o más características. Por ejemplo, en algunas realizaciones, el individuo se caracteriza por tener diabetes y tener al menos aproximadamente 70 años de edad. En algunas realizaciones, el individuo se caracteriza por tener diabetes y el CPNM se caracteriza por carcinoma de células escamosas. En algunas realizaciones, el individuo se caracteriza por tener diabetes y tener al menos aproximadamente 70 años de edad, y el CPNM se caracteriza por carcinoma de células escamosas. En algunas realizaciones, el individuo se caracteriza por tener diabetes, tener cuatro o más sitios metastásicos y tener al menos aproximadamente 70 años de edad, y el CPNM se caracteriza por carcinoma de células escamosas. En algunas realizaciones, el individuo se caracteriza por tener diabetes y el CPNM se caracteriza por niveles diferenciales de CAV-1 y carcinoma de células escamosas. En algunas realizaciones, el individuo se caracteriza por tener diabetes, tener cuatro o más sitios metastásicos y/o tener al menos aproximadamente 70 años de edad, y el CPNM se caracteriza por niveles diferenciales de SPARC. En algunas realizaciones, el individuo se caracteriza por tener diabetes, tener cuatro o más sitios metastásicos y/o tener al menos aproximadamente 70 años de edad, y el CPNM se caracteriza por niveles diferenciales de CAV-1, carcinoma de células escamosas, niveles diferenciales de SPARC y niveles diferenciales de marcadores de hipoxia. En algunas realizaciones, el individuo se caracteriza por (i) tener diabetes, (ii) tener cuatro o más sitios metastásicos y (iii) tener al menos aproximadamente 70 años de edad, y el CPNM se caracteriza por (i) carcinoma celular escamoso, (ii) niveles diferenciales de caveolin-1 (CAV1), (iii) niveles diferenciales de SPARC, (iv) niveles diferenciales de marcadores de hipoxia, (v) niveles diferenciales de acidez tumoral, (vi) niveles diferenciales de gp60, (vii) niveles diferenciales de timidilato sintasa (TS), (viii) niveles diferenciales de proteína asociada a quinasa de fase S (Skp2), (ix) pérdida diferencial de heterocigosidad (PDH) de polimorfismo de nucleótido simple (PNS), (x) mutaciones diferenciales de Kras, (xi) metilación diferencial de región promotora de genes relacionados con tumor, y (xii) captación diferencial de albúmina.

Los niveles diferenciales de acidez tumoral pueden evidenciarse, por ejemplo, por niveles diferenciales de anhidrasa carbónica-9 (CA-9) y/o niveles diferenciales de LDH (*p.ej.*, LDH-5).

Los niveles diferenciales de marcadores hipoxia pueden ser evidenciados por, por ejemplo, niveles diferenciales de HIF-1 α , niveles diferenciales de HIF-2 α , y/o niveles diferenciales de gen expresado por embrio-cronodrocyto diferenciado 1 (ECD-1).

En algunas realizaciones, la una o más características de CPNM comprende niveles diferenciales de SPARC. SPARC (Proteína Secretada, Ácida y Rica en Cisteína) es una proteína matricelular sobreexpresada en varios cánceres agresivos. Ver Porter y col., J. Histochem. Cytochem. 1995;43:791. El gen SPARC humano codifica proteínas SPARC de 303 aminoácidos, mientras que SPARC maduro es una glucoproteína de 285 aminoácidos. Después de la escisión de la secuencia señal, se produce una forma secretada de 32-kD que migra a 43 kD en SDA-PAGE debido a la glicosilación. [0054] En algunas realizaciones, niveles diferenciales se determinan en tejido tumoral, tejido normal adyacente a dicho tumor, tejido normal distal a dicho tumor o linfocitos de sangre periférica. En algunas realizaciones, la capacidad de captación de fármaco se basa en el nivel de SPARC en el estroma tumoral.

En algunas realizaciones, niveles diferenciales se determinan en tejido tumoral, tejido normal adyacente a dicho tumor, tejido normal distal a dicho tumor o linfocitos de sangre periférica.

"Niveles diferenciales" o "diferencial" tal como se aplica a un gen, puede referirse a una variación en la secuencia de ácidos nucleicos, estado de metilación o grado de metilación, o producción de ácido nucleico transcrito del gen o el producto de proteína codificada por el gen. En algunas realizaciones, un gen expresado diferencialmente puede estar sobre-expresado (expresión alta) o sub-expresado (expresión baja) en comparación con el nivel de expresión de una célula normal o de control, una población de pacientes dada, o con un control interno. En algunas realizaciones, el diferencial es de aproximadamente cualquiera de 1,5 veces, 2,0 veces, 2,5 veces, 3,0 veces, 5,0 veces, 10 veces, 50 veces, o 100 veces más altos que el nivel de expresión detectado en una muestra control. En algunas realizaciones, el diferencial es de aproximadamente cualquiera de 1,5 veces, 2,0 veces, 2,5 veces, 3,0 veces, 5,0 veces, 10 veces, 50 veces, o 100 veces más bajos que el nivel de expresión detectado en una muestra control. En algunas realizaciones, las secuencias de nucleótidos en una célula o tejido que son expresadas en silencio en una célula de control o no expresadas donde expresadas en una célula de control.

En algunas realizaciones, el nivel de expresión se determina midiendo el nivel de expresión de un gen de interés para una población de pacientes dada, determinando el nivel de expresión media de ese gen para la población, y comparando el nivel de expresión del mismo gen en un único paciente al nivel de expresión media para la población de pacientes dada. Por ejemplo, si el nivel de expresión de un gen de interés para el paciente individual se determina que está por encima del nivel de expresión media de la población de pacientes, ese paciente está determinado a tener una alta expresión del gen de interés. Por ejemplo, si el nivel de expresión de un gen de interés para el paciente individual se determina que está por debajo del nivel de expresión media de la población de pacientes, ese paciente está determinado a tener una baja expresión del gen de interés. En algunas realizaciones, el paciente individual tiene CPNM y la población de pacientes no tiene cáncer (*es decir*, normal). En algunas realizaciones, el paciente individual tiene un tipo histológico de CPNM (*p.ej.*, carcinoma de células escamosas) y la población de pacientes tiene un segundo tipo histológico de CPNM (*p.ej.*, adenocarcinoma). En algunas realizaciones, el paciente individual y la población de pacientes tienen el mismo tipo histológico de NSCLC (*p.ej.*, carcinoma de células escamosas).

Para practicar este procedimiento, la muestra es una muestra de paciente que contiene el tejido tumoral, tejido normal adyacente a dicho tumor, tejido normal distal a dicho tumor o linfocitos de sangre periférica. Muestra de ácido nucleico para uso en los procedimientos antes descritos puede ser obtenidas de cualquier tipo celular o tejido de un sujeto. Por ejemplo, fluido corporal de un sujeto (*p.ej.* sangre) puede ser obtenido mediante técnicas conocidas (*p.ej.*, venopunción). Alternativamente, pruebas se pueden realizar en muestras secas (*p.ej.*, pelo o piel).

En algunas realizaciones, el procedimiento comprende el aislamiento de una muestra que contiene el material genético a ensayar. En algunas realizaciones, el procedimiento comprende determinar los niveles diferenciales *in situ*. Por consiguiente, los procedimientos de esta solicitud no están limitados a requerir el aislamiento del material genético antes del análisis.

Estos procedimientos para identificar niveles de expresión no están limitados por la técnica que se utiliza para identificar el nivel de expresión del gen de interés. Ácido nucleico (*p.ej.*, ARN o ADN) o niveles de proteínas del gen de interés se pueden medir. Procedimientos para medir la expresión de genes y/o determinar la secuencia para la detección de polimorfismo son bien conocidos en la técnica e incluyen, pero no se limitan a, ensayos inmunológicos, ensayos de protección de nucleasa, northern blots, hibridación *in situ*, ELISA, Reacción en Cadena de Polimerasa de transcriptasa inversa (RT-PCR), Reacción en Cadena de Polimerasa en Tiempo Real, etiqueta de secuencia expresada (EST) secuenciación, hibridación por micromatriz de ADNc o análisis de chip de genes, clonación sustractiva, Análisis en Serie de Expresión Génica (SAGE), Secuenciación de Firma Masivamente Paralela (MPSS), y Secuenciación por Síntesis (SBS). Los procedimientos de diagnóstico también pueden realizarse *in situ* directamente sobre secciones de tejido (fijadas y/o congeladas) de tejido del paciente obtenido de biopsias o resecciones.

La amplificación de polinucleótidos incluye procedimientos tales como PCR, amplificación de ligación (o reacción en cadena de la ligasa, LCR) y procedimientos de amplificación. Estos procedimientos son conocidos y ampliamente practicados en la técnica. En general, el procedimiento de PCR se describe un procedimiento de amplificación de genes que se compone de (i) hibridación específica de secuencia de cebadores a genes específicos dentro de una muestra de ADN (o biblioteca), (ii) amplificación posterior que implica múltiples rondas de recocido, elongación y desnaturalización usando una polimerasa de ADN, y (iii) selección de productos de PCR para una banda del tamaño correcto. Los cebadores utilizados son oligonucleótidos de longitud suficiente y secuencia adecuada para proporcionar la iniciación de la polimerización, *es decir*, cada cebador está diseñado específicamente para ser complementario a cada cadena del locus genómico que va a amplificarse.

Los reactivos y el hardware para realizar la PCR están disponibles comercialmente. Los cebadores útiles para amplificar secuencias de una región del gen particular son preferiblemente complementarios a, y se hibridan específicamente a secuencias en la región diana o en sus regiones flanqueantes. Secuencias de ácidos nucleicos generadas por amplificación pueden secuenciarse directamente. Alternativamente, las secuencias amplificadas puede clonarse antes del análisis de secuencia. Un procedimiento para la clonación directa y el análisis de secuencia de segmentos genómicos amplificados enzimáticamente es conocido en la técnica.

En algunas realizaciones, los procedimientos dan como resultado una reducción medible en el tamaño del tumor o evidencia de la enfermedad o progresión de la enfermedad, respuesta completa, respuesta parcial, enfermedad estable, aumento o alargamiento de la supervivencia libre de progresión, o aumento o alargamiento de la supervivencia general. En algunas realizaciones, un paciente es probable que responda como es evidente por una reducción medible en el tamaño del tumor o evidencia de la enfermedad o progresión de la enfermedad, respuesta completa, respuesta parcial, enfermedad estable, aumento o elongación de supervivencia libre de progresión, aumento o alargamiento de la supervivencia general. En algunas realizaciones, al menos aproximadamente 10% (incluyendo, por ejemplo al menos aproximadamente cualquiera de 20%, 30%, 40%, 60%, 70%, 80%, 90%, o 100%) de la proliferación celular es inhibida. En algunas realizaciones, al menos aproximadamente 10% (incluyendo, por ejemplo al menos aproximadamente cualquiera de 20%, 30%, 40%, 60%, 70%, 80%, 90%, o 100%) de la metástasis es inhibida. En algunas realizaciones, se proporciona un procedimiento para inhibir la metástasis a los ganglios linfáticos. En algunas

realizaciones, el tamaño del tumor es reducido al menos aproximadamente en 10% (incluyendo, por ejemplo al menos aproximadamente cualquiera de 20%, 30%, 40%, 60%, 70%, 80%, 90%, o 100%). En algunas realizaciones, el procedimiento prolonga la supervivencia libre de progresión en al menos cualquiera de 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, o 12 semanas. En algunas realizaciones, el procedimiento prolonga la supervivencia libre de progresión del individuo en al menos cualquiera de 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 18 o 24 meses. En algunas realizaciones, el procedimiento prolonga la supervivencia del individuo en al menos cualquiera de 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 18 o 24 meses.

En algunas realizaciones, el procedimiento resulta en una calidad de vida mejorada.

Los usos proporcionados en esta invención son aplicables a múltiples tipos histológicos de CPNM. El CPNM puede ser carcinoma de células escamosas (*es decir*, carcinoma epidermoide), carcinoma de células grandes, adenocarcinoma, carcinoma adenoscamoso, carcinomas con elementos pleomórficos, sarcomatoides o sarcomatosos, tumor carcinoide o carcinoma de glándulas salivales. En algunas realizaciones, el CPNM es carcinoma de células escamosas. En algunas realizaciones, el carcinoma de células escamosas es papilar, de células claras, de células pequeñas, o basaloide. En algunas realizaciones, el NSCLC es adenocarcinoma. En algunas realizaciones, el adenocarcinoma es acinar, papilar, carcinoma bronquioloalveolar (*p.ej.*, no mucinoso, mucinoso, mezclado mucinoso y no mucinoso o de tipo celular indeterminado), adenocarcinoma sólido con mucina, adenocarcinoma con subtipos mixtos, adenocarcinoma fetal bien diferenciado, adenocarcinoma mucinoso (coloide), cistadenocarcinoma mucinoso, adenocarcinoma en anillo de sello, o adenocarcinoma de células claras. En algunas realizaciones, el carcinoma de células grandes es carcinoma neuroendocrino de células grandes, carcinoma neuroendocrino combinado de células grandes, carcinoma basaloide, carcinoma de tipo linfopitelioma, carcinoma de células claras, o carcinoma de células grandes con fenotipo rabdoide. En algunas realizaciones, el carcinoma con elementos pleomórficos, sarcomatoides, o sarcomatosos son carcinomas con células fusiformes y/o gigantes, carcinoma de células fusiformes, carcinoma de células gigantes, carcinosarcoma, o blastoma pulmonar. En algunas realizaciones, el carcinoma de tipo glándula salival es el carcinoma mucoepidermoide o carcinoma adenoide quístico.

El CPNM de cualquiera de los usos proporcionados en esta invención puede ser un tumor oculto, un tumor en etapa 0, un tumor en etapa I (etapa IA (T1, N0, M0) o etapa IB (T2, N0, M0)), un tumor en etapa II (etapa IIA (T1, N1, M0) y etapa IIB (T2, N1, M0)), un tumor en etapa IIIA (T1, N2, M0, T2, N2, M0, T3, N1, M0, o T3, N2, M0), un tumor en etapa IIIB (cualquier T, N3, M0 o T4, cualquier N, M0), o un tumor en etapa IV (cualquier T, cualquier N, M1). En algunas realizaciones, el CPNM es CPNM en etapa temprana, CPNM no metastásico, CPNM primario, CPNM avanzado, CPNM localmente avanzado, CPNM metastásico, CPNM en remisión o CPNM recurrente. En algunas realizaciones, el CPNM es localizado resecable, localizado no resecable o no resecable.

La composición para uso proporcionada en esta invención pueden ser usada en un entorno adyuvante. En algunas realizaciones, el procedimiento se practica en un entorno neoadyuvante, *es decir*, el procedimiento puede llevarse a cabo antes de la terapia primaria/definitiva. En algunas realizaciones, el procedimiento es para tratar un individuo que ha sido previamente tratado. Cualquiera de los usos proporcionados en esta invención pueden ser para tratamiento de un individuo que no ha sido previamente tratado. En algunas realizaciones, el procedimiento se usa como una terapia de primera línea. En algunas realizaciones, el procedimiento se usa como una terapia de segunda línea.

En algunas realizaciones, la composición comprende nanopartículas que comprenden paclitaxel y una albúmina (tales como albúmina de suero humano), donde el paclitaxel en las nanopartículas se recubre con la albúmina. En algunas realizaciones, el tamaño medio de partícula de las nanopartículas en la composición es no más de aproximadamente 200 nm (tal como menos de aproximadamente 200 nm). En algunas realizaciones, la composición comprende Nab-paclitaxel (Abraxane®). En algunas realizaciones, la composición es Nab-paclitaxel (Abraxane®). En algunas realizaciones, la composición de nanopartículas y el agente a base de platino tienen efecto sinérgico en el tratamiento de CPNM.

El agente a base de platino se une covalentemente al ADN y a cadenas entrecruzadas, inhibe la síntesis del ADN, y/o inhibe la transcripción. En algunas realizaciones, el agente a base de platino es carboplatino, cisplatino u oxaliplatino. En algunas realizaciones, el agente a base de platino es carboplatino. En algunas realizaciones, el agente a base de platino es cisplatino.

En algunas realizaciones, la dosis de paclitaxel en la composición que comprende nanopartículas que comprenden paclitaxel y la albúmina es de entre aproximadamente 40 a aproximadamente 125 mg/m² o entre aproximadamente 50 a aproximadamente 125 mg/m² (*por ejemplo*, 40 mg/m², 50 mg/m², 60 mg/m², 75 mg/m², o 100 mg/m²) y la cantidad efectiva del agente a base de platino está entre aproximadamente AUC=2 a aproximadamente AUC=6 (*p.ej.*, AUC=2, AUC=3, AUC=4.5, o AUC=6). En algunas realizaciones, se administra la cantidad efectiva de la composición que comprende nanopartículas que comprenden paclitaxel y la albúmina semanalmente y la cantidad efectiva del agente a base de platino se administra cada tres semanas. En algunas realizaciones, la cantidad efectiva de la composición que comprende nanopartículas que comprenden paclitaxel y la albúmina es administrada semanalmente y la cantidad efectiva del agente a base de platino es administrada semanalmente. En algunas realizaciones, la dosis de paclitaxel

en la composición comprende nanopartículas que comprenden paclitaxel y la albúmina está entre aproximadamente 50 a aproximadamente 125 mg/m² es administrada semanalmente y la cantidad efectiva del agente a base de platino está entre aproximadamente AUC=2 a aproximadamente AUC=6 y es administrada una vez cada tres semanas. En algunas realizaciones, la dosis de paclitaxel en la composición comprende nanopartículas que comprenden paclitaxel y la albúmina está entre aproximadamente 40 a aproximadamente 125 mg/m² administrada semanalmente y la cantidad efectiva del agente a base de platino está entre aproximadamente AUC=2 a aproximadamente AUC=6 y es administrada semanalmente. En algunas realizaciones, la dosis de paclitaxel en la composición comprende nanopartículas que comprenden paclitaxel y la albúmina es aproximadamente 100 mg/m² administrada semanalmente y la cantidad efectiva del agente a base de platino es aproximadamente AUC=6 y es administrada una vez cada tres semanas. En algunas realizaciones, la dosis de paclitaxel en la composición comprende nanopartículas que comprenden paclitaxel y la albúmina es aproximadamente 75 mg/m² administrada semanalmente y la cantidad efectiva del agente a base de platino es aproximadamente AUC=4,5 y es administrada una vez cada tres semanas. En algunas realizaciones, la dosis de paclitaxel en la composición comprende nanopartículas que comprenden paclitaxel y la albúmina es aproximadamente 50 mg/m² administrada semanalmente y la cantidad efectiva del agente a base de platino es aproximadamente AUC=3 y es administrada una vez cada tres semanas. En algunas realizaciones, la dosis de paclitaxel en la composición comprende nanopartículas que comprenden paclitaxel y la albúmina es aproximadamente 40 mg/m² administrada semanalmente y la cantidad efectiva del agente a base de platino es aproximadamente AUC=2 administrada una vez cada tres semanas. En algunas realizaciones, la composición de nanopartículas de paclitaxel y/o el agente a base de platino se administran por vía intravenosa. En algunas realizaciones, la composición de nanopartículas de paclitaxel y el agente a base de platino se administran por vía intravenosa.

En algunas realizaciones, la composición que comprende nanopartículas comprende paclitaxel y albúmina que se administran sin ninguna premedicación con esteroides y/o sin profilaxis G-CSF.

En algunas realizaciones, los procedimientos incluyen además la administración de una cantidad efectiva de un agente antiangiogénico (*p.ej.*, un inhibidor de la angiogénesis). En algunas realizaciones, el agente antiangiogénico es bevacizumab, sunitinib o tosilato de sorafenib. En algunas realizaciones, el agente angiogénico es bevacizumab. En algunas realizaciones, la cantidad efectiva de bevacizumab es de entre aproximadamente 5 mg/kg y aproximadamente 15 mg/kg. En algunas realizaciones, la cantidad efectiva de bevacizumab es de aproximadamente cualquiera de 5 mg/kg, 7,5 mg/kg, 10 mg/kg, o 15 mg/kg.

Dosificación y Procedimiento de Administración de Composiciones Nanopartículas

La dosis de composiciones de nanopartículas de paclitaxel administrada a un individuo (tal como un humano) puede variar con la composición particular, el modo de administración y el tipo de CPNM que se está tratando. En algunas realizaciones, la cantidad de la composición de nanopartículas de paclitaxel y/o la cantidad del agente a base de platino (*p.ej.*, carboplatino) es efectiva para provocar una respuesta objetiva (tales como una respuesta parcial o una respuesta completa). En algunas realizaciones, la cantidad de la composición de nanopartículas de paclitaxel y/o la cantidad del agente a base de platino (*p.ej.*, carboplatino) es suficiente para resultar en una respuesta completa en el individuo. En algunas realizaciones, la cantidad de la composición de nanopartículas de paclitaxel y/o la cantidad del agente a base de platino (*p.ej.*, carboplatino) es suficiente para resultar en una respuesta parcial en el individuo. En algunas realizaciones, la cantidad de la composición de nanopartículas de paclitaxel y la cantidad del agente a base de platino (*p.ej.*, carboplatino) es suficiente para dar lugar a una mayor respuesta objetiva (tal como una respuesta completa o una respuesta parcial) en el individuo en comparación con una composición de nanopartículas de paclitaxel sola, Taxol® solo, un agente a base de platino (*p.ej.*, carboplatino) solo, y/o la combinación de Taxol® y agente a base de platino (*p.ej.*, carboplatino). Las respuestas de un individuo al tratamiento de los procedimientos descritos en esta invención se pueden determinar, por ejemplo, sobre la base de los niveles de RECIST.

En algunas realizaciones, la cantidad de la composición de nanopartículas de paclitaxel y/o la cantidad del agente a base de platino (*por ejemplo*, carboplatino) es suficiente para aumentar la supervivencia libre de progresión del individuo. En algunas realizaciones, la cantidad de la composición de nanopartículas de paclitaxel y/o la cantidad del agente a base de platino (*por ejemplo*, carboplatino) es suficiente para aumentar la supervivencia general del individuo. En algunas realizaciones, la cantidad de la composición de nanopartículas de paclitaxel y la cantidad del agente a base de platino (*p.ej.*, carboplatino) es suficiente para aumentar la supervivencia libre de progresión del individuo en comparación con una composición de nanopartículas de paclitaxel sola, Taxol® solo, un agente a base de platino (*p.ej.*, carboplatino) solo, y/o la combinación de Taxol® y agente basado en platino (*p.ej.*, carboplatino).

En algunas realizaciones, la cantidad de la composición de nanopartículas de paclitaxel y/o la cantidad del agente a base de platino (*p.ej.*, carboplatino) es una cantidad suficiente para disminuir el tamaño de un tumor, disminuir el número de células cancerosas, o disminuir la tasa de crecimiento de un tumor en al menos aproximadamente cualquiera de 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 95% o 100% en comparación con el tamaño del tumor correspondiente, número de células de CPNM, o tasa de crecimiento del tumor en el mismo sujeto en el

- momento de iniciar el tratamiento o en comparación con la actividad correspondiente en otros sujetos que no recibieron el tratamiento. En algunas realizaciones, la cantidad de la composición de nanopartículas de paclitaxel y la cantidad del agente a base de platino (*p.ej.*, carboplatino) es suficiente para disminuir el tamaño de un tumor, disminuir el número de células cancerosas, o disminuir la tasa de crecimiento de un tumor en el momento de iniciar el tratamiento
- 5 por más de al menos aproximadamente cualquiera de 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 95% o 100% en comparación con una composición de nanopartículas de paclitaxel sola, Taxol® solo, un agente a base de platino (*p.ej.*, carboplatino) solo, y/o la combinación de Taxol® y agente a base de platino (*p.ej.*, carboplatino). Procedimientos estándar se pueden usar para medir la magnitud de este efecto.
- 10 En algunas realizaciones, la cantidad de paclitaxel en la composición de nanopartículas está por debajo del nivel que induce un efecto toxicológico (*es decir*, un efecto por encima de un nivel de toxicidad clínicamente aceptable) o está en un nivel donde se puede controlar o tolerar un posible efecto secundario cuando la composición de nanopartículas se administra al individuo.
- 15 En algunas realizaciones, la cantidad de la composición de nanopartículas de paclitaxel y/o la cantidad del agente a base de platino (*p.ej.*, carboplatino) está cerca de una dosis máxima tolerada (DMT) de la composición según el mismo régimen de dosificación. En algunas realizaciones, la cantidad de la composición es más de aproximadamente cualquiera de 80%, 90%, 95%, o 98% de la DMT.
- 20 En algunas realizaciones, la cantidad de paclitaxel en la composición de nanopartículas está incluida en cualquiera de los siguientes intervalos: de aproximadamente 0,1 mg a aproximadamente 500 mg, aproximadamente 0,1 mg a aproximadamente 2,5 mg, aproximadamente 0,5 a aproximadamente 5 mg, aproximadamente 5 a aproximadamente 10 mg, aproximadamente 10 a aproximadamente 15 mg, aproximadamente 15 a aproximadamente 20 mg, aproximadamente 20 a aproximadamente 25 mg, aproximadamente 20 a aproximadamente 50 mg, aproximadamente 25 a aproximadamente 50 mg, aproximadamente 50 a aproximadamente 75 mg, aproximadamente 50 a aproximadamente 100 mg, aproximadamente 75 a aproximadamente 100 mg, aproximadamente 100 a aproximadamente 125 mg, aproximadamente 125 a aproximadamente 150 mg, aproximadamente 150 a aproximadamente 175 mg, aproximadamente 175 a aproximadamente 200 mg, aproximadamente 200 a aproximadamente 225 mg, de aproximadamente 225 a aproximadamente 250 mg, aproximadamente 250 a aproximadamente 300 mg, aproximadamente 300 a aproximadamente 350 mg, aproximadamente 350 a aproximadamente 400 mg, aproximadamente 400 a aproximadamente 450 mg, o aproximadamente 450 a aproximadamente 500 mg. En algunas realizaciones, la cantidad de paclitaxel en la cantidad efectiva de la composición de nanopartículas (por ejemplo, una forma de dosificación unitaria) está en el intervalo de aproximadamente 5 mg a aproximadamente 500 mg, tal como de aproximadamente 30 mg a aproximadamente 300 mg o aproximadamente 50 mg a aproximadamente 200 mg. En algunas realizaciones, la concentración de paclitaxel en la composición de nanopartículas es diluida (aproximadamente 0,1 mg/ml) o concentrada (aproximadamente 100 mg/ml), que incluye, por ejemplo, cualquiera de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 50 mg/ml, aproximadamente 0,1 a aproximadamente 20 mg/ml, aproximadamente 1 a aproximadamente 10 mg/ml, aproximadamente 2 mg/ml a aproximadamente 8 mg/ml, aproximadamente 4 a aproximadamente 6 mg/ml, o aproximadamente 5 mg/ml. En algunas realizaciones, la concentración de paclitaxel es al menos aproximadamente cualquiera de 0,5 mg/ml, 1,3 mg/ml, 1,5 mg/ml, 2 mg/ml, 3 mg/ml, 4 mg/ml, 5 mg/ml, 6 mg/ml, 7 mg/ml, 8 mg/ml, 9 mg/ml, 10 mg/ml, 15 mg/ml, 20 mg/ml, 25 mg/ml, 30 mg/ml, 40 mg/ml, o 50 mg/ml.
- 30 Cantidades efectivas ejemplares de paclitaxel en la composición de nanopartículas incluyen, pero no se limitan a, al menos aproximadamente cualquiera de 25 mg/m², 30 mg/m², 50 mg/m², 60 mg/m², 75 mg/m², 80 mg/m², 90 mg/m², 100 mg/m², 120 mg/m², 125 mg/m², 150 mg/m², 160 mg/m², 175 mg/m², 180 mg/m², 200 mg/m², 210 mg/m², 220 mg/m², 250 mg/m², 260 mg/m², 300 mg/m², 350 mg/m², 400 mg/m², 500 mg/m², 540 mg/m², 750 mg/m², 1000 mg/m² O 1080 mg/m² de paclitaxel. En diversas realizaciones, la composición incluye menos de aproximadamente cualquiera de 350 mg/m², 300 mg/m², 250 mg/m², 200 mg/m², 150 mg/m², 120 mg/m², 100 mg/m², 90 mg/m², 50 mg/m² o 30 mg/m² de paclitaxel. En algunas realizaciones, la cantidad de paclitaxel por administración es menor que cualquiera de aproximadamente 25 mg/m², 22 mg/m², 20 mg/m², 18 mg/m², 15 mg/m², 14 mg/m², 13 mg/m², 12 mg/m², 11 mg/m², 10 mg/m², 9 mg/m², 8 mg/m², 7 mg/m², 6 mg/m², 5 mg/m², 4 mg/m², 3 mg/m², 2 mg/m² o 1 mg/m². En algunas realizaciones, la cantidad efectiva de paclitaxel en la composición de nanopartículas se incluye en cualquiera de los siguientes intervalos: aproximadamente 1 a aproximadamente 5 mg/m², aproximadamente 5 a aproximadamente 10 mg/m², aproximadamente 10 a aproximadamente 25 mg/m², aproximadamente 25 a aproximadamente 50 mg/m², aproximadamente 50 a aproximadamente 75 mg/m², aproximadamente 75 a aproximadamente 100 mg/m², aproximadamente 100 a aproximadamente 125 mg/m², aproximadamente 125 a aproximadamente 150 mg/m², aproximadamente 150 a aproximadamente 175 mg/m², aproximadamente 175 a aproximadamente 200 mg/m², aproximadamente 200 a aproximadamente 225 mg/m², aproximadamente 225 a aproximadamente 250 mg/m², aproximadamente 250 a aproximadamente 300 mg/m², aproximadamente 300 a aproximadamente 350 mg/m², o aproximadamente 350 a aproximadamente 400 mg/m². En algunas realizaciones, la cantidad efectiva de paclitaxel en la composición de nanopartículas es de aproximadamente 5 a aproximadamente 300 mg/m², tal como

aproximadamente 20 a aproximadamente 60 mg/m², aproximadamente 100 a aproximadamente 150 mg/m², aproximadamente 120 mg/m², aproximadamente 130 mg/m², o aproximadamente 140 mg/m².

En algunas realizaciones de cualquiera de los aspectos anteriores, la cantidad efectiva de paclitaxel en la composición de nanopartículas incluye al menos aproximadamente cualquiera de 1 mg/kg, 2,5 mg/kg, 3,5 mg/kg, 5 mg/kg, 6,5 mg/kg, 7,5 mg/kg, 10 mg/kg, 15 mg/kg, 20 mg/kg, 25 mg/kg, 30 mg/kg, 35 mg/kg, 40 mg/kg, 45 mg/kg, 50 mg/kg, 55 mg/kg, o 60 mg/kg. En algunas realizaciones la cantidad efectiva de paclitaxel en la composición de nanopartículas incluye menos aproximadamente cualquiera de 350 mg/kg, 300 mg/kg, 250 mg/kg, 200 mg/kg, 150 mg/kg, 100 mg/kg, 50 mg/kg, 25 mg/kg, 20 mg/kg, 10 mg/kg, 7,5 mg/kg, 6,5 mg/kg, 5 mg/kg, 3,5 mg/kg, 2,5 mg/kg o 1 mg/kg de paclitaxel.

Frecuencias de dosificación ejemplares para la administración de las composiciones de nanopartículas de paclitaxel incluyen, pero no se limitan a, todos los días, cada dos días, cada tres días, cada cuatro días, cada cinco días, cada seis días, semanal sin receso, tres de cada cuatro semanas, una vez cada tres semanas, una vez cada dos semanas, o dos de cada tres semanas. En algunas realizaciones, la composición de nanopartículas de paclitaxel se administra aproximadamente una vez cada 2 semanas, una vez cada 3 semanas, una vez cada 4 semanas, una vez cada 6 semanas, o una vez cada 8 semanas. En algunas realizaciones, la composición de nanopartículas de paclitaxel se administra al menos aproximadamente cualquiera de 1x, 2x, 3x, 4x, 5x, 6x o 7x (*es decir*, todos los días) a la semana. En algunas realizaciones, la composición de nanopartículas de paclitaxel se administra semanalmente. En algunas realizaciones, los intervalos entre cada administración son de menos de aproximadamente cualquiera de 6 meses, 3 meses, 1 mes, 20 días, 15 días, 14 días, 13 días, 12 días, 11 días, 10 días, 9 días, 8 días, 7 días, 6 días, 5 días, 4 días, 3 días, 2 días o 1 día. En algunas realizaciones, los intervalos entre cada administración son más que cualquiera de aproximadamente 1 mes, 2 meses, 3 meses, 4 meses, 5 meses, 6 meses, 8 meses, o 12 meses. En algunas realizaciones, no hay una receso en el programa de la dosificación. En algunas realizaciones, el intervalo entre cada administración es de no más de aproximadamente una semana.

En algunas realizaciones, la frecuencia de dosificación es de una vez cada dos días para una sola vez, dos veces, tres veces, cuatro veces, cinco veces, seis veces, siete veces, ocho veces, nueve veces, diez veces, y once veces. En algunas realizaciones, la frecuencia de dosificación es una vez cada dos días para cinco veces. En algunas realizaciones, el paclitaxel en la composición de nanopartículas se administra durante un período de al menos diez días, donde el intervalo entre cada administración es de no más de aproximadamente dos días, y donde la dosis de paclitaxel en cada administración es de aproximadamente 0,25 mg/m² a aproximadamente 250 mg/m², aproximadamente de 0,25 mg/m² a aproximadamente 150 mg/m², aproximadamente 0,25 mg/m² a aproximadamente 75 mg/m², tal como aproximadamente 0,25 mg/m² a aproximadamente 25 mg/m², aproximadamente 20 mg/m² a aproximadamente 60 mg/m², o aproximadamente de 25 mg/m² a aproximadamente 50 mg/m².

La administración de la composición de nanopartículas de paclitaxel puede extenderse durante un período prolongado de tiempo, tal como de aproximadamente un mes hasta aproximadamente siete años. En algunas realizaciones, la composición de nanopartículas de paclitaxel se administra durante un periodo de al menos aproximadamente cualquiera de 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 18, 24, 30, 36, 48, 60, 72, u 84 meses.

En algunas realizaciones, la dosis de paclitaxel en una composición de nanopartículas puede estar en el intervalo de 5-400 mg/m² cuando se administra en una programación de 3 semanas, o 5-250 mg/m² (tal como 40-100 mg/m², 50-125 mg/m², por ejemplo 50-100 mg/m²) cuando se administra en una programación semanal. Por ejemplo, la cantidad de paclitaxel es de aproximadamente 50 a aproximadamente 125 mg/m² (*p.ej.*, aproximadamente 100 mg/m²) con una programación semanal, *p.ej.*, Semanal sin interrupción.

Otras programaciones de dosificación ejemplares para la administración de paclitaxel en la composición de nanopartículas incluyen, pero no se limitan a, 100 mg/m², semanalmente, sin receso; 75 mg/m², semanalmente, sin receso; 50 mg/m², semanalmente, sin receso; 100 mg/m² semanalmente, 3 de cada 4 semanas; 75 mg/m² semanalmente, 3 de cada cuatro semanas; o 50 mg/m² semanalmente, 3 de cada 4 semanas. La frecuencia de dosificación de la composición puede ser ajustada en el curso del tratamiento basado de el juicio del médico encargado.

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

En algunas realizaciones, el individuo se trata durante al menos aproximadamente cualquiera de uno, dos, tres, cuatro, cinco, seis, siete, ocho, nueve o diez ciclos de tratamiento.

Las composiciones de nanopartículas de paclitaxel descritas en esta invención permiten la infusión de la composición de nanopartículas de paclitaxel a un individuo durante un tiempo de infusión que es más corto que aproximadamente 24 horas. Por ejemplo, en algunas realizaciones, la composición de nanopartículas de paclitaxel se administra durante un período de infusión de menos de aproximadamente cualquiera de 24 horas, 12 horas, 8 horas, 5 horas, 3 horas, 2 horas, 1 hora, 30 minutos, 20 minutos, o 10 minutos. En algunas realizaciones, la composición se administra durante un período de infusión de aproximadamente 30 minutos.

En algunas realizaciones, la cantidad del agente a base de platino (por ejemplo carboplatino) está entre aproximadamente cualquiera de AUC=1 a AUC=10, AUC=2 a AUC=8, o AUC=3 a AUC=6. En algunas realizaciones, la cantidad del agente a base de platino (*p.ej.* carboplatino) es de aproximadamente cualquiera de AUC=2, AUC=2.5, AUC=3, AUC=3.5, AUC=4, AUC=4.5, AUC=5, AUC=5.5, AUC=6, AUC=6.5, o AUC=7. Frecuencias de dosificación ejemplares para la administración del agente a base de platino (*p.ej.*, carboplatino) incluyen, pero no se limitan a, todos los días, cada dos días, cada tres días, cada cuatro días, cada cinco días, cada seis días, semanal sin receso, tres de cada cuatro semanas, una vez cada tres semanas, una vez cada dos semanas, o dos de cada tres semanas. En algunas realizaciones, el agente a base de platino (*p.ej.*, carboplatino) se administra aproximadamente una vez cada 2 semanas, una vez cada 3 semanas, una vez cada 4 semanas, una vez cada 6 semanas, o una vez cada 8 semanas. En algunas realizaciones, los intervalos entre cada administración son de menos de aproximadamente cualquiera de 6 meses, 3 meses, 1 mes, 20 días, 15 días, 14 días, 13 días, 12 días, 11 días, 10 días, 9 días, 8 días, 7 días, 6 días, 5 días, 4 días, 3 días, 2 días o 1 día. En algunas realizaciones, los intervalos entre cada administración son más que cualquiera de aproximadamente 1 mes, 2 meses, 3 meses, 4 meses, 5 meses, 6 meses, 8 meses, o 12 meses. En algunas realizaciones, no hay una receso en el programa de la dosificación. En algunas realizaciones, el intervalo entre cada administración es de no más de aproximadamente una semana.

En algunas realizaciones, la dosis del agente a base de platino (*p.ej.*, carboplatino) puede estar entre aproximadamente AUC=2 a aproximadamente AUC=6 (tal como aproximadamente cualquiera de AUC=2, AUC=3, AUC=4.5, o AUC=6) cuando se administra en una programación de 3 semanas, o AUC=2 a aproximadamente AUC=6 (tal como aproximadamente cualquiera de AUC=2, AUC=3, AUC=4.5, o AUC=6) cuando se administra en una programación de tres de cada cuatro semanas. Por ejemplo, la cantidad de paclitaxel es de aproximadamente 50 a aproximadamente 125 mg/m² (*p.ej.* aproximadamente 100 mg/m²) con una programación semanal, *p.ej.*, Semanal sin interrupción. En algunas realizaciones, la dosis del agente a base de platino (*p.ej.*, carboplatino) puede estar entre aproximadamente AUC=2 a aproximadamente AUC=6 (tal como aproximadamente cualquiera de AUC=2, AUC=3, AUC=4.5, o AUC=6) con una programación semanal.

La composición de nanopartículas y el agente a base de platino (*p.ej.*, carboplatino) se pueden administrar usando la misma vía de administración o diferentes vías de administración. Las composiciones de nanopartículas de paclitaxel y/o el agente a base de platino (*p.ej.*, carboplatino) se pueden administrar a un individuo (tal como un ser humano) a través de diversas rutas, incluyendo, por ejemplo, intravenosa, intraarterial, intraperitoneal, intrapulmonar, oral, inhalación, intravesicular, intramuscular, intra-traqueal, subcutánea, intraocular, intratecal, transmucosa y transdérmica. En algunas realizaciones, puede ser usada una formulación para la liberación continua sostenida de la composición de nanopartículas de paclitaxel y/o el agente a base de platino. En algunas realizaciones, la composición de nanopartículas de paclitaxel y/o el agente a base de platino (*p.ej.*, carboplatino) se administran por vía intravenosa. En algunas realizaciones, la composición de nanopartículas de paclitaxel y el agente a base de platino (*p.ej.*, carboplatino) se administran por vía intravenosa. En algunas realizaciones, la composición de nanopartículas de paclitaxel y/o el agente a base de platino (*p.ej.*, carboplatino) se administran intraportalmente. En algunas realizaciones, la composición de nanopartículas de paclitaxel y/o el agente a base de platino (*p.ej.*, carboplatino) se administran intraarterialmente. En algunas realizaciones, la composición de nanopartículas de paclitaxel y/o el agente a base de platino (*p.ej.*, carboplatino) se administran intraperitonealmente. En algunas realizaciones, la composición de nanopartículas de paclitaxel y/o el agente a base de platino (*p.ej.*, carboplatino) se administran por inhalación.

En algunas realizaciones, la composición de nanopartículas de paclitaxel y el agente a base de platino (*p.ej.*, carboplatino) se administran simultáneamente. Cuando los fármacos se administran simultáneamente, el paclitaxel en las nanopartículas y el agente a base de platino contenido en la misma composición (*p.ej.*, una composición que comprende tanto las nanopartículas como el agente a base de platino) o en composiciones separadas (*p.ej.*, las nanopartículas están contenidas en una composición y el agente a base de platino (*p.ej.*, carboplatino) está contenido en otra composición).

En algunas realizaciones, la composición de nanopartículas de paclitaxel y el agente a base de platino (*p.ej.*, carboplatino) se administran secuencialmente. Se puede administrar primero la composición de nanopartículas de paclitaxel o el agente a base de platino (*p.ej.*, carboplatino). La composición de nanopartículas de paclitaxel y el agente a base de platino (*p.ej.*, carboplatino) están contenidos en composiciones separadas, que pueden estar contenidas en los mismos paquetes o en diferentes paquetes.

En algunas realizaciones, la administración de la composición de nanopartículas de paclitaxel y el agente a base de platino (*p.ej.*, carboplatino) son concurrentes, *es decir*, el período de administración de la composición de nanopartículas y del agente a base de platino (*p.ej.*, carboplatino) se superponen entre sí. En algunas realizaciones, la composición de nanopartículas de paclitaxel se administra durante al menos un ciclo (por ejemplo, al menos cualquiera de 2, 3, o 4 ciclos) antes de la administración del agente a base de platino. En algunas realizaciones, el agente a base de platino (*p.ej.*, carboplatino) se administra durante al menos cualquiera de uno, dos, tres, o cuatro semanas. En algunas realizaciones, las administraciones de la composición de nanopartículas de paclitaxel y el agente a base de platino (*p.ej.*, carboplatino) se inician en aproximadamente el mismo tiempo (por ejemplo, dentro de cualquiera de 1, 2, 3, 4, 5, 6, o 7 días). En algunas realizaciones, las administraciones de la composición de nanopartículas de paclitaxel y el agente a base de platino (*p.ej.*, carboplatino) se terminan en aproximadamente el mismo tiempo (por ejemplo, dentro de cualquiera de 1, 2, 3, 4, 5, 6, o 7 días). En algunas realizaciones, la administración del agente a base de platino (por ejemplo, carboplatino) continúa (*p.ej.*, durante aproximadamente uno de 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 o 12 meses) después de la finalización de la administración de la composición de nanopartículas de paclitaxel. En algunas realizaciones, la administración del agente a base de platino (por ejemplo, carboplatino) se inicia (*p.ej.*, después de aproximadamente uno de 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 o 12 meses) el inicio de la administración de la composición de nanopartículas de paclitaxel. En algunas realizaciones, las administraciones de la composición de nanopartículas de paclitaxel y el agente a base de platino (*p.ej.*, carboplatino) se inician y finalizan aproximadamente al mismo tiempo. En algunas realizaciones, las administraciones de la composición de nanopartículas de paclitaxel y el agente basado en platino (*p.ej.*, carboplatino) se inician aproximadamente al mismo tiempo y continúa la administración del agente basado en platino (por ejemplo, carboplatino) (*p.ej.*, para cualquiera de 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 o 12 meses) después de la finalización de la administración de la composición de nanopartículas de paclitaxel. En algunas realizaciones, las administraciones de la composición de nanopartículas de paclitaxel y el agente basado en platino (*p.ej.*, carboplatino) paran aproximadamente al mismo tiempo y la administración del agente basado en platino (*p.ej.*, carboplatino) se inicia después (por ejemplo, después de aproximadamente cualquiera de 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 o 12 meses) del inicio de la administración de la composición de nanopartículas de paclitaxel.

En algunas realizaciones, la administración de la composición de nanopartículas de paclitaxel y el agente a base de platino (*p.ej.*, carboplatino) son no concurrentes. Por ejemplo, en algunas realizaciones, la administración de la composición de nanopartículas de paclitaxel es terminada antes que sea administrado el agente a base de platino (*p.ej.*, carboplatino). En algunas realizaciones, la administración del agente a base de platino (*p.ej.*, carboplatino) es terminada antes que sea administrada la composición de nanopartículas de paclitaxel. El período de tiempo entre estas dos administraciones no concurrentes puede variar de aproximadamente dos a ocho semanas, tal como aproximadamente cuatro semanas.

La frecuencia de dosificación del agente a base de platino (*p.ej.*, carboplatino) puede ser la misma o diferente de la de la composición de nanopartículas de paclitaxel. La frecuencia de dosificación de la composición de nanopartículas de paclitaxel y del agente a base de platino (*p.ej.*, carboplatino) puede ser ajustada en el curso del tratamiento basado de el juicio del médico encargado. Cuando se administran por separado, la composición de nanopartículas de paclitaxel y el agente a base de platino (*p.ej.*, carboplatino) se pueden administrar a diferentes frecuencias o intervalos de dosificación. Por ejemplo, la composición de nanopartículas de paclitaxel se puede administrar semanalmente, mientras que el agente a base de platino (*p.ej.*, carboplatino) se puede administrar con más o menos frecuencia. En algunas realizaciones, puede ser usada una formulación de liberación continua sostenida de la nanopartícula que contiene fármaco y/o el agente a base de platino. Diversas formulaciones y dispositivos para conseguir la liberación sostenida son conocidos en la técnica. Una combinación de las configuraciones de administración descritas en esta invención también puede ser usada.

En algunas realizaciones, la dosis de paclitaxel en la composición de nanopartículas es de entre aproximadamente 50 a aproximadamente 125 mg/m² y la dosis de agente a base de platino (*p.ej.*, carboplatino) está entre aproximadamente AUC=2 a aproximadamente AUC=6. En algunas realizaciones, la dosis de paclitaxel en la composición de nanopartículas es de entre aproximadamente 50 a aproximadamente 125 mg/m² semanalmente y la dosis de agente a base de platino (*p.ej.*, carboplatino) está entre aproximadamente AUC=2 a aproximadamente AUC=6 una vez cada tres semanas. En algunas realizaciones, la dosis de paclitaxel en la composición de nanopartículas es de aproximadamente 100 mg/m² semanalmente y la dosis de agente a base de platino (*p.ej.*, carboplatino) es aproximadamente AUC=6 una vez cada tres semanas. En algunas realizaciones, la dosis de paclitaxel en la composición de nanopartículas es de aproximadamente 75 mg/m² semanalmente y la dosis de agente a base de platino (*p.ej.*, carboplatino) es aproximadamente AUC=4,5 una vez cada tres semanas. En algunas realizaciones, la dosis de paclitaxel en la composición de nanopartículas es de aproximadamente 50 mg/m² semanalmente y la dosis de agente a base de platino (*p.ej.*, carboplatino) es aproximadamente AUC=3 una vez cada tres semanas. En algunas realizaciones, la composición de nanopartículas de paclitaxel y/o el agente a base de platino (*p.ej.*, carboplatino) se administran por vía intravenosa. En algunas realizaciones, la composición de nanopartículas de paclitaxel y el agente a base de platino (*p.ej.*, carboplatino) se administran por vía intravenosa. En algunas realizaciones, el agente a base de platino es carboplatino.

Las dosis requeridas para paclitaxel y/o el agente a base de platino (*p.ej.*, carboplatino) pueden (pero no necesariamente) ser más bajas que lo que normalmente se requiere cuando cada agente se administra solo. Por lo tanto, en algunas realizaciones, se administra una cantidad subterapéutica del fármaco en la composición de nanopartículas y/o el agente a base de platino. "Cantidad subterapéutica" o "nivel subterapéutico" se refieren a una cantidad que es menor que la cantidad terapéutica, es decir, menos de la cantidad utilizada normalmente cuando el fármaco en la composición de nanopartículas y/o el agente a base de platino (*p.ej.*, carboplatino) se administran solos. La reducción puede ser reflejada en términos de la cantidad administrada en una administración determinada y/o la cantidad administrada durante un período determinado de tiempo (frecuencia reducida).

En algunas realizaciones, agente a base de platino (*p.ej.*, carboplatino) suficiente se administra de modo que permita la reducción de la dosis normal del fármaco en la composición de nanopartículas requerida para efectuar el mismo grado de tratamiento en al menos aproximadamente cualquiera de 5%, 10%, 20%, 30%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, o más. En algunas realizaciones, paclitaxel suficiente en la composición de nanopartículas se administra de modo que permita la reducción de la dosis normal del agente a base de platino (*p.ej.*, carboplatino) requerida para efectuar el mismo grado de tratamiento en al menos aproximadamente cualquiera de 5%, 10%, 20%, 30%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, o más.

En algunas realizaciones, la dosis de paclitaxel en la composición de nanopartículas y del agente a base de platino se reduce en comparación con la dosis normal correspondiente de cada uno cuando se administra solo. En algunas realizaciones, tanto el paclitaxel en la composición de nanopartículas como el agente a base de platino se administran a un nivel subterapéutico, *es decir*, reducido. En algunas realizaciones, la dosis de la composición de nanopartículas y/o el agente a base de platino es sustancialmente menor que la dosis tóxica máxima (DMT) establecida. Por ejemplo, la dosis de la composición de nanopartículas y/o el agente a base de platino es menor de aproximadamente 50%, 40%, 30%, 20%, o 10% de la DMT.

En algunas realizaciones, los procedimientos incluyen además la administración de una cantidad efectiva de un agente antiangiogénico. En algunas realizaciones, el agente antiangiogénico es bevacizumab, sunitinib o tosilato de sorafenib. En algunas realizaciones, el agente angiogénico es bevacizumab. En algunas realizaciones, la cantidad efectiva de bevacizumab es de entre aproximadamente 5 mg/kg y aproximadamente 15 mg/kg. En algunas realizaciones, la cantidad efectiva de bevacizumab es de aproximadamente cualquiera de 5 mg/kg, 7,5 mg/kg, 10 mg/kg, o 15 mg/kg.

Una combinación de las configuraciones de administración descritas en esta invención puede ser utilizada. Los procedimientos de terapia de combinación descritos en esta invención pueden llevarse a cabo solos o en conjunción con otra terapia, tal como quimioterapia, radioterapia, cirugía, terapia hormonal, terapia génica, inmunoterapia, quimioinmunoterapia, terapia arterial hepática, crioterapia, terapia de ultrasonido, terapia ablativa local, terapia de ablación con radiofrecuencia, terapia fotodinámica, y similares. Además, una persona que tiene un riesgo mayor de desarrollar CPNM puede recibir tratamientos para inhibir y/o retrasar el desarrollo de la enfermedad.

En algunas realizaciones, la administración de la composición de nanopartículas de paclitaxel y el agente a base de platino (*por ejemplo*, carboplatino) son concurrentes con la radioterapia (*por ejemplo*, radiación torácica). En algunas realizaciones, la administración de la composición de nanopartículas de paclitaxel se administra concurrentemente con radioterapia (*por ejemplo*, radiación torácica). Radiación contempla en esta invención incluye, *por ejemplo*, rayos y, rayos X (haz externo), y la entrega dirigida de radioisótopos a las células tumorales. Otras formas de factores perjudiciales al ADN también se contemplan tales como microondas e irradiación UV. La radiación se puede administrar en una sola dosis o en una serie de dosis pequeñas de una programación de dosis fraccionadas. La cantidad de radiación contemplada en esta invención varía de aproximadamente 1 a aproximadamente 100 Gy, incluyendo, *por ejemplo*, aproximadamente 5 a aproximadamente 80, aproximadamente 10 a aproximadamente 50 Gy, o aproximadamente 10 Gy. La dosis total puede ser aplicada en un régimen fraccionado. *Por ejemplo*, el régimen puede comprender dosis fraccionadas individuales de 2 Gy. Los intervalos de dosificación para radioisótopos varían ampliamente, y depende de la vida media del isótopo y la fuerza y tipo de radiación emitida. En algunas realizaciones, la radiación se puede realizarse en 25-40 (*p.ej.*, aproximadamente 33) fracciones mediante técnicas conformadas en 3D o moduladas por intensidad. En algunas realizaciones, la dosis de la composición de partículas de paclitaxel está entre aproximadamente 20 mg/m² a aproximadamente 60 mg/m² (*por ejemplo*, 40 mg/m²) semanalmente, la dosis de agente a base de platino (*por ejemplo* carboplatino) está entre aproximadamente AUC=2 to AUC=6 (*por ejemplo*, AUC=2) semanalmente, y la dosis de radiación torácica está entre aproximadamente 25 a aproximadamente 40 (*por ejemplo*, aproximadamente 33) fracciones mediante técnicas conformadas en 3D o moduladas por intensidad simultáneamente.

Cuando la radiación comprende el uso de isótopos radiactivos, el isótopo se puede conjugar a un agente de focalización, tal como un anticuerpo terapéutico, que lleva el radionucleótido al tejido diana. Isótopos radiactivos adecuados incluyen, pero no se limitan a, astato²¹¹, ¹⁴ carbón, ⁵¹ cromo, ³⁶ cloro, ⁵⁷ hierro, ⁵⁸ cobalto, cobre⁶⁷, ¹⁵²Eu, galio⁶⁷, ³hidrógeno, yodo¹²³, yodo¹³¹, indio¹¹¹, ⁵⁹ion, ³²fósforo, renio¹⁸⁶, ⁷⁵selenio, ³⁵azufre, tecnecio^{99m}, y/o itrio⁹⁰.

Composiciones de Nanopartículas

Las composiciones de nanopartículas descritas en esta invención comprenden nanopartículas que comprenden (en diversas realizaciones que consisten esencialmente en) paclitaxel (o docetaxel) y una albúmina (tal como albúmina de suero humano). Nanopartículas de fármacos escasamente solubles en agua (tales como paclitaxel) se han descrito en, por ejemplo, Patente EE. UU. Nos. 5.916.596; 6506405; 6749868, 6537579 y 7820788 y también en Patente EE. UU. Pub. Nos. 2006/0263434 y 2007/0082838; Solicitud de Patente PCT WO08/137148. Aunque la descripción siguiente se centra en composiciones de nanopartículas que comprende paclitaxel, la misma se aplica también a composiciones de nanopartículas que comprenden docetaxel.

En algunas realizaciones, la composición comprende nanopartículas con un diámetro promedio o medio de no más de aproximadamente 1000 nanómetros (nm), tal como no más de aproximadamente 900, 800, 700, 600, 500, 400, 300, 200 y 100 nm. En algunas realizaciones, los diámetros promedio o medio de las nanopartículas no son mayores de aproximadamente 200 nm. En algunas realizaciones, los diámetros promedio o medio de las nanopartículas no son mayores de aproximadamente 150 nm. En algunas realizaciones, los diámetros promedio o medio de las nanopartículas no son mayores de aproximadamente 100 nm. En algunas realizaciones, el diámetro promedio o medio de las nanopartículas es aproximadamente 20 a aproximadamente 400 nm. En algunas realizaciones, el diámetro promedio o medio de las nanopartículas es aproximadamente 40 a aproximadamente 200 nm. En algunas realizaciones, las nanopartículas son filtrables estériles.

En algunas realizaciones, las nanopartículas en la composición tienen un diámetro promedio de no más de aproximadamente 200 nm, incluyendo por ejemplo no mayor de aproximadamente cualquiera de 190, 180, 170, 160, 150, 140, 130, 120, 110, 100, 90, 80, 70, o 60 nm. En algunas realizaciones, al menos aproximadamente 50% (por ejemplo, al menos aproximadamente uno cualquiera de 60%, 70%, 80%, 90%, 95% o 99%) de las nanopartículas en la composición tienen un diámetro no mayor que aproximadamente 200 nm, incluyendo, por ejemplo, no mayor que aproximadamente uno cualquiera de 190, 180, 170, 160, 150, 140, 130, 120, 110, 100, 90, 80, 70 o 60 nm. En algunas realizaciones, al menos aproximadamente 50% (por ejemplo al menos uno cualquiera de 60%, 70%, 80%, 90%, 95%, o 99%) de las nanopartículas en la composición caen dentro del intervalo de aproximadamente 20 a aproximadamente 400 nm, incluyendo por ejemplo aproximadamente 20 a aproximadamente 200 nm, aproximadamente 40 a aproximadamente 200 nm, aproximadamente 30 a aproximadamente 180 nm, y uno cualquiera de aproximadamente 40 a aproximadamente 150, aproximadamente 50 a aproximadamente 120, y aproximadamente 60 a aproximadamente 100 nm.

En algunas realizaciones, la albúmina tiene grupos sulfhidrilo que pueden formar enlaces disulfuro. En algunas realizaciones, al menos aproximadamente 5% (incluyendo, por ejemplo, al menos aproximadamente cualquiera de 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, o 90%) de la albúmina en la porción de nanopartículas de la composición está entrecruzada (por ejemplo, entrecruzada a través de uno o más enlaces disulfuro).

En algunas realizaciones, las nanopartículas comprenden paclitaxel revestido con una albúmina (por ejemplo, albúmina de suero humano). En algunas realizaciones, la composición comprende paclitaxel en forma de nanopartículas y no nanopartículas, donde al menos aproximadamente cualquiera de 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 95%, o 99% de paclitaxel en la composición está en forma de nanopartículas. En algunas realizaciones, paclitaxel en las nanopartículas constituye más de aproximadamente uno cualquiera de 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 95%, o 99% de las nanopartículas en peso. En algunas realizaciones, las nanopartículas tienen una matriz no polimérica. En algunas realizaciones, las nanopartículas comprenden un núcleo de paclitaxel que está sustancialmente libre de materiales poliméricos (tales como matriz polimérica).

En algunas realizaciones, la composición comprende albúmina en porciones de nanopartículas y no nanopartículas de la composición, donde al menos aproximadamente cualquiera de 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 95%, o 99% de la albúmina en la composición está en la porción de no nanopartículas de la composición.

En algunas realizaciones, la relación en peso de albúmina (tal como albúmina de suero humano) y paclitaxel en la composición de nanopartículas es aproximadamente 18:1 o menos, tal como aproximadamente 15:1 o menos, por ejemplo aproximadamente 10:1 o menos. En algunas realizaciones, la relación en peso de albúmina (tal como albúmina de suero humano) y paclitaxel en la composición cae dentro del intervalo de una cualquiera de aproximadamente 1:1 a aproximadamente 18:1, aproximadamente 2:1 a aproximadamente 15:1, aproximadamente 3:1 a aproximadamente 13:1, aproximadamente 4:1 a aproximadamente 12:1, o aproximadamente 5:1 a aproximadamente 10:1. En algunas realizaciones, la relación en peso de albúmina y paclitaxel en la porción de nanopartículas de la composición es de aproximadamente una cualquiera de 1:2, 1:3, 1:4, 1:5, 1:6, 1:7, 1:8, 1:9, 1:10, 1:11, 1:12, 1:13, 1:14, 1:15, o menos. En algunas realizaciones, la relación en peso de la albúmina (tal como albúmina de suero humano) y paclitaxel en la composición es una cualquiera de las siguientes: aproximadamente 1:1 a aproximadamente 18:1, aproximadamente 1:1 a aproximadamente 15:1, aproximadamente 1:1 a aproximadamente

12:1, aproximadamente 1:1 a aproximadamente 10:1, aproximadamente 1:1 a aproximadamente 9:1, aproximadamente 1:1 a aproximadamente 8:1, aproximadamente 1:1 a aproximadamente 7:1, aproximadamente 1:1 a aproximadamente 6:1, aproximadamente 1:1 a aproximadamente 5:1, aproximadamente 1:1 a aproximadamente 4:1, aproximadamente 1:1 a aproximadamente 3:1, aproximadamente 1:1 a aproximadamente 2:1, o aproximadamente 1:1 a aproximadamente 1:1.

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

Las nanopartículas descritas en esta invención pueden estar presentes en una formulación seca (como una composición liofilizada) o suspendidas en un medio biocompatible. Medios biocompatibles adecuados incluyen, pero no están limitados a, agua, medio acuoso tamponado, solución salina, solución salina tamponada, soluciones de aminoácidos opcionalmente tamponadas, soluciones de proteínas opcionalmente tamponadas, soluciones de azúcares opcionalmente tamponadas, soluciones de vitaminas opcionalmente tamponadas, soluciones de polímeros sintéticos opcionalmente tamponadas, emulsiones que contienen lípidos, y semejantes.

En algunas realizaciones, el vehículo farmacéuticamente aceptable comprende albúmina de suero humano. Albúmina de suero humano (ASH) es una proteína globular altamente soluble de Mr. 65K y consta de 585 amino ácidos. La ASH es la proteína más abundante en el plasma y representa el 70-80 % de la presión osmótica coloidal del plasma humano. La secuencia de aminoácidos de la ASH contiene un total de 17 puentes disulfuro, un tiol libre (Cys 34) y un triptófano simple (Trp 214). El uso intravenoso de solución de ASH ha sido indicado para la prevención y el tratamiento del choque hipovolémico (ver, *por ejemplo*, Tullis, JAMA, 237, 355-360, 460-463, (1977)) y Houser y col., Surgery, Gynecology and Obstetrics, 150, 811-816 (1980)) y junto con transfusión de intercambio en el tratamiento de la hiperbilirrubinemia neonatal (ver, *por ejemplo*, Finlayson, Seminars in Thrombosis and Hemostasis, 6, 85-120, (1980)). Se contemplan otras albúminas, tal como albúmina sérica bovina. El uso de tales albúminas no humanas podría ser apropiado, por ejemplo, en el contexto del uso de estas composiciones en mamíferos no humanos, como el veterinario (incluidas mascotas domésticas y el contexto agrícola).

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

La albúmina (tales como albúmina de suero humana) en la composición generalmente sirve como un vehículo para paclitaxel, es decir, la albúmina en la composición hace el paclitaxel más fácilmente suspendible en un medio acuoso o ayuda a mantener la suspensión en comparación con composiciones que no comprenden una albúmina. Esto puede evitar el uso de disolventes (o tensioactivos) tóxicos para solubilizar el paclitaxel, y por lo tanto, puede reducir uno o más efectos secundarios de la administración de paclitaxel en un individuo (tal como un humano). Por lo tanto, en algunas realizaciones, la composición está sustancialmente libre (como libre) de tensioactivos, tales como Cremophor (incluyendo Cremophor EL® (BASF)). En algunas realizaciones, la composición de nanopartículas está sustancialmente libre (tal como libre) de tensioactivos. Una composición está "sustancialmente libre de Cremophor" o "sustancialmente libre de surfactante" si la cantidad de Cremophor o surfactante en la composición no es suficiente para causar uno o más efectos secundarios en un individuo cuando la composición de nanopartículas se administra al individuo. En algunas realizaciones, la composición de nanopartículas contiene menos de aproximadamente uno de 20%, 15%, 10%, 7,5%, 5%, 2,5% o 1% de disolvente o tensioactivo orgánico.

La cantidad de albúmina en la composición descrita en esta invención variará dependiendo de otros componentes en la composición. En algunas realizaciones, la composición comprende una albúmina en una cantidad que es suficiente para estabilizar el paclitaxel en una suspensión acuosa, por ejemplo, en forma de una suspensión coloidal estable (tal como una suspensión estable de nanopartículas). En algunas realizaciones, la albúmina está en una cantidad que reduce la velocidad de sedimentación del paclitaxel en un medio acuoso. Para composiciones que contienen partículas, la cantidad de albúmina también depende del tamaño y la densidad de las nanopartículas de paclitaxel.

El paclitaxel se "estabiliza" en una suspensión acuosa si permanece suspendido en un medio acuoso (como sin precipitación o sedimentación visible) durante un período prolongado de tiempo, como por lo menos durante aproximadamente 0,1, 0,2, 0,25, 0,5, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 24, 36, 48, 60 o 72 horas. La suspensión es generalmente, pero no necesariamente, adecuada para administración a un individuo (tal como un ser humano). La estabilidad de la suspensión se evalúa generalmente (pero no necesariamente) a una temperatura de almacenamiento

(tal como temperatura ambiente (tal como 20-25°C) o condiciones refrigeradas (tal como 4°C)). Por ejemplo, una suspensión es estable a una temperatura de almacenamiento si no presenta floculación o aglomeración de partículas visible a simple vista o cuando se observa en el microscopio óptico con un aumento de 1000 veces, a aproximadamente quince minutos después de la preparación de la suspensión. La estabilidad también se puede evaluar en condiciones de ensayo acelerado, tal como a una temperatura que es mayor de aproximadamente 40°C.

En algunas realizaciones, la albúmina está presente en una cantidad que es suficiente para estabilizar el paclitaxel en una suspensión acuosa a una cierta concentración. Por ejemplo, la concentración de paclitaxel en la composición de nanopartículas es aproximadamente 0,1 a aproximadamente 100 mg/ml, que incluye, por ejemplo, cualquiera de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 50 mg/ml, aproximadamente 0,1 a aproximadamente 20 mg/ml, aproximadamente 1 a aproximadamente 10 mg/ml, aproximadamente 2 mg/ml a aproximadamente 8 mg/ml, aproximadamente 4 a aproximadamente 6 mg/ml, o aproximadamente 5 mg/ml. En algunas realizaciones, la concentración de paclitaxel es al menos aproximadamente cualquiera de 1,3 mg/ml, 1,5 mg/ml, 2 mg/ml, 3 mg/ml, 4 mg/ml, 5 mg/ml, 6 mg/ml, 7 mg/ml, 8 mg/ml, 9 mg/ml, 10 mg/ml, 15 mg/ml, 20 mg/ml, 25 mg/ml, 30 mg/ml, 40 mg/ml, o 50 mg/ml. En algunas realizaciones, la albúmina está presente en una cantidad que evita el uso de tensioactivos (como Cremophor), de modo que la composición está libre o sustancialmente libre de tensioactivo (como Cremophor).

En algunas realizaciones, la composición, en forma líquida, comprende de aproximadamente 0,1% a aproximadamente 50% (w/v) (por ejemplo, aproximadamente 0,5% (w/v), aproximadamente 5% (w/v), aproximadamente 10% (w/v), aproximadamente 15% (w/v), aproximadamente 20% (w/v), aproximadamente 30% (w/v), aproximadamente 40% (w/v), o aproximadamente 50% (w/v)) de albúmina. En algunas realizaciones, la composición, en forma líquida, comprende de aproximadamente 0,5% a aproximadamente 5% (w/v) de albúmina.

En algunas realizaciones, la relación en peso de albúmina, *p.ej.*, albúmina, a paclitaxel en la composición de nanopartículas es tal que una cantidad suficiente de paclitaxel se une a, o es transportada por, la célula. Mientras que la relación en peso de albúmina a paclitaxel tendrá que ser optimizada para diferentes combinaciones de albúmina y paclitaxel, generalmente la relación en peso de albúmina, *p.ej.*, albúmina, a paclitaxel (w/w) es aproximadamente 0,01:1 a aproximadamente 100:1, aproximadamente 0,02:1 a aproximadamente 50:1, aproximadamente 0,05:1 a aproximadamente 20:1, aproximadamente 0,1:1 a aproximadamente 20:1, aproximadamente 1:1 a aproximadamente 18:1, aproximadamente 2:1 a aproximadamente 15:1, aproximadamente 3:1 a aproximadamente 12:1, aproximadamente 4:1 a aproximadamente 10:1, aproximadamente 5:1 a aproximadamente 9:1, o aproximadamente 9:1. En algunas realizaciones, la albúmina en relación al peso de paclitaxel es de aproximadamente cualquiera de 18:1 o menos, 15:1 o menos, 14:1 o menos, 13:1 o menos, 12:1 o menos, 11:1 o menos, 10:1 o menos, 9:1 o menos, 8:1 o menos, 7:1 o menos, 6:1 o menos, 5:1 o menos, 4:1 o menos, y 3:1 o menos. En algunas realizaciones, la relación en peso de la albúmina (tal como albúmina de suero humano) y paclitaxel en la composición es una cualquiera de las siguientes: aproximadamente 1:1 a aproximadamente 18:1, aproximadamente 1:1 a aproximadamente 15:1, aproximadamente 1:1 a aproximadamente 12:1, aproximadamente 1:1 a aproximadamente 10:1, aproximadamente 1:1 a aproximadamente 9:1, aproximadamente 1:1 a aproximadamente 8:1, aproximadamente 1:1 a aproximadamente 7:1, aproximadamente 1:1 a aproximadamente 6:1, aproximadamente 1:1 a aproximadamente 5:1, aproximadamente 1:1 a aproximadamente 4:1, aproximadamente 1:1 a aproximadamente 3:1, aproximadamente 1:1 a aproximadamente 2:1, o aproximadamente 1:1 a aproximadamente 1:1.

En algunas realizaciones, la albúmina permite que la composición se administre a un individuo (tal como un ser humano) sin efectos secundarios significativos. En algunas realizaciones, la albúmina (tal como albúmina de suero humano) está en una cantidad que es efectiva para reducir uno o más efectos secundarios de la administración de paclitaxel a un humano. El término "reducir uno o más efectos secundarios de la administración de paclitaxel" se refiere a la reducción, alivio, eliminación o evitación de uno o más efectos indeseables causados por el paclitaxel, así como los efectos secundarios causados por los vehículos de entrega (tales como solventes que producen paclitaxel adecuado para inyección) utilizado para administrar paclitaxel. En algunas realizaciones, el uno o más efectos secundarios son efectos secundarios adversos (EA). En algunas realizaciones, el uno o más efectos secundarios son efectos colaterales adversos (EAG). Dichos efectos secundarios incluyen, por ejemplo, mielosupresión, neurotoxicidad, hipersensibilidad, inflamación, irritación venosa, flebitis, dolor, irritación de la piel, neuropatía periférica, fiebre neutropénica, reacción anafiláctica, trombosis venosa, extravasación, y combinaciones de los mismos. Sin embargo, estos efectos secundarios son meramente ejemplares y otros efectos secundarios o una combinación de efectos secundarios asociados con el paclitaxel se pueden reducir.

En algunas realizaciones, las composiciones de nanopartículas comprenden nanopartículas que comprenden un taxano (tal como paclitaxel) y una albúmina (tales como albúmina humana o albúmina de suero humano), donde las nanopartículas tienen un diámetro promedio de no más de aproximadamente 200 nm. En algunas realizaciones, las composiciones de nanopartículas descritas en esta invención comprenden nanopartículas que comprenden un taxano (tal como paclitaxel) y una albúmina (tales como albúmina humana o albúmina de suero humano), donde las nanopartículas tienen un diámetro promedio de no más de aproximadamente 150 nm. En algunas realizaciones, las composiciones de nanopartículas comprenden nanopartículas que comprenden un taxano (tal como paclitaxel) y una

paclitaxel) estabilizado por una albúmina (tal como albúmina humana o albúmina de suero humano), donde las nanopartículas tienen un diámetro promedio de no más de aproximadamente 150 nm. En algunas realizaciones, las composiciones de nanopartículas comprenden nanopartículas que comprenden un taxano (tal como paclitaxel) estabilizado por una albúmina (tal como albúmina humana o albúmina de suero humano), donde las nanopartículas

tienen un diámetro promedio de aproximadamente 130 nm. En algunas realizaciones, las composiciones de nanopartículas comprenden nanopartículas que comprenden paclitaxel estabilizado por albúmina humana (tal como albúmina de suero humano), donde las nanopartículas tienen un diámetro promedio de aproximadamente 130 nm.

En algunas realizaciones, las composiciones de nanopartículas comprenden nanopartículas que comprenden un taxano (tal como paclitaxel) estabilizado por una albúmina (tal como albúmina humana o albúmina de suero humano), donde la relación en peso de la albúmina y el taxano en la composición no es mayor que aproximadamente 9:1 (tal como aproximadamente 9:1). En algunas realizaciones, las composiciones de nanopartículas comprenden nanopartículas que comprenden un taxano (tal como paclitaxel) estabilizado por una albúmina (tal como albúmina humana o albúmina de suero humano), donde las nanopartículas tienen un diámetro promedio no mayor de aproximadamente 200 nm, donde la relación en peso de la albúmina y el taxano en la composición no es mayor que aproximadamente 9:1 (tal como aproximadamente 9:1). En algunas realizaciones, las composiciones de nanopartículas comprenden nanopartículas que comprenden un taxano (tal como paclitaxel) estabilizado por una albúmina (tal como albúmina humana o albúmina de suero humano), donde las nanopartículas tienen un diámetro promedio no mayor de aproximadamente 150 nm, donde la relación en peso de la albúmina y el taxano en la composición no es mayor que aproximadamente 9:1 (tal como aproximadamente 9:1). En algunas realizaciones, las composiciones de nanopartículas comprenden nanopartículas que comprenden un taxano (tal como paclitaxel) estabilizado por una albúmina (tal como albúmina humana o albúmina de suero humano), donde las nanopartículas tienen un diámetro promedio de aproximadamente 150 nm, donde la relación en peso de la albúmina y el taxano en la composición no es mayor que aproximadamente 9:1 (tal como aproximadamente 9:1). En algunas realizaciones, las composiciones de nanopartículas comprenden nanopartículas que comprenden paclitaxel estabilizado por una albúmina humana (tal como albúmina de suero humano), donde las nanopartículas tienen un diámetro promedio de aproximadamente 130 nm, donde la relación en peso de la albúmina y el taxano en la composición es aproximadamente 9:1.

En algunas realizaciones, la composición de nanopartículas comprende Abraxane® (*Nab*-paclitaxel). En algunas realizaciones, la composición de nanopartículas es Abraxane® (*Nab*-paclitaxel). Abraxane® es una formulación de paclitaxel estabilizada por albúmina humana USP, que se puede dispersar en solución fisiológica directamente inyectable. Cuando se dispersa en un medio acuoso adecuado, como una inyección de cloruro de sodio al 0,9% o una inyección de dextrosa al 5%, Abraxane® forma una suspensión coloidal estable de paclitaxel. La relación en peso de albúmina humana y paclitaxel en la composición es aproximadamente 9:1. El tamaño medio de partícula de las nanopartículas en la suspensión coloidal es de aproximadamente 130 nanómetros. Dado que la ASH es libremente soluble en agua, Abraxane® puede reconstituirse en un amplio intervalo de concentraciones que van desde diluido (0,1 mg/ml de paclitaxel) hasta concentrado (20 mg/ml de paclitaxel), que incluye, por ejemplo, aproximadamente 2 mg/ml a aproximadamente 8 mg/ml, aproximadamente 5 mg/ml.

Los procedimientos para hacer composiciones de nanopartículas son conocidos en la técnica. Por ejemplo, las nanopartículas que contienen paclitaxel y albúmina (como albúmina de suero humano) se pueden preparar en condiciones de altas fuerzas de cizallamiento (*por ejemplo*, sonicación, homogeneización a alta presión o similares). Estos procedimientos son descritos en, *por ejemplo*, Pat. EE. UU. Nos. 5,916,596; 6,506,405; 6,749,868, 6,537,579, y 7,820,788 y también en Pat. EE. UU. Pub. No. 2007/0082838, 2006/0263434 and Solicitud PCT WO08/137148.

Brevemente, el paclitaxel se disuelve en un disolvente orgánico, y la solución se puede agregar a una solución de albúmina. La mezcla se somete a homogeneización a alta presión. El disolvente orgánico se puede eliminar a continuación mediante evaporación. La dispersión obtenida puede liofilizarse adicionalmente. Disolventes orgánicos adecuados incluyen, *por ejemplo*, cetonas, ésteres, éteres, disolventes clorados y otros disolventes conocidos en la técnica. *Por ejemplo*, el disolvente orgánico puede ser cloruro de metileno o cloroformo/etanol (*por ejemplo*, con una relación de 1:9, 1: 8, 1:7, 1:6, 1:5, 1:4, 1:3, 1:2, 1:1, 2:1, 3:1, 4:1, 5:1, 6:1, 7:1, 8:1 o 9:1).

Otros Componentes en las Composiciones de Nanopartículas

Las nanopartículas descritas en esta invención pueden estar presentes en una composición que incluye otros agentes, excipientes, o estabilizadores. *Por ejemplo*, para aumentar la estabilidad aumentando el potencial zeta negativo de las nanopartículas, se pueden añadir ciertos componentes cargados negativamente. Dichos componentes cargados negativamente incluyen, entre otros, sales biliares de ácidos biliares que consisten en ácido glicocólico, ácido cólico, ácido quenodesoxicólico, ácido taurocólico, ácido glicoquenodesoxicólico, ácido tauroquenodesoxicólico, ácido litocólico, ácido ursodesoxicólico, ácido deshidrocolico y otros; fosfolípidos incluyendo lecitina (yema de huevo) fosfolípidos basados que incluyen las siguientes fosfatidilcolinas: palmitoiloileoilfosfatidilcolina, palmitoilinoileoilfosfatidilcolina, estearoilinoileoilfosfatidilcolina, estearoiloileoilfosfatidilcolina,

estearoilaraquidilfosfatidilcolina, y dipalmitoilfosfatidilcolina. Otros fosfolípidos que incluyen L- α -dimiristoilfosfatidilcolina (DMPC), dioleoilfosfatidilcolina (DOPC), diestearoilfosfatidilcolina (DSPC), fosfatidilcolina de soja hidrogenada (HSPC), y otros compuestos relacionados. Tensioactivos o emulsionantes cargados negativamente también son adecuados como aditivos, *p.ej.*, sulfato sódico de colesterilo y similares.

En algunas realizaciones, la composición es adecuada para administración a un humano. En algunas realizaciones, la composición es adecuada para administración a un mamífero tal como, en el contexto veterinario, mascotas domésticas y animales agrícolas. Existe una amplia variedad de formulaciones adecuadas de composición de nanopartículas. (*ver, por ejemplo*, Pat. EE. UU. Nos. 5,916,596 y 6,096,331). Las siguientes formulaciones y procedimientos son meramente ejemplares y no son limitantes de manera alguna. Formulaciones adecuadas para la administración por vía oral pueden consistir en (a) soluciones líquidas, como una cantidad efectiva del compuesto disuelto en diluyentes, como agua, solución salina o jugo de naranja, (b) cápsulas, bolsitas o comprimidos, cada una de las cuales contiene una cantidad predeterminada del ingrediente activo, como sólidos o gránulos, (c) suspensiones en un líquido apropiado, y (d) emulsiones adecuadas. Las formas en comprimidos incluyen uno o más de lactosa, manitol, almidón de maíz, almidón de patata, celulosa microcristalina, goma arábica, gelatina, dióxido de silicio coloidal, croscarmelosa de sodio, talco, estearato de magnesio, ácido esteárico, y otros excipientes, colorantes, diluyentes, agentes tamponadores, agentes humectantes, conservantes, agentes saporíferos, y excipientes farmacológicamente compatibles. Formas de pastillas para chupar pueden comprender el ingrediente activo en un sabor, habitualmente sacarosa y goma arábica o tragacanto, así como pastillas que comprenden el ingrediente activo en una base inerte, tal como gelatina y glicerina, o sacarosa y goma arábica, emulsiones, geles y semejantes que contienen, además del ingrediente activo, dichos excipientes como se conocen en la técnica.

Ejemplos de vehículos, excipientes y diluyentes adecuados incluyen, entre otros, lactosa, dextrosa, sacarosa, sorbitol, manitol, almidones, goma arábica, fosfato de calcio, alginatos, tragacanto, gelatina, silicato de calcio, celulosa microcristalina, polivinilpirrolidona, celulosa, agua, solución salina, jarabe, metilcelulosa, metil y propilhidroxibenzoatos, talco, estearato de magnesio y aceite mineral. Las formulaciones pueden incluir adicionalmente agentes lubricantes, agentes humectantes, agentes emulsionantes y de suspensión, agentes conservantes, agentes edulcorantes o agentes aromatizantes.

Las formulaciones adecuadas para la administración parenteral incluyen soluciones de inyección estériles isotónicas acuosas y no acuosas, que pueden contener antioxidantes, tampones, bacteriostatos y solutos que hacen que la formulación sea compatible con la sangre del receptor previsto, y estériles acuosas y no acuosas. suspensiones que pueden incluir agentes de suspensión, solubilizantes, agentes espesantes, estabilizadores y conservantes. Las formulaciones pueden presentarse en recipientes sellados de dosis unitaria o multidosis, tales como ampollas y viales, y pueden almacenarse en una condición liofilizada (secada por congelación) que requiere solamente la adición del excipiente líquido estéril, por ejemplo, agua, para inyecciones, inmediatamente antes del uso. Pueden prepararse soluciones y suspensiones de inyección extemporáneas a partir de polvos, gránulos y comprimidos estériles del tipo descrito anteriormente. Se prefieren las formulaciones inyectables.

En algunas realizaciones, la composición se formula para que tenga un intervalo de pH de aproximadamente 4,5 a aproximadamente 9,0, lo que incluye, por ejemplo, intervalos de pH de cualquiera de aproximadamente 5,0 a aproximadamente 8,0, aproximadamente 6,5 a aproximadamente 7,5, y aproximadamente 6,5 a aproximadamente 7,0. En algunas realizaciones, el pH de la composición se formula hasta no menos de aproximadamente 6, lo que incluye, por ejemplo, no menos de aproximadamente cualquiera de 6,5, 7, u 8 (tal como aproximadamente 8). La composición también se puede hacer que sea isotónica con la sangre mediante la adición de un modificador de la tonicidad adecuado, tal como glicerol.

Kits, medicamentos y Composiciones

La invención también proporciona kits, medicamentos, composiciones y formas de dosificación unitaria para usos proporcionados en esta invención.

Kits de la invención incluyen uno o más recipientes que comprenden composiciones de nanopartículas que contienen paclitaxel (o formas de dosificación unitaria y/o artículos de fabricación) y/o el agente a base de platino, y en algunas realizaciones, comprenden además instrucciones adicionales para su uso según cualquiera de los procedimientos descritos en esta invención. El kit puede comprender además una descripción de selección de un individuo adecuado o tratamiento. Instrucciones suministradas en los kits de la invención son típicamente instrucciones escritas sobre una etiqueta o prospecto (*p.ej.*, una hoja de papel incluida en el kit), pero también son aceptables instrucciones leíbles por máquina (*p.ej.*, instrucciones contenidas en un disco de almacenamiento magnético u óptico).

Por ejemplo, en algunas realizaciones, el kit comprende a) una composición que comprende nanopartículas que comprenden paclitaxel y una albúmina (tales como albúmina de suero humano), b) una cantidad efectiva del agente a base de platino, y c) instrucciones para administrar la composición de nanopartículas y el agente a base de platino

para el tratamiento de CPNM. Las nanopartículas y el agente a base de platino pueden estar presentes en recipientes separados o en un único contenedor. Por ejemplo, el kit puede comprender una composición distinta o dos o más composiciones donde una composición comprende nanopartículas y una composición comprende el agente a base de platino.

Los kits de la invención están en un embalaje adecuado. Embalajes adecuados incluyen, pero no se limitan a, viales, botellas, jarras, embalaje flexible (*p.ej.*, bolsas de mylar plástico), y similares. Los kits pueden proporcionar opcionalmente componentes adicionales tales como tampones e información interpretativa. La presente solicitud por lo tanto también proporciona artículos de fabricación, que incluyen viales (tales como viales sellados), botellas, jarras, embalajes flexibles, y similares.

Las instrucciones relativas al uso de las composiciones de nanopartículas de paclitaxel y agente a base de platino (*p.ej.*, carboplatino) generalmente incluyen información en cuanto a la dosificación, programación de dosificación, y vía de administración para el tratamiento pretendido. En algunas realizaciones, las instrucciones indican que se debe administrar una dosis entre aproximadamente 50 y aproximadamente 125 mg/m² de composición de nanopartículas de paclitaxel y la dosis entre aproximadamente AUC = 2 y aproximadamente AUC = 6 de agente a base de platino (*por ejemplo*, carboplatino). En algunas realizaciones, las instrucciones indican que para el tratamiento previsto debe usarse una dosis entre aproximadamente 50 y aproximadamente 125 mg/m² de composición de nanopartículas de paclitaxel administrada semanalmente y una dosis entre aproximadamente AUC = 2 y aproximadamente AUC = 6 de agente a base de platino (*por ejemplo*, carboplatino) administrada una vez cada tres semanas. En algunas realizaciones, las instrucciones indican que para el tratamiento previsto debe usarse una dosis de aproximadamente 100 mg/m² de composición de nanopartículas de paclitaxel administrada semanalmente y una dosis de aproximadamente AUC = 6 de agente a base de platino (*por ejemplo*, carboplatino) administrada una vez cada tres semanas. En algunas realizaciones, las instrucciones indican que para el tratamiento previsto debe usarse una dosis de aproximadamente 75 mg/m² de composición de nanopartículas de paclitaxel administrada semanalmente y una dosis de aproximadamente AUC = 4,5 de agente a base de platino (*por ejemplo*, carboplatino) administrada una vez cada tres semanas. En algunas realizaciones, las instrucciones indican que para el tratamiento previsto debe usarse una dosis de aproximadamente 50 mg/m² de composición de nanopartículas de paclitaxel administrada semanalmente y una dosis de aproximadamente AUC = 3 de agente a base de platino (*por ejemplo*, carboplatino) administrada una vez cada tres semanas. En algunas realizaciones, las instrucciones indican una dosis de entre aproximadamente 20 mg/m² a aproximadamente 60 mg/m² (*por ejemplo*, 40 mg/m²) de composición de nanopartículas de paclitaxel administrada semanalmente, una dosis entre aproximadamente AUC = 2 a AUC = 6 (*por ejemplo*, AUC = 2) de agente a base de platino (*por ejemplo*, carboplatino) administrado semanalmente, y una dosis de entre aproximadamente 25 a aproximadamente 40 (*por ejemplo*, aproximadamente 33) fracciones de radiación torácica mediante técnicas conformadas en 3D o moduladas por intensidad simultáneamente. En algunas realizaciones, las instrucciones indican que la composición de nanopartículas de paclitaxel y/o el agente a base de platino (*p.ej.*, carboplatino) se administran por vía intravenosa. En algunas realizaciones, las instrucciones indican que la composición de nanopartículas de paclitaxel y/o el agente a base de platino (*p.ej.*, carboplatino) se administran por vía intravenosa. En algunas realizaciones, las instrucciones indican que el agente a base de platino es carboplatino.

En algunas realizaciones, el kit proporciona una etiqueta que denota (*es decir*, que indica) que la composición de nanopartículas de paclitaxel y el agente a base de platino están indicados para el tratamiento de individuos que tienen diabetes y opcionalmente una o más características de (i) que tiene cuatro o más sitios metastásicos, y/o (ii) que tiene por lo menos aproximadamente 70 años de edad. En algunas realizaciones, la etiqueta además denota que la composición de nanopartículas de paclitaxel y el agente a base de platino son indicados para tratar CPNM seleccionado de entre el grupo que consiste en (i) carcinoma celular escamoso, (ii) niveles diferenciales de caveolin-1 (CAV1), (iii) niveles diferenciales de SPARC, (iv) niveles diferenciales de marcadores de hipoxia, (v) niveles diferenciales de acidez tumoral, (vi) niveles diferenciales de gp60, (vii) niveles diferenciales de timidilato sintasa (TS), (viii) niveles diferenciales de proteína asociada a quinasa de fase S (Skp2), (ix) pérdida diferencial de heterocigosidad (PDH) de polimorfismo de nucleótido simple (PNS), (x) mutaciones diferenciales de Kras, (xi) metilación diferencial de región promotora de genes relacionados con tumor, y (xii) captación diferencial de albúmina.

Los contenedores pueden ser dosis unitarias, paquetes a granel (*por ejemplo*, paquetes multidosis) o dosis subunitarias. Por ejemplo, se pueden proporcionar kits que contengan dosis suficientes de paclitaxel como se describe en esta invención para proporcionar un tratamiento efectivo de un individuo durante un período prolongado, como cualquiera de una semana, 8 días, 9 días, 10 días, 11 días, 12 días, 13 días, 2 semanas, 3 semanas, 4 semanas, 6 semanas, 8 semanas, 3 meses, 4 meses, 5 meses, 7 meses, 8 meses, 9 meses o más.

Los kits también pueden incluir múltiples dosis unitarias de paclitaxel y composiciones farmacéuticas e instrucciones de uso y se envasan en cantidades suficientes para el almacenamiento y uso en farmacias, por ejemplo, farmacias de hospital y farmacias que ofrecen formulaciones magistrales.

También se proporcionan medicamentos, composiciones y formas de dosificación unitarias útiles para el uso proporcionado en esta invención. En algunas realizaciones, se proporciona un medicamento (o composición o una forma de dosificación unitaria) para uso en un procedimiento de tratamiento de CPNM en conjunción con el agente a base de platino, que comprende nanopartículas que comprenden paclitaxel y una albúmina (tales como albúmina de suero humano). En algunas realizaciones, se proporciona un medicamento (o composición o una forma de dosificación unitaria) para uso en un procedimiento de tratamiento de CPNM, que comprende nanopartículas que comprenden paclitaxel y una albúmina (tales como albúmina de suero humano) y el agente a base de platino.

Realizaciones Adicionales Ejemplares

La presente solicitud en algunas realizaciones proporciona una composición para uso en un procedimiento de tratamiento de CPNM en un individuo, donde el procedimiento comprende administrar al individuo (a) una cantidad efectiva de la composición que comprende nanopartículas que comprenden paclitaxel y una albúmina; y (b) una cantidad efectiva de un agente a base de platino; donde el tratamiento se basa en un individuo que es diabético y que tiene opcionalmente una o más características de (i) tiene cuatro o más sitios metastásicos, y/o (ii) tiene al menos aproximadamente 70 años de edad.

Para los usos de la invención, el tratamiento se basa en el individuo que tiene diabetes.

En algunas realizaciones según (o como se aplica a) cualquiera de las realizaciones anteriores, el tratamiento se basa en un individuo que tienen además cuatro o más sitios metastásicos.

En algunas realizaciones según (o como se aplica a) cualquiera de las realizaciones anteriores, el tratamiento se basa en el individuo que tienen al menos aproximadamente 70 años de edad.

En algunas realizaciones según (o como se aplica a) cualquiera de cualquiera de las realizaciones anteriores, el procedimiento comprende la selección del individuo para el tratamiento a base de los que tienen diabetes individuales y opcionalmente una o más características de tener cuatro o más metastásicos sitios, y estar en menos aproximadamente 70 años de edad.

Para los usos de la invención, el procedimiento puede comprender seleccionar al individuo para el tratamiento basado en el individuo que tiene diabetes.

En algunas realizaciones según (o como se aplica a) cualquiera de las realizaciones anteriores, el procedimiento comprende seleccionar al individuo para tratamiento basado en el individuo que tiene además cuatro o más sitios metastásicos.

En algunas realizaciones según (o como se aplica a) cualquiera de las realizaciones anteriores, el procedimiento comprende seleccionar al individuo para tratamiento basado en el individuo que tiene además al menos aproximadamente 70 años de edad.

En algunas realizaciones según (o como se aplica a) cualquiera de las realizaciones anteriores, el tratamiento se basa en el individuo que tienen carcinoma de células escamosas.

En algunas realizaciones según (o como se aplica a) cualquiera de cualquiera de las realizaciones anteriores, la dosis de paclitaxel en la composición que comprende nanopartículas que comprenden paclitaxel y albúmina es de entre aproximadamente 50 mg/m² y aproximadamente de 125 mg/m².

En algunas realizaciones según (o como se aplica a) cualquiera de las realizaciones anteriores, la composición que comprende nanopartículas que comprenden paclitaxel y albúmina es administrada semanalmente.

En algunas realizaciones según (o como se aplica a) cualquiera de cualquiera de las realizaciones anteriores, la cantidad efectiva del agente a base de platino está entre aproximadamente AUC=2 y aproximadamente AUC=6.

En algunas realizaciones según (o como se aplica a) cualquiera de las realizaciones anteriores, el agente a base de platino es administrado una vez cada tres semanas.

En algunas realizaciones según (o como se aplica a) cualquiera de las realizaciones anteriores, la dosis de paclitaxel en la composición comprende nanopartículas que comprenden paclitaxel y albúmina es 100 mg/m² administrada semanalmente y la cantidad efectiva del agente a base de platino es AUC=6 administrada una vez cada tres semanas.

En algunas realizaciones según (o como se aplica a) cualquiera de las realizaciones anteriores, el paclitaxel en las nanopartículas agente es revestido con albúmina.

En algunas realizaciones según (o como se aplica a) cualquiera de cualquiera de las realizaciones anteriores, las nanopartículas en la composición tienen un diámetro promedio de no más de aproximadamente 200 nm.

- 5 En algunas realizaciones según (o como se aplica a) cualquiera de cualquiera de las realizaciones anteriores, el CPNM es CPNM en Etapa IIIB o CPNM en Etapa IV.

10 En algunas realizaciones según (o como se aplica a) cualquiera de las realizaciones anteriores, la composición que comprende nanopartículas que comprenden paclitaxel y albúmina y el agente a base de platino es administrada parenteralmente.

15 En algunas realizaciones según (o como se aplica a) cualquiera de las realizaciones anteriores, la composición que comprende nanopartículas que comprenden paclitaxel y albúmina y el agente a base de platino es administrada intravenosamente.

En algunas realizaciones según (o como se aplica a) cualquiera de las realizaciones anteriores, el agente a base de platino es carboplatino.

20 En algunas realizaciones según (o como se aplica a) cualquiera de las realizaciones anteriores, el individuo es humano.

EJEMPLOS

25 **Ejemplo 1. Un Ensayo Aleatorizado, de Fase III de *Nab*-paclitaxel y carboplatino® Comparado con Taxol® y carboplatino® como Terapia de Primera Línea en Pacientes con Cancer Pulmonar de No Microcítico (CPNM) Avanzado**

El estudio clínico comparó respuesta a la enfermedad (siguiendo las directrices RECIST) de *Nab*- paclitaxel y carboplatino (AUC=6) vs. Taxol® y carboplatino (AUC=6) como terapia de primera línea en pacientes con CPNM avanzado. El estudio clínico también comparó la frecuencia de los grados de toxicidades utilizando CTCAE; supervivencia libre de progresión (SLP); supervivencia del paciente; duración de la respuesta en los pacientes que respondieron; parámetros farmacocinéticos evaluados; y proteína secretada evaluado ácida y rica en cisteína (SPARC) y otros biomarcadores moleculares en el tejido tumoral y sangre periférica y determinar su posible correlación con resultados de eficacia.

35 ***Diseño del Tratamiento***

Este fue un estudio multicéntrico, controlado, aleatorizado, de Fase III diseñado para evaluar la seguridad/tolerabilidad y efecto antitumoral de la terapia de combinación con *Nab*-paclitaxel/carboplatino administrados por vía intravenosa comparada con la terapia de combinación con Taxol/carboplatino como terapia de primera línea en pacientes con CPNM. Los pacientes fueron asignados aleatoriamente a uno de dos grupos de tratamiento.

Las evaluaciones iniciales se realizaron en todos los pacientes para determinar la elegibilidad para el estudio. Estas evaluaciones se realizaron dentro de los 28 días de la aleatorización

45 Las siguientes evaluaciones clínicas se llevaron a cabo al inicio del estudio, incluyendo: a) historia médica (incluyendo información específica respecto a cualquier tratamiento previo y anormalidad cardíaca); b) prueba de embarazo de suero β -hCG (solo para mujeres con potencial de embarazo) se llevaron a cabo para determinar la elegibilidad del paciente dentro de las 72 horas de la primera administración del fármaco del estudio; c) ECG de 12 derivaciones; d) recogida de muestras de sangre para la evaluación de los biomarcadores moleculares; e) TC de pecho, hígado, y abdomen y cualesquiera otros estudios necesarios para imágenes de tumores; f) un scan óseo de medicina nuclear se realizó al inicio para cualquier paciente con síntomas clínicos de posibles metástasis óseas; g) TC de la cabeza o IRM del cerebro (si de existir sintomatología de metástasis cerebral); h) altura, peso, y cálculo de ASC (Área Superficial del Cuerpo); i) examen físico y escala de estado de desempeño de ECOG (Zubrod) ; j) evaluación de medicación concomitante (sólo medicamentos tomados dentro de los 30 días antes de registrar la visita inicial); k) evaluación de neuropatía periférica (médico y evaluaciones del paciente); l) signos vitales; m) hemograma completo, diferencial y recuento de plaquetas; y n) panel de química clínica (mínimamente incluyendo transaminasas séricas, bilirrubina, fosfatasas alcalinas, glucosa, BUN (Nitrógeno Uréico en Sangre) y creatinina). El mismo modo de formación de imágenes se usó al inicio del estudio y durante todo el estudio. La preparación de la imagen TC siguió las especificaciones indicadas en las directrices RECIST.

60 *Evaluaciones de la Fase de Tratamiento* - Los pacientes regresaron dentro de los 7 días de la asignación al azar para comenzar el Ciclo 1 de la dosificación del fármaco del estudio. Visitas en las que no se llevaron a cabo evaluaciones de la respuesta se produjo dentro de ± 2 días de la fecha de la visita prevista. Evaluaciones de la respuesta se

realizaron cada 6 semanas, en cualquier momento durante la 6a semana. Si se saltó una dosis debido a toxicidad durante un ciclo, esa dosis no era hecha y debía ser registrada como una dosis perdida.

Las siguientes evaluaciones se realizaron antes de la dosificación o en el Día 1 de cada ciclo, incluyendo: a) examen físico (en el día 1 de cada ciclo o dentro de 1 semana antes del Día 1 de cada ciclo) y escala estado de rendimiento ECOG; b) recogida de muestras de sangre para evaluación de biomarcadores moleculares (Día 1 de los ciclos 3, 5, 7, etc.); c) peso; d) evaluación de medicación concomitante; e) evaluación de neuropatía periférica (el día 1 de cada ciclo o dentro de 1 semana antes del Día 1 de cada ciclo); f) signos vitales; g) evaluación de eventos adversos (cada dosis); h) hemograma completo, diferencial y recuento de plaquetas; y i) panel de química clínica (mínimamente incluyendo transaminasas séricas, bilirrubina, fosfatasas alcalinas, glucosa, BUN y creatinina).

Las siguientes evaluaciones se realizaron semanalmente (días 8 y 15) durante cada ciclo, incluyendo: a) evaluación de medicación concomitante; b) evaluación de eventos adversos; y c) hemograma completo, diferencial y recuento de plaquetas. Tomografías computarizadas de tórax, hígado y abdomen y otros estudios requeridos para estudio por imágenes del tumor se realizaron cada 6 semanas durante el tratamiento.

Evaluaciones de Fin de Estudio- Una evaluación del final del estudio se llevó a cabo cuando el tratamiento se completó por cualquier causa. Evaluaciones de laboratorio y clínicas se llevaron a cabo para evaluar los eventos adversos cuando se terminó el tiempo de tratamiento. Los pacientes que no habían desarrollado enfermedad progresiva antes de salir del tratamiento tenían estudios de imágenes tumorales realizados cada 6 semanas hasta que se documentó la progresión del tumor.

Las evaluaciones de fin de tratamiento incluyen lo siguiente: a) examen físico y escala de estado de desempeño de ECOG; b) TC de pecho, hígado, y el abdomen y cualesquiera otros estudios necesarios para estudio por imágenes de tumores (sólo si se requiere por el programa definido de formación de imágenes para estudio); c) peso; d) evaluación de medicación concomitante; e) evaluación de neuropatía periférica; f) signos vitales; g) evaluación de eventos adversos; h) hemograma completo, diferencial y recuento de plaquetas; e i) panel de química clínica (mínimamente incluyendo transaminasas séricas, bilirrubina, fosfatasas alcalinas, glucosa, BUN, creatinina).

Evaluaciones de Seguimiento de Eventos Adversos (EA)- Fue registrado cualquier EA o evento adverso grave (EAG) cuya aparición se produjo entre la primera dosis del fármaco en estudio hasta 30 días después del último fármaco del estudio o FDE (fin del estudio) (lo que sucedió por último). El seguimiento de EA se llevó a cabo de la siguiente manera: a) EA no serios, aparte de neuropatía, se siguieron durante 30 días después de la última dosis del fármaco del estudio del paciente; b) la neuropatía fue seguida hasta que se produjo una mejora en el Grado 1, al menos 3 meses habían transcurrido sin mejoría o empeoramiento, o el paciente inició cualquier otra terapia contra el cáncer durante el seguimiento; y c) todos los EAG (independientemente de la relación con el fármaco del estudio) fueron seguidos hasta resolución.

Las evaluaciones de seguimiento incluyeron estudios necesarios para documentar la resolución o la persistencia de cualquier EA no resuelto e incluyeron, por ejemplo: a) examen físico y escala de estado de desempeño de ECOG; b) TC de tórax, hígado y abdomen y cualquier otro estudio requerido para la obtención de imágenes tumorales; c) peso; d) evaluación de medicación concomitante; e) evaluación de neuropatía periférica; f) signos vitales; g) evaluación de evento EA; y h) hemograma completo, diferencial, recuento de plaquetas y panel de química clínica.

Seguimiento de Post-Estudio para Supervivencia del Paciente-El estado del paciente continuó siendo evaluado post-estudio por teléfono mensualmente durante 6 meses, y después cada 3 meses, a partir de entonces durante 12 meses (total de 18 meses seguimiento), para obtener los datos de supervivencia post-estudio.

Retirada-Pacientes eran retirados de este estudio si cualquiera de las siguientes situaciones ocurriese: a) enfermedad progresiva; b) desarrollo de toxicidad que era inaceptable en la opinión del investigador; c) paciente se negó a continuar la terapia; d) si, después de la 2a reducción de la dosis, no hubo una recurrencia de neutropenia de Grado 4, o cualquier otra toxicidad hematológica que era de Grado 3 ó 4, o cualquier EA no mielosupresivo de Grado 3 o 4, a menos que, según el criterio del investigador, había evidencia de beneficio para el paciente, que superaba el riesgo de toxicidad recurrente; d) iniciación de otra terapia contra el cáncer; o e) que, a juicio del investigador, era del mejor interés del paciente interrumpir el estudio.

Un resumen del protocolo de estudio se proporciona en la Tabla 1.

Tabla 1. Cronograma de Tiempo y Eventos

Evaluación	Inicio	CICLO 1, 3, 5, etc.				CICLO 2, 4, 6, etc.				Cada 6 Semanas	EOS ^A	Seguimiento EA ^B	Progresión/Supervivencia Post-estudio
		Día 1	Día 8	Día 15	Día 1	Día 8	Día 15	Día 1	Día 8				
Consentimiento Informado	X	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Historia Médica	X	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Suero β -hCG ^C	X	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Electrocardiograma (ECG) ^D	X	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Consentimiento para utilizar biopsia para diagnóstico del tumor para análisis SPARC	X	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Recogida de muestras de sangre para evaluación de otros biomarcadores moleculares ^E	X	X	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Muestreo de PK (Grupo A)	-	X	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
TC de Pecho/Hígado/Abdomen ^F & otros estudios necesarios para la obtención de imágenes del tumor	X	-	-	-	-	-	-	-	-	X ^G	X ^H	-	X
TC de Cabeza o IRM del Cerebro ^I	X	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Scan Óseo ^J	X	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Cálculo del ASC y Altura ^K	X	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Peso	X	X	-	-	-	X	-	-	-	-	X	X	-
Examen Físico ^L ; Estado ECOG	X	X	-	-	-	X	-	-	-	-	X	X	-
Evaluación de Medicación Concomitante	X	X	X	X	X	X	X	X	X	-	X	X	-
Evaluación de Neuropatía Periférica ^M	X	X	-	-	-	X	-	-	-	-	X	X	-
Signos Vitales	X	X	-	-	-	X	-	-	-	-	X	X	-
Evaluación de Evento Adverso	-	X	X	X	X	X	X	X	X	-	X	X	-
Hemograma Completo, Diferencial, Recuento de Plaquetas	X	X	X	X	X	X	X	X	X	-	X	X	-
Panel de Química Clínica	X	X	-	-	X	-	-	X	-	-	X	X	-
Seguimiento de Progresión/Supervivencia ^N	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	X

A FDE = Fin del Estudio. Cuando el paciente salió del estudio, se realizaron las pruebas indicadas. Repetición del estudio para respuesta tumoral solo si requerido por el programa definido de obtención de imágenes de estudio.

B La notificación de EA/EAG continuado a través de los 30 días después de que el paciente abandonó el fármaco del estudio o FDE, lo que ocurriera por último. Ningún EA/EAG que se inició durante este tiempo fue seguido. Si no hubo EA o EAG en curso en la visita del FDE, el seguimiento fue hecho por teléfono al paciente semanalmente hasta 30 días desde la última dosis de tratamiento.

C La prueba de embarazo requerida solamente para mujeres con potencial para tener hijos solamente. La prueba de embarazo con Suero β -hCG se realizó para evaluar la elegibilidad del paciente dentro de las 72 horas de la primera administración del fármaco del estudio.

DECG se realizó al inicio y en cualquier otra etapa en el ciclo, como determinado que fuese clínicamente significativo por el investigador

E Muestra de biomarcadores moleculares se obtuvieron dentro de 2 semanas antes de la primera administración del fármaco del estudio (incluyendo Día 1 del Ciclo 1, antes de la administración de la de quimioterapia estudio). Todas las muestras posteriores se recogieron en el Día 1 de los ciclos impares (Ciclos 3, 5, 7, etc.), antes de la administración del fármaco del estudio.

F Todos los pacientes habían documentado radiográficamente tumor(es) medible(s) según los criterios RECIST: TC del tórax, abdomen e hígado se realizaron al inicio, cada 6 semanas (en cualquier momento durante la 6a semana), mientras en tratamiento, y al FDE (de ser requerido por el programa definido de obtención de imágenes del estudio). El procedimiento de evaluación elegido al inicio del estudio para seguir los tumores debe permanecer constante durante toda la duración del estudio.

G Scans obtenidos para la evaluación de la respuesta cada 6 semanas, mientras en tratamiento.

H Estudios para redefinición de etapas también debían ser hechos en la visita de FDE solamente si requerido por el programa definido de obtención de imágenes del estudio, a menos que, de otra manera, hubiera clara evidencia clínica de progresión.

I Una TC de la cabeza o IMR del cerebro se realizó si existían síntomas de metástasis cerebral.

J Un escaneo óseo de medicina nuclear se realizó al inicio para cualquier paciente con síntomas clínicos de posibles metástasis óseas. Todas las áreas identificadas en el scan óseo como posibles metástasis, que no eran concluyentes, a continuación pasaban por radiografía plana con Rayos, hecha para verificar que había de hecho metástasis. Estos estudios de confirmación con rayos X sólo se realizaron al inicio, y no necesitaron ser repetidos en scans óseos posteriores. Los scans óseos se repitieron cada 12 semanas y en el momento una respuesta objetiva se documentó inicialmente o se confirmó inicialmente.

K El ASC se calculó al inicio y se volvió a calcular si el peso corporal cambió en más del 10% del valor inicial.

L El Día 1 de cada ciclo o dentro de 1 semana antes del Día 1 de cada ciclo.

M El Día 1 de cada ciclo o dentro de 1 semana antes del Día 1 de cada ciclo. La aparición de neuropatía periférica se informó por el investigador según el protocolo como un EA o EAG.

N Seguidimientos post-estudio dada la supervivencia del paciente. Seguidimientos por teléfono se llevaron a cabo mensualmente durante 6 meses y cada 3 meses, a partir de entonces durante 12 meses (total de 18 meses de seguimiento). Para pacientes que aún no habían progresado desde el inicio del estudio, el seguimiento de supervivencia libre de progresión se llevó a cabo cada 6 semanas mediante la repetición de estudios necesarios para la obtención de imágenes del tumor. Scans óseos fueron conducidos cada 12 semanas si fueron usados para documentar lesiones no diana.

Criterios de Inclusión/Exclusión

Un paciente era elegible para su inclusión en este estudio sólo si todos los siguientes criterios se cumplían: 1) etapa IIIB o IV de CPNM histológicamente o citológicamente confirmada; 2) sexo masculino femenino o no embarazada y no lactante, y ≥ 18 años de edad (si un paciente femenino tenía potencial de quedar embarazada, como se evidencia por períodos menstruales regulares, ella debe tener una prueba negativa de embarazo con suero (β hCG) documentada dentro de las 72 horas de la primera administración del fármaco del estudio, y si es sexualmente activa, la paciente debe estar de acuerdo en utilizar la anticoncepción considerada adecuada y apropiada por el investigador); 3) ninguna otra malignidad activa actual; 4) enfermedad medible documentada radiográficamente (definida por la presencia de al menos una lesión medible documentada radiográficamente); 5) los pacientes deben haber recibido quimioterapia previa para el tratamiento de la enfermedad metastásica (quimioterapia adyuvante permitida siempre que quimioterapia citotóxica haya sido completada 12 meses antes de comenzar el estudio); 6) supervivencia esperada de > 12 semanas; 7) estado de desempeño de ECOG 0 o 1; 8) el paciente tenía los siguientes recuentos de sangre al inicio del estudio: a) ANC $\geq 1,5 \times 10^9$ células/L; b) plaquetas $\geq 100 \times 10^9$ células/L; y c) Hgb ≥ 9 g/dL; y 9) el paciente tenía los siguientes niveles de química sanguínea al inicio del estudio: a) AST (SGOT), ALT (SGPT) $\leq 2,5$ veces el límite superior del intervalo normal (ULN) o $\leq 5,0 \times$ ULN si hay metástasis en el hígado; b) bilirrubina total $\leq$ ULN, y c) creatinina $\leq 1,5$ mg/dL.

Un paciente no era elegible para su inclusión en este estudio si se cumpliera cualquiera de los siguientes criterios aplicados: 1) evidencia de metástasis cerebrales activas, incluyendo compromiso leptomeníngeo (evidencia previa de metástasis cerebral permitida solamente si tratada y estable, fuera de terapia, por lo menos durante 1 mes) ; 2) la única evidencia de la enfermedad no era medible; 3) paciente tenía neuropatía periférica preexistente de Grado 2, 3, o 4 (por CTCAE); 4) el paciente recibió radioterapia en las últimas 4 semanas, excepto si solamente a una única lesión

no diana (radiación previa a una lesión diana fue permitida solamente si había clara progresión de la lesión desde que se completó la radiación); 5) el paciente tenía una enfermedad concurrente clínicamente significativa; 6) el paciente había recibido tratamiento con cualquier fármaco en investigación dentro de las 4 semanas anteriores; 7) el paciente tenía una historia de alergia o hipersensibilidad a alguno de los fármacos del estudio; 8) el paciente tenía serios factores de riesgo médicos que implican cualquiera de los principales sistemas de órganos tales que el investigador consideró que era inseguro para el paciente recibir un fármaco de investigación experimental; o 9) el paciente fue inscrito en cualquier otro protocolo clínico o ensayo de investigación que implicaba la administración de terapia experimental y/o dispositivos terapéuticos.

Dosificaciones y Administración

Pacientes con CPNM fueron asignados al azar a uno de los 2 grupos de tratamiento. El grupo de tratamiento A fue asignado para la administración de *Nab*-paclitaxel/carboplatino y el grupo de tratamiento B fue asignado para la administración de Taxol/carboplatino. Había aproximadamente 525 pacientes con intención-de-tratar (IDT) por grupo.

Nab-paclitaxel o Taxol® se administró en este estudio sólo en combinación con carboplatino, *es decir*, ningún otro agente quimioterapéutico adicional se administró con el fármaco del estudio. Los pacientes no podían participar en cualquier otro protocolo clínico o ensayo de investigación que la administración de terapia experimental implicada y/o el uso de dispositivos de investigación con fines terapéuticos, mientras estuvieron inscritos en este estudio.

Cuidados de apoyo, tales como y medicamentos antieméticos y para el dolor, y eritropoyetina podría ser administrada. Tratamiento concomitante con bisfosfonatos fue permitido. G-CSF se administró según las directrices que se describen en esta invención.

Los pacientes podían continuar el tratamiento en ausencia de progresión de la enfermedad y de toxicidad inaceptable siempre que su médico tratante considerase que era en sus mejores intereses hacerlo. En general, suponiendo tolerabilidad adecuada del régimen, se alentó a que los pacientes recibieran al menos 6 ciclos de tratamiento para permitir la evaluación adecuada del régimen de tratamiento. Los pacientes que suspendieron el tratamiento, antes de desarrollar enfermedad progresiva, fueron seguidos sin más tratamiento hasta que la progresión de la enfermedad fue documentada o hasta que el médico tratante sentía que era necesario un tratamiento adicional.

Grupo de Tratamiento A (*Nab*-paclitaxel/carboplatino)

Durante la fase de tratamiento, los pacientes asignados al azar a este grupo recibieron de manera intravenosa *Nab*-paclitaxel 100 mg/m² administrado semanalmente (Días 1, 8 y 15 de cada ciclo) durante aproximadamente 30 minutos sin ninguna premedicación con esteroides y sin profilaxis G-CSF (a menos que modificado como se describe en esta invención), seguido de carboplatino a AUC=6 el Día 1 de cada ciclo, que se repite cada 3 semanas. El carboplatino se infundió por vía intravenosa durante 30-60 minutos después de la infusión de *Nab*-paclitaxel.

Un máximo de dos reducciones de dosis se permitió de la dosis original: a) reducción de la 1a dosis: Disminución de *Nab*-paclitaxel a 75 mg/m² y carboplatino a una AUC de 4,5 (reducción de 25%) y b) reducción de 2a dosis: Disminución de *Nab*-paclitaxel a 50 mg/m² y carboplatino a una AUC de 3,0 (reducción de 50%).

Dosificación de Nab-paclitaxel no fue administrada al inicio del estudio o en el Día 1 de un ciclo hasta que el recuento absoluto de neutrófilos volvió a $\geq 1,5 \times 10^9$ células/L y el recuento de plaquetas volvió a $\geq 100 \times 10^9$ células/L. Para cada dosis semanal subsiguiente de *Nab*-paclitaxel, los pacientes tenían un ANC $\geq 0,5 \times 10^9$ células/L y plaquetas $> 50 \times 10^9$ células/L. Si el ANC y las plaquetas no eran adecuados para el tratamiento de esa semana, la dosis se iba a mantener y reanudarse la semana siguiente, siempre que el ANC fuese $\geq 0,5 \times 10^9$ células/L y las plaquetas fuesen $> 50 \times 10^9$ células/L. Reducir la dosis subsiguiente sólo si se cumpliesen los criterios siguientes. *Nab*-paclitaxel no se administró si los parámetros de la función hepática estaban fuera de la gama que se estableció para la entrada en el estudio.

Grupo de Tratamiento B (Taxol/carboplatino)

Durante la fase de tratamiento, los pacientes asignados al azar a este brazo intravenosa recibido Taxol® 200 mg/m² administradas más de 3 horas con premedicación estándar seguidas por carboplatino en AUC=6, repetidas cada 3 semanas (ambos fármacos administrados en el día 1 de cada ciclo). El carboplatino se infundió por vía intravenosa durante 30-60 minutos.

Se permitió un máximo de 2 reducciones de dosis de la dosis original: a) 1a reducción de dosis: Disminución de Taxol® a 150 mg/m² y carboplatino a un AUC de 4,5 (reducción de 25%) y b) reducción de 2a dosis: Disminución de Taxol® 100 mg/m² y carboplatino a un AUC de 3,0 (reducción de 50%).

Taxol® y carboplatino no se administraron al inicio de cada ciclo hasta que el recuento absoluto de neutrófilos volvió a $\geq 1,5 \times 10^9$ células/L y el recuento de plaquetas volvió a $>100 \times 10^9$ células/L. Ningún fármaco se administró al comienzo de un ciclo si los parámetros de la función hepática estaban fuera de la gama que se estableció para la entrada en el estudio.

Nab-paclitaxel

Cada vial de 50 ml de uso único contenía 100 mg de paclitaxel y albúmina humana (AH) como estabilizador. Cada vial de *Nab-paclitaxel* se reconstituyó mediante el uso de una jeringa estéril de 50 o 60 cc para inyectar 20 ml de 0,9% de inyección de cloruro sódico o equivalente en cada vial durante un período de no menos de 1 minuto (suspensión de 5 mg/mL). El uso de filtros en línea generalmente no era necesario; si se utilizan, filtros en línea con tamaños de poro de < 15 micras (15 μ m) no se utilizaron.

Taxol

Ver prospecto Taxol® (versión actual de información de prescripción se proporciona en el Manual del Estudio) para descripción y formulación. Taxol® (paclitaxel) se diluyó en 0,9% de inyección de cloruro sódico, USP; 5% Inyección de dextrosa, USP; 5% Dextrosa y 0,9% inyección de cloruro sódico, USP; o 5% Dextrosa en inyección de Ringer a una concentración final de 0,3 a 1,2 mg/mL. Taxol® se administró a través de un filtro en línea con una membrana microporosa no mayor de 0,22 micras.

Carboplatino

El nombre químico para el carboplatino es cis-diamina(ciclobutano-1,1-dicarboxilato-O,O')platino(II). Polvo de carboplatino liofilizado se reconstituyó para infusión IV utilizando el diluyente y el volumen apropiado como se indica en el prospecto. La dosificación de carboplatino se basó en la fórmula de Calvert: dosis de carboplatino (mg) = (AUC Diana) $\times$ (GFR + 25). Para los fines de este protocolo, el GFR se considera que es equivalente a la remoción de creatinina (calculada por el procedimiento de Cockcroft y Gault, 1976). Para calcular la dosis de carboplatino (total de mg, no mg/m²): $mg \text{ carboplatino} = (6) \times (CrCl + 25)$. Para pacientes con obesidad, definida como un índice de masa corporal (IMC) $> 30 \text{ kg/m}^2$, utilizar el peso corporal magro en kilogramos en la fórmula anterior para calcular la remoción de creatinina, en lugar del peso corporal real.

Modificaciones de Dosis (Todos los Grupos)

Reglas para la Omisión de Dosis- Dosis Perdida en el Día 1: Si la dosis observada o perdida correspondía al Día 1 del siguiente ciclo, el ciclo siguiente no se consideraría comenzado hasta el día de la primera dosis realmente administrada al paciente (*es decir*, D1-D8-D15, X-D1-D8-D15, etc.). La dosis del Día 8 se perdió: Ciclo continuado por protocolo, con una dosis no dada (*es decir*, D1-D8-D15, D1-X-D15, D1-D8-D15, etc.). Día 15 fue administrado conforme calendario del ciclo si los recuentos y las químicas son permitidas. Dosis del Día 15 perdida: El ciclo continuó conforme protocolo, con una dosis no administrada (*es decir*, D1-D8-D15, D1-D8-X, D1-D8- D15, etc.). Día 1 fue administrado conforme calendario del ciclo si los recuentos y las químicas son permitidas.

Toxicidad Hematológica- Fármacos del estudio sólo se administraron si la función hepática estaba dentro de los parámetros establecidos en los criterios de elegibilidad. La toxicidad hepática de los taxanos podría producirse, pero no era común. Por lo tanto, la disfunción hepática que se produce mientras el paciente estaba en estudio incitó una evaluación para determinar la causa, incluyendo la posibilidad de enfermedad metastásica progresiva y hepatotoxicidad de medicaciones concurrentes. La siguiente tabla proporciona una guía para la aplicación de reducciones de dosis y tratamiento del factor de crecimiento para la toxicidad hematológica de ambos grupos del estudio:

Tabla 2. Uso de G-CSF y reducciones de dosis para Toxicidad Hematológica

Eventos Adversos	Ocurrencia	Acción a ser Tomada
ANC < 500 células/mm ³ (conteo nadir) con fiebre neutropénica $> 38^\circ\text{C}$	1 ^a Ocurrencia	Se requiere reducción de dosis al siguiente nivel inferior para ciclos posteriores una vez que ANC es ≥ 1500 células/mm ³ .
O		
Retraso del próximo ciclo debido a neutropenia persistente** (ACN < 1500 células/mm ³)	2 ^a Ocurrencia	Se requiere reducción de dosis al siguiente nivel inferior para ciclos posteriores una vez que ANC es ≥ 1500 células/mm ³ .
O		
Neutropenia < 500 células/mm ³ para > 1 semana		

Eventos Adversos	Ocurrencia	Acción a ser Tomada
Trombocitopenia Grado 3 o Grado 4*	1 ^a Ocurrencia	Reducción de dosis al siguiente nivel inferior; iniciación del siguiente ciclo se retrasa hasta que el recuento de plaquetas sea de 100.000 células/mm ³ .
	2 ^a Ocurrencia	Tratamiento discontinuado
* Ver NCI CTCAE Escala para definición de eventos de Grado 3 y Grado 4. ** Máximo de 7 días después de la dosis del Día 1 programada del siguiente ciclo.		

Administración del Factor de Estimulación de Colonias Factores de estimulación de colonias podrían darse según las directrices institucionales para el tratamiento de fiebre o infecciones neutropénicas asociadas con la neutropenia.

- 5 *Reacciones Hipersensibles*- Síntomas menores tales como enrojecimiento, reacciones cutáneas, disnea, hipotensión o taquicardia podrían requerir la interrupción temporal de la infusión. Sin embargo, reacciones graves, como hipotensión que requiere tratamiento, disnea que requiere broncodilatadores, angioedema o urticaria generalizada requieren la interrupción inmediata de la administración del fármaco del estudio y terapia sintomática agresiva. Los
- 10 pacientes que desarrollen reacciones graves de hipersensibilidad a alguno de los fármacos del estudio no fueron desafiados nuevamente con el fármaco. El tratamiento continuó solamente con el fármaco restante.

Reducciones de Dosis para Toxicidad no Hematológica- La Tabla 3 proporcionan una directriz para reducciones de dosis para toxicidad no hematológica.

- 15 Tabla 3. Reducciones de Dosis para Toxicidad no Hematológica

Eventos Adversos	Ocurrencia	Acción a ser Tomada
Toxicidad cutánea Grado 2 o 3	1 ^a Ocurrencia	Tratamiento interrumpido hasta que la toxicidad mejoró a Grado 0 o 1. Cuando se reanudó el tratamiento, reducido en 1 nivel de dosis.
	2 ^a Ocurrencia	
	3 ^a Ocurrencia	Tratamiento discontinuado
Toxicidad cutánea Grado 4	1 ^a Ocurrencia	Tratamiento discontinuado
Mucositis o diarrea Grado 3	1 ^a Ocurrencia	Tratamiento interrumpido hasta toxicidad mejorada a Grado 0 o 1. Cuando se reanudó el tratamiento, se redujo en 1 nivel de dosis.
	2 ^a Ocurrencia	
	3 ^a Ocurrencia	Tratamiento discontinuado
Mucositis o diarrea Grado 4	1 ^a Ocurrencia	Tratamiento discontinuado
Cualquier otra toxicidad no hematológica Grado 3 o 4 excluyendo alopecia	1 ^a Ocurrencia	Tratamiento interrumpido hasta toxicidad mejorada a Grado 0, 1 o 2.* Cuando se reanudó el tratamiento, se redujo en 1 nivel de dosis.
	2 ^a Ocurrencia	
	3 ^a Ocurrencia	Tratamiento discontinuado
* Esta decisión depende del tipo de toxicidad no hematológica vista y cuyo curso era médicamente más fuerte a juicio del investigador médico.		

- 20 *Neuropatía Periférica*- Tratamiento fue retenido en pacientes que experimentaron neuropatía periférica $\geq$ Grado 3. El tratamiento podría reanudarse en el siguiente nivel de dosis inferior (ver Reducciones de Dosis anteriormente) en ciclos posteriores después que la neuropatía periférica mejora a $\leq$ Grado 1. El tiempo de resolución de Grado $\leq$ 1 fue la duración del evento adverso utilizado para reportar eventos adversos.

- 25 *Toxicidad Cutánea*- Pacientes que desarrollaron toxicidad cutánea Grado 2 o 3 tuvieron su dosis reducida en 1 nivel de dosis. Si el paciente continúa experimentando estas reacciones, a pesar de la reducción de dosis, se interrumpe el tratamiento. Los pacientes que desarrollan toxicidad cutánea de Grado 4 tuvieron el tratamiento interrumpido.

Toxicidad Gastrointestinal -Si se produjo mucositis o diarrea Grado 3, el fármaco del estudio era retenido hasta la resolución a $\leq$ Grado 1, a continuación, restituido al siguiente nivel de dosis inferior (ver Reducciones de Dosis). Los pacientes que desarrollan mucositis o diarrea de Grado 4 tuvieron el tratamiento interrumpido.

Otras Toxicidades- Si las toxicidades eran $\leq$ Grado 2, la toxicidad era administrada sintomáticamente si posible, y el paciente re-tratado sin reducción de la dosis. Si las toxicidades eran $\geq$ Grado 3, el tratamiento era retenido hasta la resolución al Grado 0, 1 o 2, o inicio si el inicio fuese mayor que Grado 1, a continuación, restituido, si apropiado médicamente, al siguiente nivel de dosis inferior (*ver* Reducciones de Dosis). La recurrencia de una toxicidad de Grado 3 ó 4 después de 2 reducciones de dosis precisaron la interrupción del tratamiento.

Retrasos de Dosis-Pacientes cuyo próximo tratamiento se retrasó por $\geq$ 3 semanas debido a toxicidad persistente tuvo las dosis posteriores reducidas en 1 nivel de dosis.

Descontinuación del Estudio-Si un evento adverso que requirió la reducción de la dosis recurrió después de la dosis haber sido reducida dos veces, el paciente generalmente tenía el tratamiento interrumpido a menos que, según el criterio del investigador, había evidencia de beneficio continuado para el paciente que superaba el riesgo de toxicidad recurrente.

Criterios de Valoración de Eficacia

El criterio de valoración primario de la eficacia fue el porcentaje de pacientes que logran una respuesta objetiva confirmada completa o parcial en base a la revisión radiológica ciega utilizando directrices de respuesta RECIST. Los criterios secundarios de valoración de eficacia claves incluyen a) supervivencia libre de progresión (SLP); b) supervivencia del paciente; c) porcentaje de pacientes con enfermedad estable durante ≥ 16 semanas o respuesta completa o parcial confirmada (*es decir*, tasa de control de la enfermedad); d) duración de la respuesta en los pacientes que respondieron; y e) correlación de SPARC y otros biomarcadores moleculares con los criterios de valoración de eficacia.

Los tumores fueron evaluados en el estudio por estudios de imagen cada 6 semanas durante la terapia (en cualquier momento durante la 6a semana). Para los pacientes que no han progresado al final del tratamiento, se repitió la obtención de imágenes cada 6 semanas hasta que se documentó la progresión tumoral. Los análisis secundarios incluyeron supervivencia libre de progresión, duración de la respuesta en los pacientes que respondieron, tasa de control de la enfermedad y la supervivencia del paciente. La seguridad y tolerabilidad fueron monitoreadas a través de la presentación de informes de eventos adversos y eventos adversos graves, anormalidades de laboratorio, y la incidencia de pacientes que experimentaron modificaciones de la dosis, interrupciones de dosis, y/o la interrupción prematura del fármaco del estudio. Los pacientes fueron considerados respondedores si lograron una respuesta completa o parcial objetiva según las directrices de RECIST. Los pacientes que abandonan temprano el estudio o que están asignados al azar pero que no reciben tratamiento no fueron reemplazados.

Lesiones Medibles y No Medibles

La definición de una lesión medible al inicio del estudio era dependiente de los factores técnicos de los estudios de imagen que se utilizaron para evaluar al paciente. Las recomendaciones para los parámetros de imagen se basaron en las Directrices Práctica y Normas Técnicas del el Colegio Americano de Radiología (ACR). La propuesta de modificar el tamaño de lesiones mensurables al inicio a dos (2) veces el intervalo de reconstrucción de los estudios al inicio/de verificación fue consistente con la definición de RECIST para una lesión medible. Las lesiones que podrían ser medidas con precisión en al menos un (1) dimensión con el diámetro más largo (DML) $\geq$ veinte (20) mm con técnicas convencionales cuando se realizaron scans convencionales con un intervalo de reconstrucción de diez (10) mm o menos eran lesiones mensurables. Las lesiones que podrían ser medidas con precisión en al menos una (1) dimensión con el diámetro más largo (DML) siendo dos (2) veces el intervalo de reconstrucción (RI) del scan TC espiral. El tamaño mínimo de una lesión medible es de diez (10) mm. La definición de enfermedad diana no cambió y se determinó sobre la base del scan inicial.

Todas las demás lesiones que no cumplían los criterios de enfermedad medible como se describió anteriormente, así como otras lesiones verdaderamente no medibles, se consideraron no medibles.

Respuesta a Lesión Diana y No Diana

La respuesta en cada punto de tiempo se evaluó como una combinación de respuestas diana y no diana, así como la presencia de nuevas lesiones.

Hasta diez (10) lesiones diana, un máximo de cinco (5) por órgano, fueron elegidas para medición en el transcurso del estudio. La distribución de estas lesiones diana era representativa de la enfermedad general del sujeto. Lesiones diana no fueron elegidas de un área previamente irradiada a menos lesiones en esas áreas tuviesen progresión documentada. lesiones diana eran mensurables al inicio. Para cualquier lesión diana en cualquier punto de tiempo, se tomaron mediciones y se registraron unidimensionalmente. La dimensión más larga de cada lesión diana se midió y registró. La dimensión más larga de las lesiones diana se sumaron para obtener la suma de los diámetros más largos (SDML). La SDML al inicio se utilizó como referencia para caracterizar más la respuesta tumoral objetiva de las

lesiones diana. Para la consideración de enfermedad progresiva, se utilizó el nadir de la SDML para las lesiones diana como referencia.

Para los casos en que no había lesión diana identificada, la evaluación del tumor para progresión se realizó en base a evaluaciones de lesiones no diana o la aparición de nuevas lesiones. La respuesta (RP o RC) y EE no se evaluó en sujetos donde lesiones diana no fueron identificadas al inicio.

Las siguientes convenciones se aplican en la selección de lesiones diana en pacientes que han recibido radioterapia previa: a) radiación axilar previa (*es decir*, historia de radiación anterior que incluye el término "axila", "axilar" u otro(s) término(s) relacionado(s)) no excluye la selección de lesiones medibles en la pared del pecho o tórax como lesiones diana; b) radiación mamaria previa (*es decir*, historia de radiación previa incluyendo el término "mama") o radiación de la pared torácica (*es decir*, historia de radiación anterior que incluye el término "pared torácica" u otro(s) término(s) relacionado(s)) impide la selección de lesiones de la pared torácica como enfermedad diana para lesiones de la pared torácica ipsilaterales al sitio de la radiación de la pared torácica; c) radiación ósea previa (*p.ej.*, vertebral, costillas, pelvis, fémur, etc.) no excluye la selección de lesiones medibles en estructuras adyacentes a menos que signos de lesión por radiación fuesen evidentes (*p.ej.*, cicatrización); y d) radiación previa de tejidos blandos (*p.ej.*, radiación supraclavicular, radiación de ganglios linfáticos mamaros internos, etc.) impidió la selección de enfermedad medible en el sitio de radiación a menos que las lesiones fuesen nuevas desde que la radiación fue completada.

Todos los sitios de la enfermedad presentes al inicio no clasificados como lesiones diana se clasificaron como lesiones no diana. Lesiones no diana se evaluaron cualitativamente en cada punto de tiempo posterior. Ejemplos de lesiones no diana incluyen: a) todas las lesiones óseas, con independencia de la modalidad utilizada para evaluarlas; b) enfermedad leptomeníngea; c) linfangitis de la piel o pulmonar; d) lesiones quísticas; e) lesiones irradiadas que no han demostrado progresión; f) lesiones medibles más allá del número máximo de 10; g) grupos de lesiones que son pequeñas y numerosas; y h) efusión pleural / efusión pericardial / ascitis.

Nuevas lesiones inequívocas fueron las que no estaban presentes al inicio del estudio. En cada punto de tiempo, se determinó la presencia de nuevas lesiones. Nueva enfermedad multifocal o miliar de cualquier tamaño se considera una nueva lesión. Las lesiones que se encontraron (posteriores al inicio del estudio) en localizaciones anatómicas que no fueron escaneadas al inicio del estudio se consideraron nuevas lesiones y representaron enfermedad progresiva. Las lesiones que estaban presentes, que posteriormente eran resueltas y luego se repetían, se consideraron nuevas lesiones y representaron enfermedad progresiva.

Respuesta

La respuesta se determina según las directrices para Criterios de Evaluación de Respuesta en Tumores Sólidos (RECIST). Therasse P. y col. J Natl Cancer Inst. 2000, 92:205-216. El estudio usó directrices RECIST con ajustes basados en las prácticas actuales de la comunidad médica. La carta del examen radiológico ciego que fue realizada por Icon Medical Imaging describen las modificaciones a las directrices RECIST originales.

Respuesta antitumoral se definió como el porcentaje de pacientes que consiguieron una respuesta objetiva confirmada (respuesta completa o parcial). La tasa de control de la enfermedad (EE durante al menos 16 semanas o RC o RP confirmada) también se informó. El criterio de valoración primaria de la eficacia fue el porcentaje de pacientes que logran una respuesta objetiva confirmada, completa o parcial, en base a una evaluación o respuesta radiológica ciega. La superioridad de Nab-paclitaxel /carboplatino a Taxol/carboplatino fue establecida cuando el límite inferior del IC (Intervalo de Confianza) de 95,1% de pA / pT > 1,0. Además de la relación de las tasas de respuesta (pA/pT) y su IC de 95,1%, se presentó lo siguiente para cada régimen de tratamiento: tamaño de muestra, respuesta de tasa general, y IC de 95% de la tasa de respuesta. La comparación del régimen de tratamiento de tasas de respuesta fue realizada usando la prueba del chi-cuadrado.

El cambio porcentual en SDML se evaluó mediante las fórmulas siguientes: 1) al determinar respuesta completa o respuesta parcial: $((\text{Post valor} - \text{Valor al Inicio}) / \text{Valor al inicio}) \times 100$ y 2) al determinar enfermedad progresiva: $(\text{Post valor} - \text{valor Nadir desde que se inició el tratamiento}) / (\text{valor Nadir desde que se inició el tratamiento}) \times 100$.

Las siguientes definiciones se utilizaron para evaluar la respuesta sobre la base de las lesiones diana en cada punto de tiempo después del inicio: Respuesta completa (RC): desaparición de todas las lesiones diana. Respuesta parcial (RP): Al menos una disminución del 30% en la SDML de lesiones diana, tomando como referencia la SDML inicial. Enfermedades Estable (EE): Ni contracción suficiente de lesiones diana para calificar para RP, ni suficiente aumento para calificar para EP, tomando como referencia la SDML nadir desde que se inició el tratamiento. Enfermedad Progresiva (EP): Al menos un aumento del 20% en la SDML de lesiones diana, tomando como referencia la SDML nadir registrada desde que el tratamiento comenzó, o, la presencia de una o más lesiones nuevas. Imposible evaluar (IE): Una lesión diana presente al inicio del estudio que no se midió, o que no pudo ser evaluada conduce a una incapacidad para determinar el estado de ese tumor particular para el punto de tiempo en cuestión. Si la SDML no se puede determinar en un punto del tiempo, y las reglas para la EP no se aplican, una respuesta de RC, RP o EE no

pudo ser asignada para ese punto en el tiempo y la respuesta para ese punto temporal era IE. No aplicable (NA): No hay lesiones diana identificadas al inicio del estudio. Los pacientes con lesiones no diana identificados al inicio del estudio no pudieron ser evaluados para respuesta. Estos pacientes fueron evaluados por progresión solamente. No realizado (NR): Los scans no se llevaron a cabo en este punto en el tiempo para evaluar las lesiones diana.

Cada lesión no diana se evaluó cualitativamente en cada punto de tiempo. La respuesta de cada lesión en cada punto temporal se evaluó con respecto al estado al inicio del estudio. La progresión se evaluó con respecto al tamaño nadir de la lesiones no diana. La respuesta general de lesión no diana para cada punto de tiempo se evaluó como el peor caso para las lesiones no diana para ese punto de tiempo en particular. Si una lesión no diana fue clasificada como IE/NR, la respuesta no diana fue IE/NR a no ser que la progresión se identificó en las lesiones no diana disponibles. Evaluaciones de respuesta se definen como sigue: Respuesta completa (RC): desaparición de todas las lesiones no diana. Enfermedad estable (EE): La persistencia de una o varias lesiones no diana que no califican para RC o EP. Enfermedad Progresiva (EP): La "progresión inequívoca" de lesiones no diana existentes o la aparición de una o más lesiones nuevas se consideró enfermedad progresiva. Si EP para el sujeto debía ser evaluada por un punto en el tiempo basada únicamente en la progresión de lesión(es) no diana, entonces se requiere que se cumplan criterios adicionales. En este caso, las lesiones sobre las que se realiza la evaluación de EP deben evaluarse retrospectivamente a partir del inicio (o el nadir) y comparadas con el punto de tiempo en cuestión. EP de lesiones no diana en este ejemplo fue evaluarse cuando la SDML de las lesiones se ha incrementado en 20% o más y las lesiones medidas mayores o iguales a 10 mm de dimensión más larga (DML) en el momento de la progresión. Si las lesiones no diana no cumplen con los criterios cuantitativos como se describe, ellas no fueron evaluadas como habiendo progresado. Para fluido pleural, ascitis, derrame pericárdico y otras colecciones de líquido, la progresión se evaluó en un sujeto por lo demás estable o que responde cuando el aumento en el fluido se estimó en más de 500 cc, y no es atribuible a una causa benigna identificado radiográficamente. Imposible Evaluar (IE): Cualquier lesión no diana presente al inicio del estudio que no se midió, o que no pudo ser evaluada conduce a una incapacidad para determinar el estado de ese tumor particular para el punto de tiempo en cuestión. No Aplicable (NA): Ninguna lesión no diana fue identificada al inicio del estudio. No Realizado (NR): Los scans no se llevaron a cabo en este punto en el tiempo para evaluar las lesiones no diana.

Tasa de control de enfermedad (EE para ≥ 16 semanas o RC o RP confirmada) se analizó de la misma manera que la respuesta objetiva.

Supervivencia Libre de Progresión

Se realizó el análisis final para SLP una vez. 70% de los pacientes tenía un evento de progresión de la enfermedad o muerte (por cualquier causa). Esto fue equivalente a 735 eventos, lo que proporciona una potencia de 85% con un Error bilateral de Tipo 1 de 0,049 para detectar un cociente de riesgo (HRA/T) Nab-paclitaxel/carboplatino a Taxol/carboplatino de 0,80.

SLP se analizó utilizando procedimientos de Kaplan-Meier. SLP se define como el tiempo desde el día de la aleatorización hasta el inicio de la progresión de la enfermedad o la muerte (por cualquier causa), lo que ocurra primero, a base de la evaluación de revisión radiológica ciega de respuesta. SLP para pacientes que lograron un objetivo confirmado completo o respuesta parcial se presentó como una medida de la duración de la respuesta.

Pacientes que no tuvieron progresión de la enfermedad o no han muerto fueron censados en el último momento conocido que el paciente estaba libre de progresión. En el caso de que se produzca radioterapia paliativa o cirugía en los sitios de lesión, el paciente fue censado en la última evaluación sin progresión documentada antes de la fecha de radioterapia o cirugía. En seguimiento, pacientes que iniciaron nueva terapia contra el cáncer (que no sea radioterapia) antes de la progresión documentada fueron censados en la última evaluación, cuando el paciente fue documentado como libre de progresión.

Para evaluar el impacto sobre la SLP de evaluaciones de respuesta que no ocurren en los momentos de evaluación programados regularmente, la frecuencia de estas evaluaciones no programadas/fuera de programación se presentaron para cada régimen de tratamiento. Además, se realizó un análisis de sensibilidad de confirmación donde los pacientes con eventos y censados que se producen en un momento que no sea la evaluación regular, tuvieron tiempo de la SLP en base a la fecha de la próxima evaluación regularmente programada en lugar de la fecha real fuera de programación. Para evaluar el impacto de una sola evaluación de respuesta perdida antes de una visita con progresión de enfermedad documentada, la frecuencia de las evaluaciones de respuesta perdidas fue presentada por régimen de tratamiento. Además, se llevaron a cabo dos análisis de sensibilidad de confirmación. En el primer análisis de sensibilidad, estos pacientes fueron censados en la última visita en que el paciente fue documentado siendo libre de progresión. En el segundo análisis de sensibilidad, se consideró que estos pacientes habían progresado en el momento de la evaluación de respuesta perdida.

Fue evaluado el cociente de riesgo (HRA/T) Nab-paclitaxel/carboplatino a Taxol/carboplatino y su IC de 95,1% para SLP. Lo siguiente también se evaluó para cada régimen de tratamiento: tamaño de muestra, número y porcentaje de

pacientes con progresión de enfermedad o muerte, SLP media y un IC de 95% para la SLP media. La curva de Kaplan-Meier para SLP fue evaluada para cada régimen de tratamiento y las diferencias en las curvas se probaron usando la prueba de Mantel-Cox.

5 **Supervivencia del Paciente**

Se realizó el análisis final para la supervivencia del paciente una vez que 70% de los pacientes había muerto. Esto fue equivalente a 735 eventos, lo que proporciona una potencia de 85% con un Error bilateral de Tipo 1 de 0,049 para detectar un cociente de riesgo (HRA/T) *Nab*-paclitaxel/carboplatino a Taxol/carboplatino de 0,80. La supervivencia del paciente se define como el tiempo desde el día de la aleatorización hasta la muerte del paciente (por cualquier causa). La supervivencia del paciente se analizó de una manera similar a la SLP.

Criterios de Valoración de Seguridad/Tolerabilidad

15 Los criterios de valoración de seguridad/tolerabilidad fueron la incidencia de EA y EAG de tratamiento-emergente, anormalidades de laboratorio, e incidencia de pacientes que experimentan modificaciones de la dosis, interrupciones de dosis, y/o interrupción prematura del fármaco del estudio.

EA ocurridos durante el estudio se clasificaron de acuerdo a los Criterios de Terminología Común NCI para Eventos Adversos v3.0 (CTCAE) (ver <http://ctep.cancer.gov/reporting/ctc.html>), donde aplicable. EA que no se incluyeron en la escala de toxicidad fueron designados como Grado 1 = leve, Grado 2 = moderada, Grado 3 = grave, Grado 4 = potencialmente mortal, y Grado 5 = muerte. EA que se determinó que no están posiblemente, probablemente o definitivamente relacionados con el fármaco en estudio que no requirieron una evaluación adicional, pero fueron registrados. Medicamentos del estudio podrían ser interrumpidos por un EA a discreción del investigador. Los pacientes que requieren gestión de toxicidad se evaluaron y se valoraron al menos semanalmente como se indica por la severidad del evento.

Según el sistema NCI CTCAE de clasificación de eventos adversos, valores de laboratorio de Grado 3 o 4 fueron descritos como "graves" o "potencialmente mortales." Por ejemplo, un conteo de neutrófilos < 500/mm³ cumpliría los criterios de laboratorio como Grado 4 ("potencialmente mortal"). Esta descripción no siempre fue sinónimo con la evaluación de los criterios "graves" de un EA como "potencialmente mortal". La definición de EA y EAG se proporcionan en esta invención.

A fin de que los EA para ser considerado graves por criterios de "potencialmente mortal", se consideró médicamente como que tienen "un riesgo inmediato de muerte por el evento como ocurrió," no debido al potencial teórico para consecuencias "potencialmente mortales". En el caso de un recuento de neutrófilos < 500/mm³, el EA sería capturado como un EA de neutropenia de Grado 4, pero no se consideró automáticamente un EAG a menos que el médico investigador que determinó esto representó inmediatamente un evento potencialmente mortal para el paciente. Específicamente, neutropenia de Grado 4 sin complicaciones no se informó como un EAG. Neutropenia asociada con fiebre, infección, u hospitalización se informó como un EAG.

Las diferencias entre *Nab*-paclitaxel/carboplatino y Taxol/carboplatino se compararon mediante la prueba de Cochran-Mantel-Haenszel.

45 Los pacientes en la población tratada fueron seguidos para el desarrollo de EA desde el inicio del fármaco del estudio hasta el final del estudio o 30 días después del final del tratamiento, lo que demoró más tiempo. Sólo pacientes con documentación clara de que ningún fármaco en estudio se administró podrían ser excluidos de la población tratada.

Neuropatía periférica (NP) (sensorial o motora) se informó por grado según el NCI CTCAE. Cuando el grado de la NP cambia (*es decir*, aumenta o disminuye), la fecha de parada en el EA existente debe ser introducida y un nuevo EA iniciado, reflejando el nuevo grado.

Criterios de Valoración de Farmacocinética

55 Mediciones de FC de *Nab*-paclitaxel fueron tomadas aproximadamente en los puntos de tiempo 0,25, 3,5, y 24 horas post-infusión para pacientes aleatorizados para recibir *Nab*-paclitaxel/carboplatino en Rusia, Ucrania, los Estados Unidos y Canadá (aproximadamente 100 pacientes). Los parámetros farmacocinéticos fueron la concentración de fármaco máxima en plasma (C_{max}), el área bajo la concentración de plasma frente a la curva de tiempo (AUC y AUC_{inf}), la vida media de la porción terminal aparente de la concentración frente a la curva de tiempo ($T_{1/2}$), la remoción total corporal (CL), y el volumen de distribución (V_z).

Un procedimiento de muestreo farmacocinético (FC) escaso acoplado con un análisis de modelo de tres compartimientos fue usado para determinar los parámetros de la FC. El AUC es un indicador importante de la disponibilidad del fármaco o la cantidad total del metabolito presente.

Para evaluar la relación entre la exposición al fármaco y la seguridad, la correlación de nadir ANC con estimaciones de los parámetros de FC (*p.ej.*, AUCinf absoluto) se evaluó utilizando un análisis de regresión lineal con un efecto para el parámetro FC en el modelo. La transformación de los datos de ANC nadir se consideró si estos datos estaban distribuidos no normalmente. Para evaluar la relación entre la exposición al fármaco y la eficacia, se evaluó la correlación de la respuesta objetiva confirmada (basada en una revisión radiológica ciega) con estimaciones de los parámetros FC usando un análisis de regresión logística con un efecto para el parámetro FC en el modelo. Para evaluar la relación entre la exposición al fármaco y los biomarcadores, se evaluó la correlación de cada biomarcador con estimaciones de los parámetros de FC usando un análisis de regresión logística con un efecto para el parámetro FC en el modelo de biomarcadores con resultados binarios y se evaluó usando un análisis de regresión lineal con un efecto para el parámetro FC en el modelo de biomarcadores con resultados continuos.

Evaluaciones de Laboratorio

Parámetros de Hematología- Para investigar el grado máximo de mielosupresión, el grado CTCAE para WBC, ANC, recuento de plaquetas, y concentración de hemoglobina fueron resumidos por el grado más severo para el primer ciclo de terapia y por el grado más severo en cualquier momento durante la terapia para cada régimen de tratamiento; pruebas de diferencias régimen de tratamiento se realizaron usando la prueba de CMH. La incidencia de pacientes con valores de hematología CTCAE de Grado 3 o 4 que se produjeron después de la primera dosis del fármaco del estudio se presentó para cada grupo. Fueron listados datos de pacientes con valores de Grado 3 ó 4 de hematología.

Funciones de química clínica hepática y renal se resumieron usando el CTCAE para ALT, AST, bilirrubina total, y creatinina. El número y el porcentaje de pacientes que tienen cada grado CTCAE se resumieron por el grado más severo para el primer ciclo de terapia y por el grado más severo en cualquier momento durante la terapia para cada régimen de tratamiento; la prueba de diferencias de régimen de tratamiento se realizó mediante la prueba CMH. La incidencia de pacientes con valores de química de CTCAE de Grado 3 o 4 que se produjeron después de la primera dosis del fármaco del estudio se presentó para cada grupo. Fueron listados datos de pacientes con valores de Grado 3 ó 4 de química.

Evaluación de Biomarcadores Moleculares

Se estudiaron biomarcadores tumorales (ARNm y ADN) para evaluar la utilidad pronóstica en la identificación de respondedores y no respondedores en ambos grupos de tratamiento. Biomarcadores moleculares fueron evaluados en tejido tumoral de archivo embebido en parafina de los pacientes que entraron en el ensayo. Muestras de sangre para la evaluación de biomarcadores moleculares se recogieron dentro de dos semanas antes de comenzar el tratamiento, y luego cada otro ciclo (Día 1 de los Ciclos 3, 5, 7, etc.). Si los pacientes participaron tanto en el muestreo farmacocinético y como en la recogida opcional de sangre para biomarcadores, la extracción de sangre al inicio del estudio para los biomarcadores se realizó al menos 2 días antes del Día 1 con el fin de reducir la cantidad de sangre extraída con cada punción venosa. Se recogieron aproximadamente 25 mL de sangre en cada punto de muestreo para evaluaciones de biomarcadores moleculares.

Estos biomarcadores incluyen el análisis tanto de ARN y como de ADN utilizando ensayos cuantitativos basados en PCR. Para biomarcadores de ADN, pérdida de heterocigosidad (PDH) de polimorfismo de nucleótido simple (PNS), mutación Kras, y metilación de la región promotora de genes relacionados con el tumor se examinaron tanto para el tejido del tumor como para sangre. La expresión de biomarcadores moleculares tales como SPARC en tejidos tumorales embebidos en parafina se evaluaron para la expresión de ARNm y estado epigenético específico (metilación de gen promotor) para determinar su utilidad potencial clinicopatológica relacionada con el tratamiento con *Nab-paclitaxel*. El objetivo fue evaluar genes relacionados con el tumor específicos para la regulación hacia arriba y hacia abajo y para identificar los patrones de expresión de genes específicos o biomarcadores específicos que se relacionan con la respuesta al tratamiento y el pronóstico de la enfermedad. Además, secciones de tejido embebido en parafina se obtuvieron de la biopsia del tumor para inmunohistoquímica (IHC) para evaluar SPARC y para la validación de biomarcadores tumorales moleculares. Los tejidos fueron recogidos de los dos grupos aleatorios del ensayo. Fue usado el tejido tumoral que estaba disponible a partir de la biopsia. Procedimientos adicionales no se llevarán a cabo con el propósito de obtener tejido tumoral para análisis de biomarcadores moleculares.

Además, los biomarcadores sanguíneos que han demostrado utilidad pronóstica en el seguimiento de los pacientes durante el tratamiento [células tumorales circulantes (CTC) y ADN circulante (ADNc)] se sometieron a ensayo. Estos ensayos pueden proporcionar una estrategia alternativa para predecir mejor recurrencia de la enfermedad metastásica, la respuesta de la enfermedad, y la ayuda en el manejo de la enfermedad de los pacientes con cáncer de pulmón. Para el ensayo de estos biomarcadores, se pidió a los pacientes para proporcionar un volumen adicional de sangre (aprox. 25 mL) al inicio del estudio y en el Día 1 de cada otro ciclo a partir de entonces, en el momento de muestreo de rutina para los recuentos sanguíneos y químicas (ver el cronograma de eventos).

Muestras tumorales se obtuvieron de los pacientes tratados en este estudio para obtener datos preliminares sobre una correlación potencial entre la expresión y la respuesta SPARC a la terapia combinada con *Nab*-paclitaxel/Carboplatino o Taxol/Carboplatino. En aquellos casos en que estaban disponibles muestras tumorales de pacientes tratados en este estudio, las muestras de tumor se presentaron a un laboratorio central para análisis SPARC. Las muestras se corrieron de manera ciega a la asignación al tratamiento y a la respuesta que el paciente tuvo al tratamiento.

Se analizó la correlación de SPARC y otros biomarcadores moleculares con los resultados de eficacia. Los siguientes análisis se realizaron para cada régimen de tratamiento. Se utilizó estadística descriptiva para resumir los biomarcadores de respondedores frente a no respondedores. Las medidas continuas fueron resumidas por tamaño de la muestra, media, mediana, desviación estándar, valores mínimos y máximos. Medidas categóricas se resumieron por número y porcentaje de pacientes en cada categoría. Para evaluar la relación entre la respuesta tumoral objetiva y biomarcadores, un análisis de regresión logística se realizó con un efecto para biomarcador en el modelo. La relación con el control de la enfermedad se analizó de una manera similar. Para evaluar la relación de SLP con biomarcadores, se utilizó un análisis de regresión de Cox con un efecto para biomarcador en el modelo. Además, para SPARC y otros biomarcadores con medidas binarias, SLP fue resumida por tiempo de SLP media (incluyendo IC de 95%) para cada categoría de biomarcador junto con el cociente de riesgo (incluyendo IC de 95%). La curva de Kaplan-Meier para SLP fue presentada gráficamente para cada categoría de biomarcadores y las diferencias en las curvas se probaron usando la prueba de Mantel-Cox.

Resultados

Características al inicio del estudio e histológicas estaban bien equilibradas en los dos grupos. La intensidad de la dosis de paclitaxel fue mayor en el grupo *Nab*-paclitaxel/Carboplatino vs. Taxol/Carboplatino (82 vs 65 mg/m²/wk). La tasa de respuesta general (TRG) de *Nab*-paclitaxel/Carboplatino fue superior a Taxol/Carboplatino tanto por revisión radiológica independiente (RRI) (33% vs. 25%, $P=0,005$), una mejora del 31%, y por revisión del investigador (37% vs. 30%, $P=0,008$), una mejora del 26%. El análisis por histología reveló TRG significativamente mejorada para *Nab*-paclitaxel/Carboplatino vs. Taxol/carboplatino en pacientes de carcinoma de células escamosas (41% vs. 24%, $P < 0,001$, RRI), una mejora de 67%, y *Nab*-paclitaxel/Carboplatino fue tan efectivo como Taxol/Carboplatino en pacientes con carcinoma de células no escamosas (TRG 26% vs. 25%). *Nab*-paclitaxel/Carboplatino fue bien tolerado, con perfil de seguridad significativamente mejorado vs. Taxol/Carboplatino a pesar de dosis de paclitaxel acumulado más alta entregada (1442 mg/m² 1131 vs. mg/m²) sin premedicación:

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

Nab-paclitaxel/Carboplatino mejoraron significativamente la TRG y el perfil de seguridad vs. Taxol/Carboplatino como primera línea de terapia para CPNM avanzado. *Nab*-paclitaxel/Carboplatino fue especialmente activo en la dificultad de tratar subconjunto de carcinoma de células escamosas, lo que puede atribuirse en parte a un aumento intratumoral de *Nab*-paclitaxel/Carboplatino entregado a través de la vía gp60-CAV1 en células de carcinoma escamoso (Yoo y col. Lung Cancer. 2003 42:195-202) con sobreexpresión aberrante de CAV1.

Ejemplo 2: Tratamiento de Cáncer Pulmonar

Este ejemplo proporciona los resultados de un ensayo de fase 3 que estudió la eficacia de Abraxane® (*Nab*-paclitaxel o nab-P) vs. Taxol® (P) en combinación con carboplatino (nab-PC v. PC) en cancer pulmonar no microcítico avanzado (CPNM) de todos los tipos histológicos.

Procedimientos: Primera línea Etapa IIIB o IV CPNM pts (ECOG 0/1) fueron aleatorizados para C AUC6 q3w y, o nab-P 100 mg/m² semanalmente sin premedicación (n = 521) o P 200 mg/m² una vez cada tres semanas con premedicación (n = 531). Criterio de valoración primario: TRG, por revisión radiológica independiente (RRI).

Resultados: Características iniciales e histológicas fueron bien balanceadas La intensidad de la dosis de paclitaxel fue mayor en nab-PC vs. PC (82 vs 65 mg/m²/wk). nab-PC fue superior a PC tanto por RRI (33% vs. 25%, $P=0.005$), una

mejora de 31% (1,313 relación de respuesta (TR), IC de 95%: 1,082, 1,593), y por revisión del investigador (37% vs. 30%, $P=0,008$), una mejora de 26% (1,259 TR, IC: 1,060, 1,496). El análisis histológico mostró TRG significativamente mejorada para nab-PC vs. PC en carcinoma de células escamosas pts (SQC) (41% vs. 24%, $P < 0,001$, RRI), una mejora de 67% (1,669 TR, IC: 1,262, 2,208). nab-PC fue tan efectiva como PC en no SQC pts (TRG 26% vs. 25%). nab-PC fue bien tolerado, con perfil de seguridad significativamente mejorado vs. PC a pesar de la mayor dosis de paclitaxel entregada (1338 vs. 1100 mg/m²).

Eventos estadísticamente significativos	nab-PC	PC	P-valor
	n = 514	n = 524	
G ≥3 No hematológico, n (%)			
Neuropatía	15 (3)	56 (11)	<0,001
Mialgia	1 (<1)	10 (2)	0,011
Artralgia	0	8 (2)	0,008
G 4 No hematológico, n (%)			
Neutropenia	49 (11)	98 (22)	<0,001
Trombocitopenia	23 (5)	5 (1)	0,001
Anemia	21 (5)	4 (1)	0,001

Conclusiones: nab-PC mejoró significativamente la TRG y el perfil de seguridad vs. PC como terapia de primera línea para CPNM avanzado. nab-PC fue especialmente activo en el subconjunto SQC, que puede en parte ser atribuido a sobreexpresión de CAV1 aberrante en células de carcinoma escamoso (Yoo 2003) y la alta acumulación intratumoral de nab-P vía el gp60-CAV 1.

Ejemplo 3: Nab-paclitaxel en combinación con carboplatino como terapia de primera línea en pacientes diabéticos con cáncer de pulmón no microcítico avanzado (CPNM)

La diabetes y la otras comorbilidades relacionadas con la edad frecuentemente ocurren en conjunto en pacientes con CPNM y pueden afectar la tolerancia al tratamiento. En un ensayo de fase III, Nab-paclitaxel (nab-P, partículas de paclitaxel unidas a albúmina de 130 nm) + carboplatino (C) mejoraron significativamente los criterios de valoración primarios de la tasa de respuesta general (TRG) de 25% a 33% ($P = 0,005$), con una tendencia hacia una mejor supervivencia general (SG) y supervivencia libre de progresión (SLP) vs. paclitaxel a base de solvente (sb-P) + carboplatino en pacientes con CPNM avanzado. Este análisis exploratorio examinó los resultados de eficacia y seguridad en pacientes diabéticos.

Pacientes con etapa 111B/IV CPNM no tratados fueron aleatorizados 1:1 a carboplatino AUC 6 en el día 1 y, o bien Nab-paclitaxel 100 mg/m² en los días 1, 8, 15 o paclitaxel a base de solvente 200 mg/m² el día 1 q21 días. La tasa de respuesta general y supervivencia libre de progresión se determinó por examen centralizado ciego. Valores de P para tasa de respuesta general basada en chi-cuadrado y los de la supervivencia general y supervivencia libre de progresión se basaron en Prueba de mantel-Cox. Múltiples análisis de sensibilidad se realizaron para confirmar las diferencias de tratamiento.

31 pacientes en el grupo Nab-paclitaxel/carboplatino y 30 pacientes en el grupo paclitaxel/carboplatino a base de solvente se incluyeron en este análisis. Similar a intención de tratamiento (IDT), la mayoría de los pacientes diabéticos eran varones (75%), blancos (62%), con estado funcional de ECOG de 1 (79%), y enfermedad en etapa IV (85%). En estos pacientes, la tasa de respuesta general para Nab-paclitaxel/carboplatino vs. a paclitaxel/carboplatino a base de solvente era 52% vs. 27% (relación de tasa de respuesta 1,935, $P = 0,046$), supervivencia libre de progresión media fue de 10,9 frente a 4,9 meses (HR 0,416, $P = 0,016$), y supervivencia general media fue de 17,5 frente a 11,1 meses (HR 0,553, $P = 0,057$). El porcentaje de pacientes que experimentaron efecto adverso ≥ 1 fue similar entre los diabéticos y poblaciones con intención de tratamiento. Metformina se utilizó de forma concomitante en el 26% y el 30% de los pacientes diabéticos en el grupo Nab-paclitaxel/carboplatino vs. el grupo paclitaxel/carboplatino a base de solvente, respectivamente. Entre los pacientes diabéticos, el grado más común de 3/4 de efectos adversos en grupo Nab-paclitaxel/carboplatino vs. el grupo paclitaxel/carboplatino a base de solvente fueron neutropenia (53% vs. 55%), anemia (23% vs. 10%), neuropatía periférica (7% vs. 23%), trombocitopenia (20% vs. 7%), y fatiga (7% vs. 10%); las diferencias no fueron significativas.

En este análisis, nab-Paclitaxel (nab-PIC) demostró una actividad prometedora y fue bien tolerado en pacientes diabéticos con CPNM avanzado. Estos resultados justifican más estudios en una mayor población de pacientes con diabetes.

Ejemplo 4: Nab-Paclitaxel en combinación con carboplatino como terapia de primera línea en pacientes con cáncer de pulmón de no microcítico (CPNM) avanzado: análisis de factores de pronóstico

Identificación de pronóstico es crítica para la adecuada selección de los pacientes y el régimen de quimioterapia. En un ensayo de fase 3, *nab*-paclitaxel (*nab*-P, partículas de paclitaxel unidas a albúmina de 130 nm) + carboplatino (C) vs. paclitaxel basado en solvente (sb-P) + carboplatino mejoró significativamente la tasa de respuesta general (criterio de valoración primario 33% vs. 25%, $P = 0.005$), con una tendencia hacia una mejor supervivencia general y supervivencia libre de progresión en pacientes con CPNM avanzado. Este análisis exploratorio examinó los factores pronósticos y los resultados clínicos con *nab*-paclitaxel/carboplatino.

Pacientes con CPNM en etapa IIIB/IV no tratado y estado de desempeño de ECOG de 0/1 fueron aleatorizados 1:1 a carboplatino AUC 6 día 1 y o bien 100 mg/m² de *nab*-paclitaxel los días 1, 8, 15 ($n = 51$) o 200 mg/m² de paclitaxel a base de solvente día 1 ($n = 531$) q21 días. La tasa de respuesta general y supervivencia libre de progresión se evaluaron por revisión centralizada ciega. Valores de P para tasa de respuesta general basada en chi-cuadrado y los de la supervivencia general y supervivencia libre de progresión se basaron en Prueba de Mantel-Cox.

El cociente de riesgo/cociente de peligro favoreció *Nab*-paclitaxel/carboplatino para tasa de respuesta general, supervivencia libre de progresión y supervivencia general para la mayoría de los factores analizados. Interacciones de factores cuantitativos significativos tratamiento-por-pronóstico se observaron para algunos factores clave con respecto a resultados. Efecto del tratamiento comparativo fue mantenido en pacientes sin esos factores. En pacientes con ≥ 4 sitios metastásicos, diferencias de tratamiento significativa favoreciendo *Nab*-paclitaxel/carboplatino se observaron para la tasa de respuesta general (proporción de tasa de respuesta [RRR] 3,40; $P = 0,003$) y supervivencia general (cociente de riesgo [HR] 0,562; $P = 0,009$), y tendió a favor de *Nab*-paclitaxel/carboplatino para supervivencia libre de progresión (HR 0,735; $P = \text{NS}$). En pacientes con diabetes, diferencias significativas de tratamiento favoreciendo *nab*-paclitaxel/carboplatino fueron notados para supervivencia libre de progresión (HR 0,416; $P = 0,016$) y tasa de respuesta general (RRR 1,94; $P = ,046$), y tendió a favor de *nab*-paclitaxel/carboplatino para supervivencia general (HR 0,553; $P = ,057$). En pacientes con CPNM escamoso, diferencias significativas de tratamiento favoreciendo *nab*-paclitaxel/carboplatino fueron notados para tasa de respuesta general (RRR 1,68; $P < ,001$) y tendieron a favor de *nab*-paclitaxel/carboplatino para supervivencia general (HR 0,890; $P = \text{NS}$). En pacientes ≥ 70 años, diferencias significativas de tratamiento favoreciendo *nab*-paclitaxel/carboplatino fueron notados para supervivencia general (HR 0,583; $P = 0,009$) y tasa de respuesta general (RRR 1,39; $P = 0,013$), y tendió a favor de *nab*-paclitaxel/carboplatino para supervivencia libre de progresión (HR 0,687; $P = \text{NS}$). No se observaron diferencias favoreciendo significativas el tratamiento paclitaxel/carboplatino a base de solvente.

Una tendencia hacia la mejoría de los resultados se observó con *Nab*-paclitaxel/carboplatino vs. paclitaxel/carboplatino a base de solvente en la mayoría de los factores de pronóstico analizados. CPNM escamoso, diabetes, edad ≥ 70 años y ≥ 4 sitios metastásicos fueron pronóstico de resultados mejorados con *Nab*-paclitaxel/carboplatino vs. a paclitaxel/carboplatino a base de solvente.

Ejemplo 5: Seguridad y eficacia de Nab®-paclitaxel semanalmente en combinación con carboplatino como terapia de primera línea en pacientes diabéticos con cáncer de pulmón no microcítico avanzado (CPNM)

La seguridad y eficacia de carboplatino, ya sea con *Nab*-paclitaxel 100 mg/m² semanalmente (*nab*-PIC) o paclitaxel a base de solvente 200 mg/m² cada 3 semanas (sb-P/C) se evaluó en personas de edad avanzada (≥ 70 años) frente a pacientes más jóvenes con cáncer de pulmón no microcítico (CPNM) avanzado incluidos en el ensayo fase III CA031.

El quince por ciento de (IDT) pacientes con intención de tratamiento (156/1,052) eran de edad avanzada (*Nab*-paclitaxel/carboplatino, $n = 73$; paclitaxel/carboplatino a base de solvente, $n = 81$; 2 no fueron tratados). La mayoría de los pacientes de edad avanzada era de sexo masculino (72%), blancos (71 %), con línea base Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) estado de desempeño de 1 (73%) y enfermedad en etapa IV (83%). El número medio de ciclos administrados fue de 5,0 con *Nab*-paclitaxel/carboplatino vs 6,0 con a paclitaxel/carboplatino a base de solvente. Las características iniciales fueron generalmente bien equilibradas entre los grupos de tratamiento en la población de edad avanzada; sin embargo, el grupo *Nab*-paclitaxel/carboplatino tuvo más pacientes con histología escamosa (47% vs. 37%) y más fumadores antiguos (47% vs. 39%).

En pacientes de edad avanzada, evaluación radiológica independiente reveló una mayor tasa de respuesta general (respuestas completas o parciales confirmadas) con *Nab*-paclitaxel/carboplatino vs. paclitaxel/carboplatino a base de solvente (34% vs. 24%; relación de tasa de respuesta [RRR] = 1.385; $P = 0,196$). En pacientes < 70 años de edad, una mejora significativa en la TRG se observó con *Nab*-paclitaxel/carboplatino vs. paclitaxel/carboplatino a base de solvente (32% vs. 25%; RRR = 1,300; $P = 0,013$). No se observó interacción significativa ($P = 0,0814$) entre la edad y el efecto del tratamiento sobre la tasa de respuesta general.

En pacientes de edad avanzada, una tendencia no significativa hacia una mejor supervivencia libre de progresión (8,0 meses con *Nab*-paclitaxel/carboplatino frente a 6,8 meses con paclitaxel/carboplatino a base de solvente; cociente de

riesgo [HR] 0,687; $P = 0,134$) y una mejora significativa en la supervivencia general media (19,9 meses con *Nab*-paclitaxel/carboplatino vs. 10,4 meses con paclitaxel/carboplatino a base de solvente; HR 0,583; $P = 0,009$) se observaron con *Nab*-paclitaxel/carboplatino vs. paclitaxel/carboplatino a base de solvente. No se observaron diferencias en la supervivencia libre de progresión o la supervivencia general en pacientes < 70 años de edad. Se observó interacción significativa ($P = 0,018$) entre la edad y el efecto del tratamiento sobre la supervivencia general.

Tabla 4. Resultados de Seleccionar Poblaciones del Ensayo CA031

	IDT ¹		No ancianos		Ancianos	
			< 70 años		≥ 70 años	
Tratamiento	<i>nab</i> -P/C	sb-P/C	<i>nab</i> -P/C	sb- ' P/C	<i>nab</i> -P/C	sb-P/C
n	514	524	447	449	74	82
TRG, %	33	25	32	25	34	24
Proporción de tasa de respuesta	1,313		1,300		1,385	
IC 95%	1,082 - 1,593		1,055 - 1,603		0,843 - 2,227	
<i>P</i> valor	0,005		0,013		0,196	
SLP media en meses	6,3	5,8	6,0	5,8	8,0	6,8
HR	0,902		0,903		0,687	
IC 95%	0,767 - 1,060		0,759 - 1,074		0,420 - 1,123	
<i>P</i> valor	0,214		0,256		0,134	
SG media en meses	12,1	11,2	11,4	11,3	19,9	10,4
HR	0,922		0,999		0,583	
IC 95%	0,797 - 1,066		0,855 - 1,167		0,388 - 0,875	
<i>P</i> valor	0,271		0,988		0,009	

Las abreviaturas en la tabla 4: IC, intervalo de confianza; HR, cociente de riesgo; IDT, intento-de-tratamiento; *Nab*-P/C, *nab*-paclitaxel + carboplatino; TRG, tasa de respuesta general; SG, supervivencia general; SLP, supervivencia libre de progresión; sb-P/C, paclitaxel a base de solvente + carboplatino; *P* valores de IDT basados en prueba chi-cuadrado; todos los demás valores *P* basados en prueba chi-cuadrado para TRG, estratificado de Mantel-Cox para SG y SLP.

A pesar de una intensidad de dosis más alta semanal con *Nab*-paclitaxel/carboplatino vs. paclitaxel/carboplatino a base de solvente, pacientes de edad avanzada que reciben *Nab*-paclitaxel/carboplatino experimentaron significativamente menos neuropatía sensorial de todos los grados ($P = 0,001$), neutropenia ($P = 0,015$), y artralgia ($P = 0,029$) frente a los que recibieron paclitaxel/carboplatino a base de solvente pero más anemia ($P = 0,007$). Una tendencia similar se observó en pacientes < 70 años de edad. Menos pacientes de edad avanzada en el grupo *Nab* -paclitaxel/carboplatino vs. grupo paclitaxel/carboplatino a base de solvente experimentaron neutropenia de grado 3/4 (55% vs. 73%, respectivamente; $P = 0,018$). Tasas de neutropenia de grado 3/4 se mantuvieron altas del ciclo 2 al ciclo 6 en pacientes ancianos que recibieron paclitaxel/carboplatino a base de solvente, mientras que las tasas alcanzaron su punto máximo en el ciclo 3 y luego disminuyeron progresivamente en pacientes que reciben *Nab* -paclitaxel/carboplatino. En pacientes de edad avanzada, tasas de neuropatía de grado 3/4 fueron significativamente menores ($P = 0,007$), y neuropatía se produjo más tarde durante el tratamiento (48 vs. a 24,5 días, $P = 0,002$) con *Nab* -paclitaxel/carboplatino vs. paclitaxel/carboplatino a base de solvente. En los grupos *Nab* -paclitaxel/carboplatino vs. paclitaxel/carboplatino a base de solvente, respectivamente, 55% vs. 37% tuvieron reducción de la dosis de taxano, debido principalmente a neutropenia, trombocitopenia, anemia, o neuropatía sensorial. En el momento del corte de datos para el análisis final, todos los pacientes de edad avanzada, excepto uno en el grupo *Nab* -paclitaxel/carboplatino y tuvo la terapia discontinuada; la razón más común para la interrupción fue la enfermedad progresiva. El cumplimiento cuestionario de Evaluación Funcional de Terapia del Cáncer (EFTC)-Taxano fue alto (99%), y la mayoría de los pacientes proporcionó evaluaciones de seguimiento (90%). Efectos significativos de tratamiento a favor del grupo *Nab* paclitaxel/carboplatino se observaron neuropatía relatada por pacientes ($P < 0,001$), dolor en manos/pies ($P < 0,001$), pérdida de audición ($P = 0,022$), y edema ($P = 0,004$).

Tabla 5: Eventos Adversos de Grado ≥ 3 en IDT y Seleccionar Poblaciones del Ensayo CA031

	IDT ¹		No ancianos		Ancianos	
			< 70 años		≥ 70 años	
Tratamiento	<i>nab</i> -P/C	sb-P/C	<i>nab</i> -P/C	sb-P/C	<i>nab</i> -P/C	sb-P/C

	IDT ¹		No ancianos		Ancianos	
			< 70 años		≥ 70 años	
n	514	524	441	443	73	81
Anemia, %	27	7 ^a	28	6 ^a	23	10 ^a
Neutropenia, %	47 ^b	58	45	55	54 ^b	74
Trombocitopenia, %	18	9 ^a	18	8 ^a	23	14
Neuropatía sensorial, %	3 ^b	12	2 ^b	9	7 ^b	23
Anorexia, %	2	< 1	2	< 1	1	0

Abreviaciones en la Tabla 5: IC, intervalo de confianza; HR, coeficiente de riesgo; IDT, intención de tratamiento; *nab*-P/C, *nab*-paclitaxel + carboplatino; TRG, tasa de respuesta general; SG, supervivencia general; SLP, supervivencia libre de progresión; sb-P/C, paclitaxel a base de solvente + carboplatino.

^aP < 0,05 a favor de sb-P/C para todos los grados.

^b P < 0,05 a favor de *nab*-P/C para todos los grados.

Valores de base *Pen* prueba Cochran-Mantel-Haenszel para todos los grados

En pacientes de edad avanzada con CPNM avanzado de todos los tipos histológicos, la terapia de primera línea con *Nab* paclitaxel/carboplatino produjo una tendencia hacia una mayor tasa de respuesta general y supervivencia libre de progresión y mejoró significativamente la supervivencia general en comparación con paclitaxel/carboplatino a base de solvente, con un mejor perfil de tolerabilidad.

El cáncer de pulmón es principalmente una enfermedad de los ancianos, y la edad media al diagnóstico es de 71 años (Howlader N, Noone A, Krapcho M, y col (eds). SEER Cancer Statistics Review, 1975-2008. National Cancer Institute; Bethesda, MD. Descrito en la Internet en seer.cancer.gov/csr/1975_2008/results_single/sect_01_table.11_2pgs.pdf. Consultado el 8 de agosto de 2012). Pacientes ancianos están a menudo insuficientemente representados en ensayos clínicos, y el tratamiento es un reto porque el número de comorbilidades preexistentes, aumento de la incidencia de la polifarmacia, y mayor riesgo de toxicidad de la quimioterapia (Quiox E. (2011) "Optimal pharmacotherapeutic strategies for elderly patients with advanced non-small cell lung cancer." *Drugs Aging*.28: 885-894; Gridelli C. (2002) "Does chemotherapy have a role as palliative therapy for unfit or elderly patients with non-small cell lung cancer?" *Lung Cancer*. 28:S45-S50). Los resultados de este análisis apoyan los resultados de eficacia y seguridad del ensayo completo, aleatorizado, internacional, de fase III CA031 comparando *Nab*- paclitaxel/carboplatino vs. paclitaxel/carboplatino a base de solvente en pacientes con CPNM avanzado (Socinski MA, Bondarenko I, Karaseva NA, y col. (2012) "Weekly nab-paclitaxel in combination with carboplatin versus solvent-based paclitaxel plus carboplatin as first-line therapy in patients with advanced non-small-cell lung cancer: final results of a phase III trial." *J Clin Oncol*. 30:2055-2062) y sugieren que *Nab* -paclitaxel/carboplatino debe ser considerado entre opciones de tratamiento de primera línea para los pacientes de edad avanzada con CPNM avanzado.

Entre los pacientes de edad avanzada en este análisis, la terapia de primera línea con *Nab* -paclitaxel/carboplatino vs. paclitaxel/carboplatino a base de solvente se asoció con una mejor tolerabilidad así como mejor control de los síntomas y de la enfermedad. Estos factores pueden haber permitido a los pacientes a seguir el tratamiento más largo y, posteriormente, recibir tratamiento de segunda línea, lo que puede haber contribuido a la mejora en la supervivencia general en comparación con la terapia con paclitaxel/carboplatino a base de solvente. El perfil de acontecimientos adversos en pacientes de edad avanzada refleja lo que se ha descrito para la población con intención de tratamiento del estudio (Socinski MA, Bondarenko I, Karaseva NA, y col. (2012) "Weekly nab-paclitaxel in combination with carboplatin versus solvent-based paclitaxel plus carboplatin as first-line therapy in patients with advanced non-small-cell lung cancer: final results of a phase III trial." *J Clin Oncol*. 30:2055-2062) y para los pacientes < 70 años de edad. Esto es prometedor en particular en términos de la tasa de neuropatía en la población anciana porque la neuropatía ha sido históricamente limitante de la dosis en regímenes a base de taxano (Mielke S, Sparreboom A, Mross K. (2006) "Peripheral neuropathy: a persisting challenge in paclitaxel-based regimens." *Eur J Cancer*. 42:24-30). En pacientes ancianos que reciben *Nab*- paclitaxel/carboplatino, la neutropenia de grado ≥ 3 disminuyó después del ciclo 3, lo que puede haber permitido la entrega de dosis más altas e intensas y puede haber contribuido a la ventaja de supervivencia aparente.

Aunque el tamaño de la muestra del subconjunto de pacientes de edad avanzada es relativamente pequeño (15% de la población general de prueba), la combinación de *Nab* -paclitaxel/carboplatino parece particularmente prometedora si se compara con los datos en su contexto histórico para dobletes a base de platino en pacientes ancianos con CPNM (Quiox E, Zalcman G, Oster JP, y col. (2011) "Carboplatin and weekly paclitaxel doublet chemotherapy compared with

monotherapy in elderly patients with advanced non-small-cell lung cancer: IFCT-0501 randomized, phase 3 trial." Lancet. 378:1079-1088; Kudoh S, Takeda K, Nakagawa K, y col. (2006) "Phase III study of docetaxel compared with vinorelbine in elderly patients with advanced non-small-cell lung cancer: results of the West Japan Thoracic Oncology Group Trial (WJTOG 9904). J Clin Oncol. 24:3657-3663; Belani CP, Fossella F. (2005) "Elderly subgroup analysis of a randomized phase III study of docetaxel plus platinum combinations versus vinorelbine plus cisplatin for first-line treatment of advanced non-small cell lung carcinoma (TAX 326)." Cancer. 104:2766-2774; Lilenbaum RC, Herndon JE 2nd, List MA, y col. (2005) Single-agent versus combination chemotherapy in advanced non-small-cell lung cancer: the Cancer and Leukemia Group B (study 9730)." J Clin Oncol. 23: 190-196) y garantiza evaluación adicional en estudios más amplios. Un ensayo de fase III (IFCT-0501) de paclitaxel/carboplatino a base de solvente vs. vinorelbina o monoterapia con gemcitabina en pacientes de edad avanzada (70-89 años con estado funcional de ECOG 0-2) demostró mejora de la supervivencia con quimioterapia a de doblete a base de platino (supervivencia general media: 10,3 vs. 6,2 meses; HR 0,64; $P < 0,0001$); sin embargo, efectos tóxicos, también se observaron con mayor frecuencia con quimioterapia de doblete (neutropenia de grado 3/4, 48,4% vs. 12,4%) (Quoix E, Zalcman G, Oster JP, y col. (2011) "Carboplatin and weekly paclitaxel doublet chemotherapy compared with monotherapy in elderly patients with advanced non-small-cell lung cancer: IFCT-0501 randomized, phase 3 trial." Lancet. 378:1079-1088).

A pesar de que comparaciones en estudios cruzados deben hacerse con precaución, la supervivencia media general entre pacientes ancianos que reciben paclitaxel/carboplatino a base de solvente en CA031 era similar a la de IFCT-0501 (10,4 meses) y significativamente mayor entre los que recibieron *nab*-paclitaxel/carboplatino (19,9 meses; $P = 0,009$); esto da soporte al uso de quimioterapia de doblete en pacientes ancianos con CPNM. Terapias de agente único o dobletes a base de platino se recomiendan como terapia de primera línea en pacientes ancianos con CPNM avanzado (National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Non-Small Cell Lung Cancer. V 3,2012), y dobletes a base de taxano han demostrado eficacia alentadora y perfiles de seguridad tolerables en esta población.

Las posibles limitaciones de este estudio incluyen: análisis post-hoc con un pequeño tamaño de la muestra, más pacientes con histología escamosa y más antiguos fumadores en el grupo *Nab*-paclitaxel/carboplatino en comparación con grupo paclitaxel/carboplatino a base de solvente, que podría haber dado lugar a un mejor pronóstico para pacientes tratados con *Nab*-paclitaxel/carboplatino. Ensayo seleccionado para pacientes aptos (estado de desempeño de ECOG de 0 ó 1), mientras que los pacientes en la clínica con frecuencia están menos aptos (estado funcional de ECOG de 2) y, por lo tanto, pueden experimentar menor eficacia y/o disminución de la tolerabilidad en un escenario de mundo real.

REIVINDICACIONES

- 5 **1.** Una composición que comprende nanopartículas que comprenden paclitaxel y una albúmina para uso en un procedimiento de tratamiento cáncer pulmonar de células microcíticas (CPNM) en un individuo, donde el procedimiento comprende administrar al individuo a) una cantidad efectiva de la composición y b) una cantidad efectiva de un agente a base de platino, donde el tratamiento se basa en los individuos que tienen diabetes.
- 10 **2.** La composición para uso según la reivindicación 1, donde el tratamiento se basa además en individuos que tienen una o más de las siguientes características:
 (i) tienen cuatro o más sitios metastásicos; y
 (ii) tienen por lo menos aproximadamente 70 años de edad.
- 15 **3.** La composición para uso según la reivindicación 1 o 2, donde el procedimiento comprende además seleccionar al individuo para tratamiento basado en el individuo que tiene diabetes.
- 20 **4.** La composición para uso según la reivindicación 3, donde el procedimiento comprende además seleccionar al individuo para tratamiento basado en el individuo que tiene una o más de las siguientes características:
 (i) tienen cuatro o más sitios metastásicos; y
 (ii) tienen por lo menos aproximadamente 70 años de edad.
- 25 **5.** La composición para uso según una cualquiera de las reivindicaciones 1-4, donde el tratamiento se basa en el individuo que tiene carcinoma de células escamosas.
- 6.** La composición para uso según una cualquiera de las reivindicaciones 1-5, donde la dosis de paclitaxel en la composición es de entre aproximadamente 50 mg/m² y aproximadamente de 125 mg/m².
- 7.** La composición para uso según una cualquiera de las reivindicaciones 1-6, donde la composición se administra semanalmente.
- 30 **8.** La composición para uso según una cualquiera de las reivindicaciones 1-7, donde la cantidad efectiva del agente a base de platino está entre aproximadamente AUC=2 y aproximadamente AUC=6.
- 35 **9.** La composición para uso según una cualquiera de las reivindicaciones 1-8, donde el procedimiento comprende administrar el agente a base de platino una vez cada tres semanas.
- 10.** La composición para uso según una cualquiera de las reivindicaciones 1-9, donde el procedimiento comprende la administración de a) la composición a la dosis de 100 mg/m² de paclitaxel semanalmente y b) el agente a base de platino en la cantidad de AUC = 6 una vez cada tres semanas.
- 40 **11.** La composición para uso según cualquiera de las reivindicaciones 1-14, donde
 (i) paclitaxel en las nanopartículas está revestido con albúmina; y/o
 (ii) Las nanopartículas en la composición tienen un diámetro medio no mayor de aproximadamente 200 nm.
- 45 **12.** La composición para uso según una cualquiera de las reivindicaciones 1-11, donde el CPNM es CPNM en Etapa IIIB o CPNM en Etapa IV.
- 13.** La composición para uso según una cualquiera de las reivindicaciones 1-12, donde el procedimiento comprende la administración parenteral de la composición, opcionalmente la administración intravenosa de la composición.
- 50 **14.** La composición para uso según una cualquiera de las reivindicaciones 1-13, donde en el agente a base de platino es carboplatino.
- 15.** La composición para uso según una cualquiera de las reivindicaciones 1-14, donde el individuo es humano.