



No. 11-143266-00006-0000

Fecha: 2012-08-31 16:18:06 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 400 OPOSIOBSERVTER Folios: 25

DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES
PRESENTACIÓN DE OPOSICIÓN

1. Oposición a solicitud de:

- ☒ Patente de invención
☐ Registro de Diseño Industrial
☐ Patente de Modelo de Utilidad
☐ Esquema de Trazado de Circuitos Integrados

Número de expediente: 11-143-266

Solicitante: GENENTECH, INC.

Apoderado: JUAN PABLO CADENA SARMIENTO

Título de la Nueva Creación: TERAPIA COMPLEMENTARIA CONTRA EL CANCER

Gaceta: 645 de 31 de mayo de 2012, No. de publicación 651

2. Datos del Opositor

☐ Persona Natural

☒ Persona Jurídica

TECNOQUIMICAS S.A.

Nombre o denominación / Razón social completa

Documento de identificación: C.C. ☐ C.E. ☐ NIT ☒ Otro ☐Cuál

Número 890 300 466-5

Dirección Calle 23 No. 7-39 Ciudad Cali

Teléfono (092) 882.55.55 Fax: (092) 883.88.59 E-mail:



Autorizo expresamente a la Superintendencia de Industria y Comercio para que todas las comunicaciones sean enviadas a través de la dirección de correo electrónico

3. Datos del representante o apoderado:

REYES VILLAMIZAR JOSE LUIS

79 152.473

44655

Apellidos y Nombre

Documento de identificación

T.P. No.

Dirección del representante

Cra 17 No. 88-23 Of.205

Dirección electrónica

info@reyes-abogados.com

No. Fax

621.25.42

Número telefónico

621.26.31

En caso de haber presentado poder general para asuntos que se adelanten ante la Delegatura de Propiedad Industrial, sírvase indicar el número de su radicación

6. Fundamentos de la oposición

Causal: Incumplimiento de requisitos de patentabilidad (Título II, Capítulo I, Decisión 486 de 2000)

Justificación: VER ANEXO

Prórroga:

SI ☒

NO ☐

7. Anexos

- ☒ Comprobante de pago de la tasa para la presentación de la solicitud No. _____ Fecha: _____
- ☒ Poder, si fuera el caso con el que se acredita la representación.
- ☒ Pruebas de los fundamentos de la oposición
- ☒ Copias para traslado

8. Firma

JOSÉ LUIS REYES VILLAMIZAR

Nombre y apellidos

Firma

79.152.473

C.C.

44655

T.P.

Señor

SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO

E.

S.

D.

REF: Expediente 11-143-266

**TÍTULO SOLICITADO: "TERAPIA COMPLEMENTARIA CONTRA EL
CANCER"**

**PUBLICACIÓN: Gaceta 645 de 31 de Mayo de 2012, N° de
publicación 651.**

**PRIORIDAD: US 61/171,008 DE 20/04/2009; US 61/171,318 DE
21/04/2009; US 61/181,195 DE 26/05/2009**

SOLICITANTE: GENENTECH, INC.; NSABP FOUNDATION, INC

APODERADO: JUAN PABLO CADENA SARMIENTO

TRÁMITE: PRESENTACIÓN DE OPOSICIÓN

JOSÉ LUIS REYES VILLAMIZAR, mayor de edad, identificado como aparece al pie de mi firma, abogado en ejercicio, titular de la tarjeta profesional número 44655 del Consejo Superior de la Judicatura, obrando en calidad de apoderado de la sociedad **TECNOQUÍMICAS S.A.**, en ejercicio de lo dispuesto por el artículo 42 de la Decisión 486 de 2000, muy respetuosamente me permito formular la siguiente

I. PETICIÓN

Sírvase negar el beneficio patentario a la solicitud contenida en el expediente 11-143-266, por no cumplir con lo dispuesto en la Decisión 486 de 2000, con base en los fundamentos que se expondrán a continuación.

II. LEGÍTIMO INTERÉS

Asiste a **TECNOQUÍMICAS S.A.**, legítimo interés para presentar esta oposición, pues la eventual concesión de la solicitud restringiría injustificadamente el empleo de ciertas sustancias, derivados y procesos que a nuestro juicio carecen de nivel inventivo, en detrimento de sus legítimos intereses comerciales. De igual manera mis clientes están interesados, por su misma condición de industrias farmacéuticas, en evitar la concesión de privilegios de patente que incumplan los requisitos materiales de patentabilidad establecidos en las normas vigentes, y que supongan un riesgo para la libre competencia.

III. FUNDAMENTOS DE LA OPOSICIÓN

La solicitud en curso, que se refiere a métodos caracterizados por el suministro de anticuerpos anti-VEGF (que se unen al factor de crecimiento vascular endotelial) durante un periodo de tiempo determinado, así mismo, las terapias de la presente solicitud son usadas en el tratamiento de enfermedades que requieren agentes antiangiogénicos en la terapia complementaria contra el cáncer, carece de los requisitos fundamentales para otorgársele el privilegio de patente de invención, particularmente en materia de Novedad y Nivel Inventivo si se tiene en cuenta la materia revelada entre otros, en documentos como:

- WO 2008/077077 "VEGF-Specific Antagonists For Adjuvant And Neoadjuvant Therapy And The Treatment Of Early Stage Tumors" 26-06-2008

Se observa que la presente solicitud de patente presenta un pliego de 34 reivindicaciones que reclama de forma explícita un método de terapia complementaria (reivindicaciones 1 a 12 y dependientes), un método para prevención de la recurrencia del cáncer (reivindicación 22 y dependientes), disminuir la posibilidad de recurrencia del cáncer en un paciente (reivindicación 23 y dependientes) y un equipo para el tratamiento de un paciente (reivindicación 34).

De esta manera, el solicitante reclama un método de tratar a un paciente para evitar la aparición de cáncer después de una cirugía, y de acuerdo a la legislación Decisión 486, los métodos de tratamiento no son materia patentable por lo cual se

llama la atención de este despacho ya la mayoría de reivindicaciones se encuentran enfocadas a métodos, veamos:

1-. Un método de terapia complementaria, que comprende la administración a un paciente con cáncer, luego de la cirugía definitiva, de una cantidad eficaz de un antagonista específico de VEGF, de manera de extender la sobrevida libre de enfermedad (DFS) o la sobrevida general (OS) en el paciente, donde el antagonista específico de VEGF se administra durante más de un año.

4-. Un método de terapia complementaria, que comprende la administración a un paciente con cáncer, luego de la cirugía definitiva, de una cantidad eficaz de un antagonista específico de VEGF, donde se previene o demora el avance del cáncer durante el tratamiento activo con el antagonista específico de VEGF, y donde el tratamiento activo dura más de un año.

12-. El método de la reivindicación 11, donde el avance del cáncer se previene o demora durante alrededor de 6 meses después de que ha cesado el tratamiento activo con el antagonista específico de VEGF.

23-. Un método para disminuir la probabilidad de recurrencia del cáncer en un paciente, que comprende la administración al paciente, de una cantidad eficaz de un antagonista específico de VEGF durante más de un año, donde dicha administración del anticuerpo anti-VEGF disminuye la probabilidad de recurrencia del cáncer.

30-. El método de la reivindicación 28, donde el anticuerpo anti-VEGF es bevacizumab.

32-. El método de la reivindicación 30, donde el anticuerpo anti-VEGF tiene una región variable de cadena pesada que comprende la siguiente secuencia de aminoácidos:

EVQLVESGGG LVQPGGSLRL SCAASGYTFT NTGMNWVRQA
PGKGLEWVGWINTYTGEPTY AADFKRRFTF SLDTSKSTAY
LQMNSLRAED TAVYYCAKYPHYYGSSHWYF DVWGQGTLVT VSS (SEC.

ID. NRO.: 1) y una región variable de cadena liviana que comprende la siguiente secuencia de aminoácidos:

DIQMTQSPSS LSASVGDRVIT ITCSASQDIS NYLNWYQQKP
GKAPKVLIIYF TSSLHSGVPS RFSGSGSGTD FTLTISSLQP
EDFATYYCQQ YSTVPWTFGQ GTKVEIKR (SEC. ID. NRO.: 2).

34-. Un equipo para el tratamiento de un paciente que se ha sometido a la cirugía definitiva del cáncer, que comprende un envase, donde el envase comprende una composición de anticuerpo anti-VEGF e instrucciones para el uso de la composición de anticuerpo anti-VEGF e instrucciones para el

uso de la composición de anticuerpo anti-VEGF en la terapia complementaria, donde las instrucciones establecen que la DFS a 1 año luego del inicio de la terapia complementaria para pacientes que recibieron la terapia complementaria fue de 94,3, con una relación de riesgo de 0,60.

Debido que las reclamaciones se encuentran relacionadas con método de tratamiento, y en esta medida la solicitud solo se enfoca en la administración y terapia de anticuerpos como el Bevacizumab, por lo que es necesario resaltar que cualquier tipo de cambio que se haga en el ámbito de las reivindicaciones hacia un producto implicaría ampliación de materia y carecería de sustento en la descripción, aparte de no presentar novedad en lo que al producto de los anticuerpos se refiere, por lo que se demuestra sin más que la solicitud no puede obtener beneficio de patente.

Así mismo cabe destacar que, el kit reclamado no presenta características técnicas estructurales más que la composición conocida en sí y un método de tratamiento como instrucciones en un inserto, lo que no permite que exista materia patentable según nuestra legislación.

Objeciones a la patentabilidad basados en la publicación internacional WO 2008/077077 “Vegf-Specific Antagonists For Adjuvant And Neoadjuvant Therapy And The Treatment Of Early Stage Tumors” 26-06-2008

Se ha encontrado que el documento WO 2008/077077 afecta los requisitos de patentabilidad de la presente solicitud dado que describe métodos para tratar el cáncer en un sujeto que involucran: la reducción de un tumor, métodos para tratar un sujeto con cáncer operable, métodos de terapia con neo-adyuvantes (página 1, resumen) y adicionalmente, el documento enseña que el reconocimiento de VEGF como un regulador principal de la angiogénesis en condiciones patológicas ha llevado a muchos intentos para su bloqueo en las condiciones que envuelve la angiogénesis patológica.

El rol de VEGF en el desarrollo de condiciones o enfermedades que envuelven angiogénesis, incluyen la etapa tardía y tumores metastásicos e invasivos. A pesar que es menos conocido el papel de VEGF en las etapas tempranas o cánceres en su inicio, la recurrencia de éste en el desarrollo de segundos sitios de tumores

latentes, malignos o micrometástasis, han sido divulgados como lo muestra el documento WO2008/077077 (ver página 4, líneas 10 a 15) como se observa a continuación:

"Angiogenesis is an important cellular event in which vascular endothelial cells proliferate, prune, and reorganize to form new vessels from preexisting vascular network. There is compelling evidence that the development of a vascular supply is essential for normal and pathological proliferative processes. Delivery of oxygen and nutrients, as well as the removal of catabolic products, represent rate-limiting steps in the majority of growth processes occurring in multicellular organisms".

"While induction of new blood vessels is considered to be the predominant mode of tumor angiogenesis, recent data have indicated that some tumors may grow by co-opting existing host blood vessels. The co-opted vasculature then regresses, leading to tumor regression that is eventually reversed by hypoxia-induced angiogenesis at the tumor margin".

"One of the key positive regulators of both normal and abnormal angiogenesis is vascular endothelial growth factor (VEGF)-A. VEGF-A is part of a gene family including VEGF-B, VEGF-C, VEGF-D, VEGF-E, VEGF-F, and PlGF. VEGF-A primarily binds to two high affinity receptor tyrosine kinases, VEGFR-1 (Flt-1) and VEGFR-2 (Flk-1/KDR), the latter being the major transmitter of vascular endothelial cell mitogenic signals of VEGF-A. Additionally, neuropilin-1 has been identified as a receptor for heparin-binding VEGF-A isoforms, and may play a role in vascular development. In addition to being an angiogenic factor, VEGF, as a pleiotropic growth factor, exhibits multiple biological effects in other physiological processes, such as endothelial cell survival and proliferation, vessel permeability and vasodilation, monocyte chemotaxis, and calcium influx. Moreover, other studies have reported mitogenic effects of VEGF on a few non-endothelial cell types, such as retinal pigment epithelial cells, pancreatic duct cells, and Schwann cells".

"The recognition of VEGF as a primary regulator of angiogenesis in pathological conditions has led to numerous attempts to block VEGF activities in conditions that involve pathological angiogenesis. VEGF expression is upregulated in a majority of malignancies and the overexpression of VEGF correlates with a more advanced stage or with a

poorer prognosis in many solid tumors. Therefore, molecules that inhibit VEGF signaling pathways have been used for the treatment of relatively advanced solid tumors in which pathological angiogenesis is noted. Despite the evidence implicating the role of VEGF in the development of conditions or diseases that involve pathological angiogenesis, including late stage and metastatic or invasive tumors, less is known about the role of VEGF in early stage or benign cancers, the recurrence of tumors after dormancy, or in the development of secondary site tumors from dormant tumors, malignant tumors, or micrometastases. The invention addresses these and other needs, as will be apparent upon review of the following disclosure."

Como se observa a continuación, los métodos descritos en la anterioridad citada comprenden la administración de una cantidad efectiva de un antagonista anti-VEGF (tal como Bevacizumab) en dicho sujeto en diferentes tipos de cánceres (páginas 5 y 6):

"Accordingly, the invention features methods of treating a benign, precancerous or non-metastatic cancer in a subject, which comprise administering to the subject an effective amount of a VEGF-specific antagonist. In certain embodiments, the administration of the VEGF-specific antagonist prevents the benign, precancerous, or non-metastatic cancer from becoming an invasive or metastatic cancer. For example, the benign, pre-cancerous or non-metastatic cancer can be a stage 0, stage I, or stage II cancer, and in certain embodiments, the administration of the VEGF-specific antagonist prevents the benign, pre-cancerous or non-metastatic cancer from progressing to the next stage(s), e.g., a stage I, a stage II, a stage III or stage IV cancer. In certain embodiments, the VEGF-specific antagonist is administered for a time and in an amount sufficient to treat the benign, pre-cancerous, or non-metastatic tumor in the subject or to prevent the benign, pre-cancerous, or non-metastatic tumor from becoming an invasive or metastatic cancer. In certain embodiments, administering the VEGF-specific antagonist reduces tumor size, tumor burden, or the tumor number of the benign, pre-cancerous, or non-metastatic tumor. The VEGF-specific antagonist can also be administered in an amount and for a time to decrease the vascular density in the benign, pre-cancerous, or non-metastatic tumor." El subrayado es nuestro.

Y continúa el documento mencionando los padecimientos y enfermedades que son susceptibles de ser tratadas con el anticuerpo anti-VEGF como sigue:

"As described herein, the methods of the invention can be used to treat, e.g., a stage 0 (e.g., a carcinoma in situ), stage I, or stage II cancer. The methods of neoadjuvant and adjuvant therapy can be used to treat any type of cancer, e.g., benign or malignant. In certain embodiments of the invention, the cancer is an epithelial cell solid tumor, including, but not limited to, gastrointestinal cancer, colon cancer, breast cancer, prostate cancer, renal cancer, lung cancer (e.g., non-small cell lung cancer), melanoma, ovarian cancer, pancreatic cancer, head and neck cancer, liver cancer and soft tissue cancers (e.g., B cell lymphomas such as NHL and multiple myeloma and leukemias such as chronic lymphocytic leukemia). In another embodiment, the benign, pre-cancerous, or non-metastatic tumor is a polyp, adenoma, fibroma, lipoma, gastrinoma, insulinoma, chondroma, osteoma, hemangioma, lymphangioma, meningioma, leiomyoma, rhabdomyoma, squamous cell papilloma, acoustic neuromas, neurofibroma, bile duct cystadenoma, leiomyomas, mesotheliomas, teratomas, myxomas, trachomas, granulomas, hamartoma, transitional cell papilloma, pleomorphic adenoma of the salivary gland, desmoid tumor, dermoid cystpapilloma, cystadenoma, focal nodular hyperplasia, or a nodular regenerative hyperplasia. In another embodiment, the method is desirably used to treat an adenoma. Non-limiting examples of adenomas include liver cell adenoma, renal adenoma, metanephric adenoma, bronchial adenoma, alveolar adenoma, adrenal adenoma, pituitary adenoma, parathyroid adenoma, pancreatic adenoma, salivary gland adenoma, hepatocellular adenoma, gastrointestinal adenoma, tubular adenoma, and bile duct adenoma."

Incluso en el documento, se reclama el método para el tratamiento de cáncer que consiste en administrar una cantidad efectiva de un antagonista específico de VEGF (páginas 5 y 6) por lo que se entiende que el eje central de dicha anterioridad es precisamente la misma de la solicitud:

"Claims

What is claimed is:

- 1. A method of treating a benign, pre-cancerous, or non-metastatic cancer in a subject, comprising administering to said subject an effective amount of a VEGF specific antagonist.*

2. *The method of claim 1, wherein said administering of the VEGF-specific antagonist prevents said benign, pre-cancerous, or non-metastatic cancer from becoming an invasive or metastatic cancer.*
3. *The method of claim 1, wherein said benign, pre-cancerous, or non-metastatic cancer is a stage 0, stage I, or stage II cancer.*
10. *A method of treating a subject with operable cancer, comprising administering to said subject an effective amount of a VEGF-specific antagonist prior to surgery and performing surgery whereby the cancer is resected.*
11. *The method of claim 10, further comprising the step of administering to said subject an effective amount of a VEGF-specific antagonist after surgery to prevent recurrence of the cancer.*
21. *A method of preventing the regrowth of a tumor in a subject comprising the steps of removing the tumor and thereafter administering to the subject a VEGF-specific antagonist.*
35. *The method of claim 32, wherein said polypeptide that specifically binds to VEGF is an anti-VEGF antibody or antigen-binding fragment thereof.*
36. *The method of claim 35, wherein said anti-VEGF antibody is a monoclonal antibody.*
37. *The method of claim 36, wherein said monoclonal antibody is chimeric, humanized, or fully human antibody.*
38. *The method of claim 37, wherein said monoclonal antibody is bevacizumab.*

Objeción a la novedad

A pesar que los métodos de tratamiento no son patentables de acuerdo a la legislación vigente, deseamos dejar de presente que ni el método ni los posibles productos, procesos o funcionalidad de los anticuerpos de allí derivados son nuevos dado que ya habían sido anticipados por el documento WO2008/077077.

Cómo se observa en lo reclamado por el solicitante en la reivindicación principal (ver siguiente aparte de la solicitud en trámite que corresponde a la reivindicación 1), el interés del principal es un método de terapia complementaria que se administra luego de la cirugía.

Un método de terapia complementaria, que comprende la administración a un paciente con cáncer, luego de la cirugía definitiva, de una cantidad eficaz de un antagonista específico de VEGF, de manera de extender la sobrevida libre de enfermedad (DFS) o la sobrevida general (OS) en el paciente, donde el antagonista específico de VEGF se administra durante más de un año.

De la misma forma, la anterioridad el solicitante reclama el tratamiento de cáncer en diferentes estadios por medio de la administración de un antagonista VEGF (reivindicación 1), en donde dicho tratamiento puede realizarse después de una cirugía de retiro del tumor (reivindicación 11), y en donde dicho tratamiento se realiza con el anticuerpo monoclonal Bevacizumab (reivindicación 38).

En vista de todo lo anterior, en el estado de la técnica ya se revelaban las características técnicas esenciales de lo reclamado por el solicitante, de manera tal que las reivindicaciones se dirigen hacia métodos de terapia con adyuvantes presentadas en el documento del estado de la técnica para tratar un paciente con un antagonista anti-VEGF como Bevacizumab y en consecuencia la solicitud no cumple con el criterio de Novedad y mucho menos puede atribuírsele Nivel Inventivo.

IV. FUNDAMENTOS DE DERECHO

Son fundamentos de derecho el Capítulo I, (Requisitos de Patentabilidad) y el artículo 42 (Oposiciones) de la Decisión 486 de 2000.

V. PRUEBAS

Ruego que se tengan como tales, sin perjuicio de que el Despacho considere oficiosamente, en particular de las allegadas por el suscrito a los expedientes mencionados en este escrito, el siguiente:

- ✓ WO 2008/077077 "Vegf-Specific Antagonists For Adjuvant And Neoadjuvant Therapy And The Treatment Of Early Stage Tumors" 26-06-2008. Portada, páginas 1, 4, 5, 6 y reivindicaciones.

VI. ANEXOS

Para efectos del trámite correspondiente, me permito anexar al presente escrito los siguientes anexos:

1. Certificado de existencia y representación legal de TECNOQUÍMICAS S.A.
2. Poder para actuar.
3. Constancia de pago de las tasas de tramitación de oposición.
4. Copia para correr traslado al solicitante.
5. El mencionado en el acápite de pruebas.

VII. NOTIFICACIONES

El suscrito recibirá notificaciones en la secretaría de su Despacho o en mi oficina localizada en la Carrera 17 No. 88-23, Oficina 205, Fax (1) 621.25.42 de esta ciudad TECNOQUÍMICAS S.A., las recibirá en sus oficinas localizadas en la Carrera 1 N° 46-84 de Cali.

Señor Superintendente,



JOSÉ LUIS REYES VILLAMIZAR

C.C. 79'152.473 de Usaquén

T.P.A. 44.655 del C.S.J.

13

(12) INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
26 June 2008 (26.06.2008)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2008/077077 A2

(51) International Patent Classification:

A61K 38/17 (2006.01) A61K 39/395 (2006.01)
A61K 38/19 (2006.01) A61P 35/00 (2006.01)
A61K 38/43 (2006.01)

02130 (US). MASS, Robert, D. [US/US]; 106 Elinor Avenue, Mill Valley, CA 94941 (US).

(21) International Application Number:

PCT/US2007/088000

(74) Agent: ELBING, Karen, L.; Clark & Elbing LLP, 101 Federal Street, Boston, MA 02110 (US).

(22) International Filing Date:

18 December 2007 (18.12.2007)

(25) Filing Language:

English

(26) Publication Language:

English

(30) Priority Data:

60/870,741 19 December 2006 (19.12.2006) US
60/870,745 19 December 2006 (19.12.2006) US
60/877,267 27 December 2006 (27.12.2006) US
60/919,638 22 March 2007 (22.03.2007) US
60/958,384 5 July 2007 (05.07.2007) US
60/989,397 20 November 2007 (20.11.2007) US

(81) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of national protection available): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SV, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

(84) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of regional protection available): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MT, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

(71) Applicant (for all designated States except US): GENENTECH, INC.; 1 DNA Way, South San Francisco, CA 94080-4990 (US).

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (for US only): FERRARA, Napoleone [US/US]; 2090 Pacific Avenue #704, San Francisco, CA 94109 (US). KORSISAARI, Nina [FI/US]; 11 Goldsmith St. Apt.1, Jamaica Plain, MA

Published:

- without international search report and to be republished upon receipt of that report
- with sequence listing part of description published separately in electronic form and available upon request from the International Bureau



WO 2008/077077 A2

(54) Title: VEGF-SPECIFIC ANTAGONISTS FOR ADJUVANT AND NEOADJUVANT THERAPY AND THE TREATMENT OF EARLY STAGE TUMORS

(57) Abstract: Disclosed herein are methods of treating benign, pre-cancerous, or non- metastatic tumors using an anti-VEGF-specific antagonist. Also disclosed are methods of treating a subject at risk of developing benign, pre-cancerous, or non- metastatic tumors using an anti-VEGF-specific antagonist. Also disclosed are methods of treating or preventing recurrence of a tumor using an anti-VEGF-specific antagonist as well as use of VEGF-specific antagonists in neoadjuvant and adjuvant cancer therapy.

VEGF-SPECIFIC ANTAGONISTS FOR ADJUVANT AND NEOADJUVANT THERAPY AND THE TREATMENT OF EARLY STAGE TUMORS

5

Background

Cancer is one of the most deadly threats to human health. In the U.S. alone, cancer affects nearly 1.3 million new patients each year, and is the second leading cause of death after cardiovascular disease, accounting for approximately 1 in 4 deaths. Solid tumors are responsible for most of those deaths. Although there have
10 been significant advances in the medical treatment of certain cancers, the overall 5-year survival rate for all cancers has improved only by about 10% in the past 20 years. Cancers, or malignant tumors, metastasize and grow rapidly in an uncontrolled manner, making timely detection and treatment extremely difficult.

Current methods of cancer treatment are relatively non-selective and generally
15 target the tumor after the cancer has progressed to a more malignant state. Surgery removes the diseased tissue; radiotherapy shrinks solid tumors; and chemotherapy kills rapidly dividing cells. Chemotherapy, in particular, results in numerous side effects, in some cases so severe as to limit the dosage that can be given and thus preclude the use of potentially effective drugs. Moreover, cancers often develop
20 resistance to chemotherapeutic drugs. The treatment of early stage or benign tumors would be desirable for preventing progression to a malignant or metastatic state, thereby reducing the morbidity and mortality associated with cancer.

For most patients newly diagnosed with operable cancer, the standard treatment is definitive surgery followed by chemotherapy. Such treatment
25 aims at removing as much primary and metastatic disease as possible in order to prevent recurrence and improve survival. Indeed, most of these patients have no macroscopic evidence of residual tumor after surgery. However, many of them would later develop recurrence and may eventually die of their diseases. This occurs because a small number of viable tumor cells became

VEGFR-2 (Flk-1/KDR), the latter being the major transmitter of vascular endothelial cell mitogenic signals of VEGF-A. Additionally, neuropilin-1 has been identified as a receptor for heparin-binding VEGF-A isoforms, and may play a role in vascular development.

5 In addition to being an angiogenic factor, VEGF, as a pleiotropic growth factor, exhibits multiple biological effects in other physiological processes, such as endothelial cell survival and proliferation, vessel permeability and vasodilation, monocyte chemotaxis, and calcium influx. Moreover, other studies have reported mitogenic effects of VEGF on a few non-endothelial cell types, such as retinal
10 pigment epithelial cells, pancreatic duct cells, and Schwann cells.

 The recognition of VEGF as a primary regulator of angiogenesis in pathological conditions has led to numerous attempts to block VEGF activities in conditions that involve pathological angiogenesis.

 VEGF expression is upregulated in a majority of malignancies and the
15 overexpression of VEGF correlates with a more advanced stage or with a poorer prognosis in many solid tumors. Therefore, molecules that inhibit VEGF signaling pathways have been used for the treatment of relatively advanced solid tumors in which pathological angiogenesis is noted.

 Despite the evidence implicating the role of VEGF in the development of
20 conditions or diseases that involve pathological angiogenesis, including late stage and metastatic or invasive tumors, less is known about the role of VEGF in early stage or benign cancers, the recurrence of tumors after dormancy, or in the development of secondary site tumors from dormant tumors, malignant tumors, or micrometastases. The invention addresses these and other needs, as will be apparent upon review of the
25 following disclosure.

Summary of the Invention

The use of VEGF-specific antagonists in combination with chemotherapy has been shown to be beneficial in patients with metastatic colorectal and non-small cell lung cancer, among others, but little is known about the impact of VEGF-specific antagonist therapy on benign or early stage tumors; the recurrence of tumors after dormancy, surgical, or other intervention; the development of secondary site tumors from dormant tumors, malignant tumors, or micrometastases; or in the adjuvant or neoadjuvant setting. We provide herein results that demonstrate that VEGF-specific antagonists can be used for the treatment of early stage tumors including benign, pre-cancerous, non-metastatic, and operable tumors. The results further demonstrate that VEGF-specific antagonists can be used for neoadjuvant therapy of cancer (e.g., benign or malignant cancers) or for preventing and/or reducing the likelihood of cancer recurrence (e.g., benign or malignant cancers), including methods of adjuvant therapy. The invention constitutes a significant medical breakthrough providing for the more effective, less toxic, care of patients with cancer, including benign, early stage, and operable cancers (both prior to and after surgery).

Accordingly, the invention features methods of treating a benign, pre-cancerous or non-metastatic cancer in a subject, which comprise administering to the subject an effective amount of a VEGF-specific antagonist. In certain embodiments, the administration of the VEGF-specific antagonist prevents the benign, pre-cancerous, or non-metastatic cancer from becoming an invasive or metastatic cancer. For example, the benign, pre-cancerous or non-metastatic cancer can be a stage 0, stage I, or stage II cancer, and in certain embodiments, the administration of the VEGF-specific antagonist prevents the benign, pre-cancerous or non-metastatic cancer from progressing to the next stage(s), e.g., a stage I, a stage II, a stage III or stage IV cancer. In certain embodiments, the VEGF-specific antagonist is administered for a time and in an amount sufficient to treat the benign, pre-cancerous, or non-metastatic tumor in the subject or to prevent the benign, pre-cancerous, or non-metastatic tumor from becoming an invasive or metastatic cancer. In certain embodiments,

12

administering the VEGF-specific antagonist reduces tumor size, tumor burden, or the tumor number of the benign, pre-cancerous, or non-metastatic tumor. The VEGF-specific antagonist can also be administered in an amount and for a time to decrease the vascular density in the benign, pre-cancerous, or non-metastatic tumor.

5 As described herein, the methods of the invention can be used to treat, e.g., a stage 0 (e.g., a carcinoma in situ), stage I, or stage II cancer. The methods of neoadjuvant and adjuvant therapy can be used to treat any type of cancer, e.g., benign or malignant. In certain embodiments of the invention, the cancer is an epithelial cell solid tumor, including, but not limited to, gastrointestinal cancer, colon cancer, breast
10 cancer, prostate cancer, renal cancer, lung cancer (e.g., non-small cell lung cancer), melanoma, ovarian cancer, pancreatic cancer, head and neck cancer, liver cancer and soft tissue cancers (e.g., B cell lymphomas such as NHL and multiple myeloma and leukemias such as chronic lymphocytic leukemia). In another embodiment, the benign, pre-cancerous, or non-metastatic tumor is a polyp, adenoma, fibroma, lipoma,
15 gastrinoma, insulinoma, chondroma, osteoma, hemangioma, lymphangioma, meningioma, leiomyoma, rhabdomyoma, squamous cell papilloma, acoustic neuromas, neurofibroma, bile duct cystadenoma, leiomyomas, mesotheliomas, teratomas, myxomas, trachomas, granulomas, hamartoma, transitional cell papilloma, pleiomorphic adenoma of the salivary gland, desmoid tumor, dermoid cystpapilloma,
20 cystadenoma, focal nodular hyperplasia, or a nodular regenerative hyperplasia. In another embodiment, the method is desirably used to treat an adenoma. Non-limiting examples of adenomas include liver cell adenoma, renal adenoma, metanephric adenoma, bronchial adenoma, alveolar adenoma, adrenal adenoma, pituitary adenoma, parathyroid adenoma, pancreatic adenoma, salivary gland adenoma, hepatocellular
25 adenoma, gastrointestinal adenoma, tubular adenoma, and bile duct adenoma.

The invention also features methods that comprise administering to a subject an effective amount of a VEGF-specific antagonist to prevent occurrence or recurrence of a benign, pre-cancerous, or non-metastatic cancer in the subject. In certain embodiments of the invention, the subject is at risk for cancer, polyps, or a

Claims

What is claimed is:

1. A method of treating a benign, pre-cancerous, or non-metastatic cancer in a subject, comprising administering to said subject an effective amount of a VEGF-specific antagonist.
2. The method of claim 1, wherein said administering of the VEGF-specific antagonist prevents said benign, pre-cancerous, or non-metastatic cancer from becoming an invasive or metastatic cancer.
3. The method of claim 1, wherein said benign, pre-cancerous, or non-metastatic cancer is a stage 0, stage I, or stage II cancer.
4. The method of claim 3, wherein said administering of the VEGF-specific antagonist prevents said benign, pre-cancerous or non-metastatic cancer from progressing to a stage III or stage IV cancer.
5. The method of claim 1, wherein said administering of the VEGF-specific antagonist reduces tumor size.
6. A method of treating a subject with a family history of cancer, polyps, or an inherited cancer syndrome, comprising administering to said subject an effective amount of a VEGF-specific antagonist to prevent occurrence or recurrence of a benign, pre-cancerous, or non-metastatic cancer in said subject.
7. The method of claim 6, wherein said method prevents occurrence or recurrence of said benign, pre-cancerous or non-metastatic cancer in a subject who has never had clinically detectable cancer or a subject who has only had a benign cancer.

8. A method of reducing tumor size in a subject having an unresectable tumor, comprising administering to said subject an effective amount of a VEGF-specific antagonist, wherein said administering of the VEGF-specific antagonist reduces the tumor size thereby allowing complete resection of the tumor.

9. The method of claim 8, further comprising the step of administering to said subject an effective amount of a VEGF-specific antagonist after complete resection of the tumor.

10. A method of treating a subject with operable cancer, comprising administering to said subject an effective amount of a VEGF-specific antagonist prior to surgery and performing surgery whereby the cancer is resected.

11. The method of claim 10, further comprising the step of administering to said subject an effective amount of a VEGF-specific antagonist after surgery to prevent recurrence of the cancer.

12. The method of claim 9 or 11, wherein said administering of the VEGF-specific antagonist prevents proliferation of micrometastases.

13. A method of neoadjuvant therapy in a subject with operable cancer, comprising administering to said subject a VEGF-specific antagonist.

14. A method of preventing recurrence of cancer in a subject, comprising administering to said subject a VEGF-specific antagonist, wherein said administering prevents cancer recurrence in said subject.

20

15. A method of reducing the likelihood of cancer recurrence in a subject, comprising administering to said subject a VEGF-specific antagonist, wherein said administering reduces the likelihood of cancer recurrence in said subject.

16. The method of claim 14 or 15, wherein said administering of the VEGF-specific antagonist prevents or reduces the likelihood of occurrence of a clinically detectable tumor, or metastasis thereof.

17. The method of any one of claims 14 or 15, wherein the subject has had definitive surgery prior to said step of administering a VEGF-specific antagonist.

18. The method of any one of claims 1, 6, 8, 10, 13, 14, 15, or 17, wherein the VEGF-specific antagonist is a monotherapy.

19. The method of any one of claims 1, 6, 8, 10, 13, 14, 15, 17, or 18, wherein the subject has been previously treated with an anti-cancer therapy.

20. The method of claim 19, wherein said anti-cancer therapy comprises anti-angiogenic therapy.

21. A method of preventing the regrowth of a tumor in a subject comprising the steps of removing the tumor and thereafter administering to the subject a VEGF-specific antagonist.

22. A method of preventing the recurrence of cancer in a subject having a tumor comprising the steps of removing the tumor and thereafter administering to the subject a VEGF-specific antagonist.

23. The method of claim 21 or 22, further comprising a period of time between removal of the tumor and administering the VEGF-specific antagonist wherein the period of time is greater than 2 weeks.

24. The method of claim 23, wherein the period of time is greater than two weeks and less than 1 year.

25. The method of claim 21 or 22, further comprising a period of time between removal of the tumor and administering the VEGF-specific antagonist wherein the period of time is 28 days.

26. The method of claim 21 or 22, further comprising a period of time between removal of the tumor and administering the VEGF-specific antagonist wherein the period of time is sufficient for the surgical incision to be fully healed or to reduce the risk of wound dehiscence.

27. The method of claim 21 or 22, wherein the VEGF-specific antagonist is a monotherapy.

28. The method of any one of claims 1, 6, 8, 10, 13, 14, 15, 18, or 22, further comprising monitoring the subject for recurrence of said cancer.

29. The method of any one of claims 1, 6, 8, 10, 13, 14, 15, 18, 21, or 22, wherein the cancer or tumor is gastrointestinal, colorectal, breast, ovarian, lung or renal.

30. The method of any one of claims 1, 6, 8, 10, 13, 14, 15, 18, 21, or 22, further comprising administering an additional anti-cancer therapy.

31. The method of claim 30, wherein said additional anti-cancer therapy is chemotherapy.

32. The method of any one of claims 1, 6, 8, 10, 13, 14, 15, 18, 21, or 22 wherein said VEGF-specific antagonist is selected from the group consisting of a polypeptide that specifically binds to VEGF, a ribozyme, a peptibody, an antisense nucleobase oligomer, a small RNA molecule and an aptamer.

33. The method of claim 32, wherein said polypeptide that specifically binds to VEGF is a soluble VEGF receptor protein, or VEGF-binding fragment thereof, or a chimeric VEGF receptor protein.

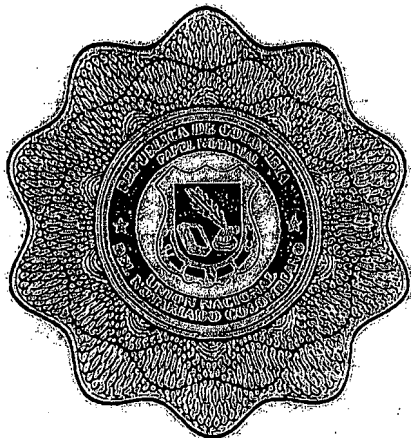
34. The method of claim 33, wherein said chimeric VEGF receptor protein is Flt-1/Fc, KDR/Fc or Flt/KDR/Fc.

35. The method of claim 32, wherein said polypeptide that specifically binds to VEGF is an anti-VEGF antibody or antigen-binding fragment thereof.

36. The method of claim 35, wherein said anti-VEGF antibody is a monoclonal antibody.

37. The method of claim 36, wherein said monoclonal antibody is chimeric, humanized, or fully human antibody.

38. The method of claim 37, wherein said monoclonal antibody is bevacizumab.



ESCRITURA NUMERO CUATRO MIL QUINIENTOS -
TREINTA Y NUEVE (No. 4.539)

En la ciudad de Cali, Capital del Departamento del Valle del Cauca, República de Colombia, a los VEINTITRES (23) días -
del mes de OCTUBRE del año DOS MIL UNO --

(2.001), ante mí, JORGE ENRIQUE CAICEDO ZAMORANO, Notario
T E R C E R O (3o.) del Circulo de Cali, - - - - -

compareció JUAN MANUEL BARBERI OSPINA mayor de edad, vecino de Cali,
identificado con la cédula de ciudadanía número 14.949.561 de Cali, y dijo: ----

PRIMERO.- Que obra en su carácter de Representante Legal de en nombre y
representación de TECNOQUIMICAS S.A. sociedad comercial organizada y existente
conforme a las leyes colombianas, con domicilio y sede principal en Cali constituida
por escritura pública número 2670 de la Notaría Segunda de Cali de fecha 12 de
junio de 1957, reformada en distintas oportunidades, según consta en el certificado
expedido por la Cámara de Comercio de Cali -----

SEGUNDO: Que en tal carácter, por este público instrumento, concede Poder Especial
pero amplio y suficiente a JOSE LUIS REYES VILLAMIZAR, mayor de edad, vecino de
Bogotá, identificado con C.C. # 79.152.473 y Isaquén, abogado en ejercicio, portador
de la T.P. 4455 del C.S. de la J., domiciliado en Bogotá, D.C., República de Colombia
con dirección carrera 7 No. 88.23 oficina 205, de la misma ciudad, como su representante
con poder especial, amplio y suficiente, para obtener la protección de nuestra propiedad
industrial y contra la competencia desleal, a cuyo efecto lo autorizo, para que nos
represente ante cualesquiera entidad o persona, ejerzan o no jurisdicción, especialmente
ante las del orden administrativo, contencioso-administrativo y judicial, en todo lo
concerniente a los siguientes asuntos: a) Obtención, formulación de observaciones y
oposición a patentes de invención, modelos y dibujos industriales y el registro de
licencias de uso de esos derechos; b) Las acciones de oposición, cancelación, nulidad,
medidas cautelares, concesión de licencias y en general los procesos civiles, penales,
administrativos o contencioso-administrativos relacionados con estos derechos u otros de
diferente naturaleza; acciones y procesos que promovamos o se nos promuevan; y c) para

Como Notario Venientes de su
hago constar que esta fotocopia
es su fotocopia autentica
a la vista
13 AGO 2001
MILY ROSA
NOTARIO

4539
OCT 23

LUZ MERY CORREA
ELABORACION DE ESCRITURAS
Notaria 3ª de Cali

que en todos los asuntos arriba determinados, , tanto en los terminos señalados por los artículos 42 y complementarios de la Decisión 486 de la Comunidad Andina como del artículo 70 del C.P.C pueda sustituir este mandato, transigir, conciliar, admitir los hechos del proceso, desistir, cancelar, recibir, renunciar, y ratificar los actos de agentes oficiosos y ceder a titulo gratuito y/o oneroso, licenciar, inscribir contratos de cesión y de licencia, inscripción de prendas, levantamiento de prendas, inscribir derechos de retención y en general todos los asuntos que se deban tramitar ante la Superintendencia de Industria y Comercio.-----

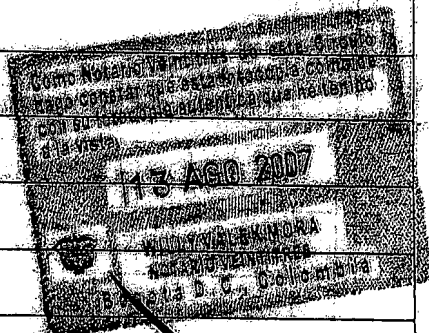
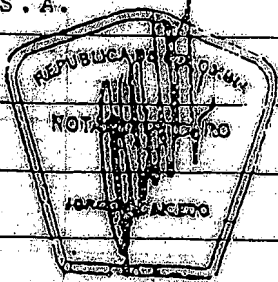
Leído el presente instrumento al otorgante, lo aprobó y en constancia firma conmigo el Notario de todo lo cual doy fe.-----

Se agregan comprobantes. Derechos \$30.000.00 Decreto 1681 de Septiembre 16 de 1996. Reformado mediante Resolución No. 5839 de Diciembre 27 del año 2.000 y Decreto 1326 de Julio 06 del año 2.001. Se corrió en la hoja número AA 3286877. ENMIENDA--DO "OCTUBRE" VALE.

Juan m. Barberi

JUAN MANUEL BARBERI OSPINA

En rep. de TECNOQUIMICAS S.A.



El Notario Tercero de Cali

Dr. JORGE ENRIQUE CAICEDO ZAMORANO

 Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA	RECIBO DE CAJA	No. 12 - 0089502
		Bogotá D.C., Agosto 30 de 2012 - 16:11:26

RECIBIDO DE : REYES Y REYES ABOGADOS	NI 900.048.328
--------------------------------------	----------------

*** Soporte del Pago ***					
TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR. PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	200601461	29/08/2012	315.000.00

*** Conceptos Pagados ***			
CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	VR.UNDITARIO VR.CONCEPTO
1	50005-01-04 PRESENTACION DE OBSERVACIONES A SOLICITUDES	12 MARCAS Y LEMAS COMERCIALES	315.000.00 315.000.00
			\$315.000.00
=====			

SON: **TRESCIENTOSQUINCE MIL PESOS MONEDA CORRIENTE**

Responsable: _____

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

No. 11-143266- -00006-0000
Fecha: 2012-08-31 16:18:06 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 400 OPOSIOBSERVTER Folios: 25



RECIBO DE CAJA

No. 12 - 0089499

Bogotá D.C., Agosto 30 de 2012 - 16:10:24

RECIBIDO DE : REYES Y REYES ABOGADOS NI 900.048.328

*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR. PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	206068365	29/08/2012	300.000.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr.UNDITARIO	Vr.CONCEPTO
1	50005-01-08 PRORROGA DE TERMINOS	1609 S.DISTINTIVOS PRORROGA DE TERMINOS O PLAZO ADICIONAL	100.000.00	100.000.00
				\$100.000.00

=====

SON: **CIEN MIL PESOS MONEDA CORRIENTE**

Responsable: _____

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 11-143266- -00006-0000

Fecha: 2012-08-31 16:18:06 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 400 OPOSIOBSERVTER Folios: 25

Sede Centro: Carrera 13 No. 27 - 00 Pisos 3,4,5 y 10 Bogotá, D.C.- Colombia

Web: www.sic.gov.co e-mai: info@sic.gov.co Conmutador: (571) 5870000 Fax: (571) 5870284 Línea: 018000-910165 Call Center: (571) 6513240

Agosto 30 de 2012 - 16:10:24