



No. 14-083128- -00000-0000

Fecha: 2014-04-16 13:01:50 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 379 FASENACIONALII
Act. 411 PRESENTACION Folios: 9

SUPERINTENDENCIA DE INDU



DELEGATURA PROPIEDAD INDUSTRIAL

División de Nuevas Creaciones

SOLICITUD
PATENTE DE INVENCION

ENTRADA EN FASE NACIONAL

21. **EXPEDIENTE No.** _____

USOS Y ARTICULO DE FABRICACIÓN QUE INCLUYE EL INHIBIDOR DE LA

54. **TITULO** _____

LIMPIEZA DE PIERZ PERTUZOMAB

51. **CLASIFICACION INTERNACIONAL** _____71. **SOLICITANTE** _____

GENENTECH, INC.

DOMICILIO _____

SOUTH SAN FRANCISCO, CA, ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA

74. **APODERADO** _____

JUAN PABLO CADENA SARMIENTO

22. **BOGOTÁ, D.C.** _____

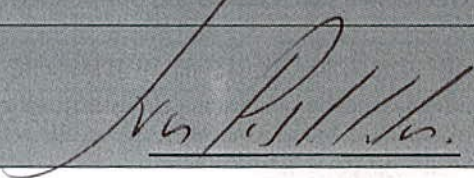
 Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA	SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO  No. 14-083128- -00000-0000 Fecha: 2014-04-16 13:01:50 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 379 FASFNACIONALII Act. 411 PRESENTACION Folios: 79 icación C
---	--

AS. 127.436

DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES
SOLICITUD FASE NACIONAL -PCT

1	TIPO DE SOLICITUD	☒ Patente de invención ☒ Capítulo I	☐ Patente de Modelo de Utilidad ☐ Capítulo II
2	DATOS SOLICITUD INTERNACIONAL PCT (86)		
Solicitud Internacional No.		PCT/US2012/059683	Fecha 11.10.2012
Publicación Internacional No.		WO 2013/055874	Fecha 18.04.2013
3	TÍTULO DE LA INVENCION (200 caracteres o espacios máximos)		
USOS Y ARTÍCULO DE FABRICACIÓN QUE INCLUYE EL INHIBIDOR DE LA DIMERIZACIÓN DE HER2 PERTUZUMAB			
4	CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL (CIP)		
5	SOLICITANTE (S) ☐ Esta persona también es inventor. Para datos adicionales utilizar hoja de información complementaria		
APELLIDOS O RAZÓN SOCIAL		NOMBRE	IDENTIFICACIÓN TIPO
1. GENENTECH, INC.			
6	DATOS DEL SOLICITANTE		
DIRECCIÓN		1 DNA Way, 94080	No. TELÉFONO
CIUDAD		South San Francisco	CORREO ELECTRÓNICO
DEPARTAMENTO/ESTADO		CA	NACIONALIDAD O US
PAÍS DE RESIDENCIA		US	LUGAR DE CONSTITUCIÓN
7	INVENTOR (ES) Para datos adicionales utilizar hoja de información complementaria		
APELLIDOS		NOMBRES	NACIONALIDAD
1. ALAVATTAM		Sreedhara	US
2. AMLER		Lukas C.	DE
3. DE TOLEDO PELIZON		Christina H.	BR
4. BENYUNES		Mark C.	US
5. CLARK		Emma L.	GB
6. KWONG GLOVER		Zephania W.	US
7. MITCHELL		Lada	GB
8. RATNAYAKE		Jayantha	GB
9. ROSS		Graham A.	GB
10. WALKER		Ru-Amir	US
DIRECCIÓN DE CORREO ELECTRÓNICO:			
8	DATOS INVENTOR (ES)		
PAÍS RESIDENCIA	DEPARTAMENTO/ESTADO	CIUDAD	DIRECCIÓN
1. US	CA	South San Francisco	c/o Genentech, Inc., 1 DNA Way, 94080
2. US	CA	South San Francisco	c/o Genentech, Inc., 1 DNA Way, 94080
3. CH		Basel	c/o F. Hoffmann-La Roche AG, Grenzacherstrasse 124, CH-4070
4. US	CA	South San Francisco	c/o Genentech, Inc., 1 DNA Way, 94080
5. GB		Welwyn Garden City	c/o Roche Products Limited, 6 Falcon Way, Shire Park Hexagon Place, Hertfordshire AL7 1TW
6. US	CA	South San Francisco	c/o Genentech, Inc., 1 DNA Way, 94080
7. CH		Basel	c/o F. Hoffmann-La Roche AG, Grenzacherstrasse 124, CH-4070
8. GB		Welwyn Garden City	c/o Roche Products Limited, 6 Falcon Way, Shire Park Hexagon Place, Hertfordshire AL7 1TW
9. GB		Welwyn Garden City	c/o Roche Products Limited, 6 Falcon Way, Shire Park Hexagon Place, Hertfordshire AL7 1TW
10. US	CA	South San Francisco	c/o Genentech, Inc., 1 DNA Way, 94080
OTRO(S) SOLICITANTE(S) Y/O (OTRO(S)) INVENTOR(ES)			
☐ Los demás solicitantes y/o (demás) inventores se indican en una hoja de información complementaria.			
9	☐ REPRESENTANTE LEGAL ☒ APODERADO		
APELLIDOS		NOMBRES	IDENTIFICACIÓN
CADENA SARMIENTO		JUAN PABLO	C.C. 80.410.337 T.P. 57492
DIRECCIÓN		Calle 70A 4 41	No. TELÉFONO 7442200
CIUDAD		Bogotá, D.C.	CORREO ELECTRÓNICO
PAÍS		CO	No. RADICACIÓN O PROTOCOLO DE PODER GENERAL
10	DECLARACIONES DE PRIORIDAD ☒ SI ☐ NO		
(33) PAÍS DE ORIGEN		CÓDIGO PAÍS	(31) NÚMERO (32) FECHA (AAAA/MM/DD)
1. US		US	61/547,535 2011.10.14
2. US		US	61/567,015 2011.12.05
3. US		US	61/657,669 2012.06.08
4. US		US	61/682,037 2012.08.10
5. US		US	61/694,584 2012.08.29

2

11	DECLARACIÓN SOBRE USO DE RECURSOS GENÉTICOS O BIOLÓGICOS		
<i>Declaro que el objeto de la presente solicitud de patente fue obtenido a partir de recursos genéticos o biológicos de los que cualquiera de los países miembros de la Comunidad Andina es país de origen.</i>			
☐ SI ☒ NO			
Nota: En caso afirmativo deberá anexar copia del contrato de acceso de recursos genéticos o productos derivados, o certificado o número de registro, expedido por la Autoridad competente.			
12	DECLARACIÓN SOBRE USO DE CONOCIMIENTOS TRADICIONALES		
<i>Declaro que el objeto de la presente solicitud de patente fue obtenido a partir de conocimientos tradicionales de comunidades indígenas, afroamericanas o locales de países miembros de la Comunidad Andina.</i>			
☐ SI ☒ NO			
Nota: En caso afirmativo deberá anexar la licencia o autorización de uso de conocimiento tradicional, o certificado o número de registro.			
13	REDUCCIÓN DE TASAS		
<i>Declaro que carezco de medios económicos para presentar la solicitud de patente.</i>			
☐ SI ☒ NO			
Nota: En caso de ser persona natural y carecer de medios económicos, y por lo tanto, aplique la reducción de tasas a que se refiere la resolución vigente en tarifas, debe firmar la presente solicitud bajo la gravedad de juramento.			
Micro, pequeñas y medianas empresas ☐			
Universidades públicas o privadas ☐			
Entidades sin ánimo de lucro ☐			
Debe aportar los documentos que se indican en el numeral 17 de anexos			
14	AUTORIZACIÓN DE NOTIFICACIÓN EN LÍNEA ☒ SI ☐ NO		
Manifiesto que he leído y entendido perfectamente los términos y condiciones de uso de medios electrónicos para las notificaciones en línea a través de Internet de los actos administrativos proferidos por la Superintendencia de Industria y Comercio que deben ser notificados personalmente y, en consecuencia, autorizo el servicio de notificación a través de internet.			
15	COMPROBANTE DE PAGO O PAGO ELECTRÓNICO	No. 14-13174, 14-7673, 14-7714, 14-7777, 14-38167	Fecha: 11.04.2014
16	FIRMA DEL SOLICITANTE, DEL APODERADO O DEL REPRESENTANTE LEGAL <i>Junto a cada firma, indicar el nombre del firmante y su calidad (si tal calidad no es obvia al leer el petitorio)</i>		
			
17	ANEXOS		
Documentación Técnica Solicitud Internacional en castellano		Documentación Jurídica	
1. ☒ Descripción N° de folios: 1-157		9. ☒ Poderes, si fuera el caso.	
2. ☒ Reivindicaciones N° Reivindicaciones: 72		10. ☐ Documento que legalmente pruebe la cesión del inventor al solicitante o a su causante.	
3. ☒ Dibujos y/o figuras N° folios: 167-198		11. ☐ Copia del contrato de acceso de recursos genéticos o productos derivados, certificado o número de registro, si fuera el caso.	
4. ☒ Resumen.		12. ☐ Copia de la licencia o autorización de Conocimientos Tradicionales, certificado o número de registro, si fuera el caso.	
5. ☐ Certificado de depósito de material biológico si fuera el caso.		13. Reducción de tasas	
6. ☒ Listado de secuencias de nucleótidos y/o aminoácidos en forma digital si fuera el caso.		Micro, pequeñas o medianas empresas	
7. ☐ Arte final 12 x 12.		☐ Copia simple de la declaración de renta del año inmediatamente anterior, o en su defecto prueba documental idónea.	
8. ☒ Anexo formato digital.		☐ Documento de constancia de cumplimiento con lo establecido en la ley 905 de 2004.	
		Universidades públicas o privadas	
		☐ Copia acto de reconocimiento institucional emitido por el Ministerio de Educación	
		Entidades sin ánimo de lucro	
		☐ Copia de registro vigente en Cámara de comercio.	
		☐ Hoja de información complementaria.	
		☐ Otros, especificar:	
		14. ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud.	
		15. ☐ Comprobante de pago por reivindicación de prioridad.	
		16. ☐ Comprobante de pago de la tasa por concepto de excedente de palabras en la publicación.	
		17. ☒ Comprobante de pago por reivindicación adicional a 10.	

127436 3

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800.176.089-2

-/-



RECIBO DE CAJA

No. 14 - 0013174

Bogotá D.C., Febrero 05 de 2014 - 10:37:23

RECIBIDO DE : BRIGARD & CASTRO S.A.

NI 860.047.372

*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR. PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	608057170	04/02/2014	5.658.000.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT. RENTISTICO	CONCEPTO	Vr.UNDITARIO	Vr.CONCEPTO
1 50005-01-01 SOLICITUDES	7 TTLOS-TRAMITES DE SOL. DE DISENOS INDUSTRIALES	515.000.00	515.000.00
			\$515.000.00

SON: **QUINIENTOSQUINCE MIL PESOS MONEDA CORRIENTE**

Responsable: _____

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 14-083128- -00000-0000

Fecha: 2014-04-16 13:01:50 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 379 FASENACIONALII
Act. 411 PRESENTACION Folios: 79

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

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

Febrero 5 de 2014 - 10:37:25

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800.176.089-2

- / -

127436



RECIBO DE CAJA

No. 14 - 007673

Bogotá D.C., Enero 24 de 2014 - 08:09:18

RECIBIDO DE : BRIGARD & CASTRO S.A.

NI 860.047.372

***** Soporte del Pago *****

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	650548426	23/01/2014	76.153.000.00

***** Conceptos Pagados *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr. UNIDITARIO	Vr. CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	1607 REIVINDICACION PATENTE UNITARIA ADICIONAL A LAS 10 INIC	31.000.00	31.000.00
				\$31.000.00

SON: **TREINTA Y UN MIL PESOS MONEDA CORRIENTE**

Responsable: _____

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____



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

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

Enero 24 de 2014 - 08:17:15

127436

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800.176.089-2

- / -



RECIBO DE CAJA

No. 14 - 007714

Bogotá D.C., Enero 24 de 2014 - 08:09:18

RECIBIDO DE : BRIGARD & CASTRO S.A.

NI 860.047.372

*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	650548426	23/01/2014	76.153.000.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT. RENTISTICO	CONCEPTO	Vr. UNIDITARIO	Vr. CONCEPTO
10 50005-01-01 SOLICITUDES	1607 REIVINDICACION PATENTE UNITARIA ADICIONAL A LAS 10 INIC	31.000.00	310.000.00
			\$310.000.00

SON: **TRESCIENTOS DIEZ MIL PESOS MONEDA CORRIENTE**

Responsable: _____

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 14-083128- -00000-0000

Fecha: 2014-04-16 13:01:50 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 379 FASENACIONALII
Act. 411 PRESENTACION Folios: 29

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

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

Enero 24 de 2014 - 08:17:16

127436

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800.176.089-2

-/-



RECIBO DE CAJA

No. 14 - 007777

Bogotá D.C., Enero 24 de 2014 - 08:09:18

RECIBIDO DE : BRIGARD & CASTRO S.A.

NI 860.047.372

*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR. PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	650548426	23/01/2014	76.153.000.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT. RENTISTICO	CONCEPTO	Vr. UNIDITARIO	Vr. CONCEPTO
15 50005-01-01 SOLICITUDES	1607 REIVINDICACION PATENTE UNITARIA ADICIONAL A LAS 10 INIC	31.000.00	465.000.00
			\$465.000.00

SON: **CUATROCIENTOS SESENTA Y CINCO MIL PESOS MONEDA CORRIENTE***

Responsable: _____

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 14-083128- -00000-0000

Fecha: 2014-04-16 13:01:50 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 379 FASENACIONALII
Act. 411 PRESENTACION Folios: 79

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

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

Enero 24 de 2014 - 08:17:18

127436

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800.176.089-2

-/-



Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

RECIBO DE CAJA

No. 14 - 0038167

Bogotá D.C., Abril 08 de 2014 - 15:52:25

RECIBIDO DE : BRIGARD & CASTRO S.A.

NI 860.047.372

*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	610743431	08/04/2014	8.928.000.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr. UNIDITARIO	Vr. CONCEPTO
36	50005-01-01 SOLICITUDES	1607 REIVINDICACION PATENTE UNITARIA ADICIONAL A LAS 10 INIC	31.000.00	1.116.000.00
				\$1.116.000.00

SON: **UN MILL & OACUTE;N CIENTO DIECISEIS MIL PESOS MONEDA CORRIENTE***

Responsable:

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 14-083128- -00000-0000

Fecha: 2014-04-16 13:01:50 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTE IYII Eve: 379 FASENACIONAL II
Act. 411 PRESENTACION Folios: 79

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

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

, Abril 8 de 2014 - 15:52:26

Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA		PLANILLA DE RADICACIÓN - DIGITALIZACIÓN DIARIA RELACIÓN DE ANEXOS	
Dependencia: 2020		Fecha: 14 / 04 / 16 / AAAA MM DD	
		Recorrido: 3	
Tipo de Radicación: Entrada: ☒ Salida: ☐ Traslado: ☐ Convenio: ☐			
Radicador:		Planilla:	

ID	No. Radicación	Consecutivo	Item
1	14 - 83128 -	0	2
2			
3			
4			
5			
6			
7			
8			
9			
10			
11			
12			
13			
14			
15			
16			
17			

Item	Unidad de Conservación
1	Bolsa
2	Caja
3	Libro
4	Sobre
5	Tomo
6	Otro
Item	Soporte Documental
☒ 8	CD
8	Disquete
9	DVD
10	Folleto
11	Foto
12	Periódico
13	Plano
14	Publicación Periódica
15	USB
16	Otro

Observaciones:

Folio 8 Anexo CD. el cual contiene un total de 3 archivos en PDF; y fueron procesados correctamente

yenny



No. 14-083128- -00000-0000

Fecha: 2014-04-16 13:01:50

Dep. 2020 DIR.NUEVASOR

Tra. 11 PATENTEIYII

Eve: 379 FASENACIONALII

Act. 411 PRESENTACION

Folios: 7

IES

PATENTE DE INVENCION ☐MODELO DE UTILIDAD ☐

Art 33 Decisión 486/00

☐
☐
☐
☐
☐

Indicación que se solicita una patente.

Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud

Descripción de la invención

Dibujos de ser estos pertinentes

Comprobante de pago de las tasas establecidas (De ser el caso formato de descuento)

Completa ☐Incompleta ☐PATENTE DE INVENCION PCT ☐ MODELO DE UTILIDAD PCT ☐ Art.33 Decisión 486/00, Circular Única
☐
☐
☐
☐

Indicación que se solicita una PCT

Copia de la solicitud en español, tal como fue presentada inicialmente (capítulo descriptivo, reivindicatorio, resumen)

Dibujos de ser estos pertinentes

Comprobante de pago de las tasas establecidas (de ser el caso formato de descuento)

Completa ☐Incompleta ☐DISEÑO INDUSTRIAL ☐

(Art. 119 Decisión 486/00)

☐
☐
☐
☐

Indicación que se solicita Diseño industrial

Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud

Representación gráfica y fotográfica del Diseño industrial o muestra del material que incorpora el diseño

Comprobante de pago de las tasas establecidas

Completa ☐Incompleta ☐ESQUEMA DE TRAZADO ☐

(Art. 92 Decisión 486/00)

☐
☐
☐
☐

Indicación que se solicita un esquema de trazado

Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud

Representación gráfica de un esquema de trazado

Comprobante de pago de las tasas establecidas

Completa ☐Incompleta ☐

USOS Y ARTÍCULO DE FABRICACIÓN QUE INCLUYE EL INHIBIDOR DE LA DIMERIZACIÓN DE HER2 PERTUZUMAB

Esta solicitud no provisional presentada conforme a al Título 37 del CFR §1.53(b), reivindica el beneficio conforme al Título 35 del USC §119(e) de la solicitud provisional estadounidense con N.º de serie 61/547,535, presentada el 14 de octubre de 2011, la solicitud provisional estadounidense con N.º de serie 61/567,015, presentada el 5 de diciembre de 2011, la solicitud provisional estadounidense con N.º de serie 61/657,669, presentada el 8 de junio de 2012, la solicitud provisional estadounidense con N.º de serie 61/682,037, presentada el 10 de agosto de 2012 y la solicitud provisional estadounidense con N.º de serie 61/694,584, presentada el 29 de agosto 2012, que se incorporan a la presente mediante esta referencia en su totalidad.

Campo de la invención

La presente invención concierne usos y artículos de fabricación que incluyen pertuzumab, un inhibidor de la dimerización de HER2 de primera clase.

En particular, la invención concierne extender la supervivencia sin evolución en una población de pacientes con cáncer de mama HER2 positivo; combinar dos anticuerpos HER2 para tratar cáncer HER2 positivo sin aumentar la toxicidad cardíaca; tratar cáncer de mama HER2 positivo en etapa temprana; tratar cáncer HER2 positivo al coadministrar una mezcla de pertuzumab y trastuzumab de la misma bolsa intravenosa; tratar cáncer gástrico metastásico HER2 positivo; tratar cáncer de mama HER2 positivo con pertuzumab, trastuzumab y vinorelbina; tratar el cáncer de mama HER2 positivo con pertuzumab, trastuzumab e inhibidor de aromatasa; y tratar el cáncer de ovario, peritoneal primario o de trompas de falopio con HER3 bajo.

También concierne un artículo de fabricación que comprende un vial con pertuzumab en este y un prospecto del envase que proporciona información de la seguridad y/o eficacia de este; un método para realizar el artículo de fabricación; y un método para garantizar el uso seguro y eficaz de pertuzumab relacionado con esto.

Además la invención concierne a una bolsa intravenosa (IV) que contiene una mezcla estable de pertuzumab y trastuzumab adecuada para la administración a un paciente con cáncer.

Antecedentes de la invención

Los miembros de la familia HER del receptor tirosina cinasas son importantes mediadores del crecimiento, diferenciación y supervivencia celular. La familia del receptor incluye cuatro miembros distintos que incluyen el receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR, ErbB1 o HER1), HER2 (ErbB2 o p185^{neu}), HER3 (ErbB3) y HER4 (ErbB4 o tyro2). Los miembros de la familia del receptor estuvieron implicados en varios tipos de neoplasia maligna humana.

Una versión recombinante humanizada del anticuerpo anti-HER2 murino 4D5 (huMAb4D5-8, rhuMAb HER2, Trastuzumab o HERCEPTIN®; patente estadounidense N.º 5,821,337) es clínicamente activa en pacientes con cáncer de mama metastásico que sobreexpresan HER2 que recibieron una extensa terapia anticáncer anterior (Baselga et ál., *J. Clin. Oncol.* 14:737-744 (1996)).

Trastuzumab recibió la aprobación comercial de la Administración de Alimentos y Medicamentos el 25 de setiembre de 1998 para el tratamiento de pacientes con cáncer de mama metastásico cuyos tumores sobreexpresan la proteína HER2. Actualmente, se aprueba trastuzumab para usar como agente simple o en combinación con quimioterapia o terapia hormonal en el marco metastásico, y como agente simple o en combinación con quimioterapia como tratamiento adyuvante para pacientes con cáncer de mama HER2 positivo en etapa temprana. La terapia con trastuzumab es actualmente el tratamiento recomendado para pacientes con cáncer de mama HER2 positivo en etapa temprana que no tienen contraindicaciones para su uso (información que prescribe Herceptin®; NCCN Guidelines, versión 2.2011). Trastuzumab más docetaxel (o paclitaxel) es un estándar registrado de cuidado en el marco de tratamiento del cáncer de mama metastásico (MBC) de primera línea (Slamon et ál. *N Engl J Med.* 2001;344(11):783-792.; Marty et ál. *J Clin Oncol.* 2005; 23(19):4265-4274).

Mientras que la administración de trastuzumab proporcionó excelentes resultados en el tratamiento del cáncer de mama, los datos recientes de un ensayo clínico de

lapatinib parecen sugerir que incluso la administración de trastuzumab, HER2 tiene un papel activo en la biología tumoral (Geyer et ál., *N Engl J Med* 2006; 355:2733-2743).

Los pacientes tratados con el anticuerpo HER2 trastuzumab se seleccionan para terapia basada en la expresión de HER2. Véase, por ejemplo, WO99/31140 (Paton et ál.), US2003/0170234A1 (Hellmann, S.), y US2003/0147884 (Paton et ál.); así como también WO01/89566, US2002/0064785, y US2003/0134344 (Mass et ál.). Véase, también, patente estadounidense N.º 6,573,043, patente estadounidense N.º 6,905,830 y US2003/0152987, Cohen et ál., respecto de inmunohistoquímica (IHC) e hibridación de fluorescencia *in situ* (FISH) para detectar la sobreexpresión y la amplificación de HER2. Por lo tanto, la gestión óptima del cáncer de mama metastásico ahora toma en cuenta no solo la condición general del paciente, historia clínica y estado del receptor, sino también el estado de HER2.

Pertuzumab (también denominado anticuerpo monoclonal humanizado recombinante 2C4 (rhuMAb 2C4); Genentech, Inc, South San Francisco) representa el primero de una nueva clase de agentes conocidos como inhibidores de la dimerización de HER (HDI) y funciona para inhibir la capacidad de HER2 de formar heterodímeros u homodímeros activos con otros receptores de HER (tales como EGFR/HER1, HER2, HER3 y HER4). Véase, por ejemplo, Harari and Yarden *Oncogene* 19:6102-14 (2000); Yarden and Sliwkowski. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2:127-37 (2001); Sliwkowski *Nat Struct Biol* 10:158-9 (2003); Cho et ál. *Nature* 421:756-60 (2003); y Malik et ál. *Pro Am Soc Cancer Res* 44:176-7 (2003).

Se demostró que el bloqueo de pertuzumab de la formación de los heterodímeros HER2-HER3 en células tumorales inhibían la señalización celular crítica, que provoca menor proliferación y supervivencia tumoral (Agus et ál. *Cancer Cell* 2:127-37 (2002)).

El Pertuzumab se sometió a análisis como agente simple en la clínica con una prueba de fase I con cánceres avanzados y pruebas de fase II en pacientes con cáncer de ovario y cáncer de mama así como también cáncer de pulmón y próstata. En un estudio de fase I, los pacientes con tumores sólidos incurables, avanzados a nivel local, recurrentes o metastásicos evolucionaron durante o

después de la terapia estándar se trataron con Pertuzumab administrado por vía intravenosa cada 3 semanas. Pertuzumab fue bien tolerado en general. La regresión tumoral se logró en 3 de 20 pacientes evaluados para detectar la respuesta. Dos pacientes confirmaron respuestas parciales. En 6 de 21 pacientes se observó una enfermedad estable con duración de más de 2,5 meses (Agus *et ál. Pro Am Soc Clin Oncol* 22:192 (2003)). A dosis de 2,0-15 mg/kg, la farmacocinética de Pertuzumab fue lineal, y la depuración promedio varió de 2,69 a 3,74 mL/día/kg y la semivida de eliminación terminal promedio varió de 15,3 a 27,6 días. No se detectaron anticuerpos de Pertuzumab (Allison *et ál. Pro Am Soc Clin Oncol* 22:197 (2003)).

US 2006/0034842 describe métodos para tratar el cáncer que expresa ErbB con combinaciones de anticuerpos anti-ErbB2. US 2008/0102069 describe el uso de Trastuzumab y Pertuzumab en el tratamiento de cáncer metastásico HER2 positivo, tal como cáncer de mama. Baselga *et ál., J Clin Oncol*, 2007 ASCO Annual Meeting Proceedings Parte I, Col. 25, No. 18S (suplemento de 20 de junio), 2007:1004 reportan el tratamiento de pacientes con cáncer de mama HER2 positivo tratados previamente, que evolucionó durante el tratamiento con Trastuzumab, con una combinación de Trastuzumab y Pertuzumab. Portera *et ál., J Clin Oncol*, 2007 ASCO Annual Meeting Proceedings Parte I. Vol. 25, No. 18S (suplemento 20 de junio), 2007:1028 evaluaron la eficacia y seguridad de la terapia de combinación de Trastuzumab + Pertuzumab en pacientes con cáncer de mama HER2 positivo, que tuvieron una enfermedad en evolución con terapia basada en Trastuzumab. Los autores concluyeron que se requería más evaluación de la eficacia del tratamiento de combinación para definir el riesgo y beneficio general de este régimen de tratamiento.

El Pertuzumab se evaluó en estudios de Fase II en combinación con Trastuzumab en pacientes con cáncer de mama metastásico HER2 positivo que recibieron previamente Trastuzumab para la enfermedad metastásica. Un estudio, conducido por el Instituto Nacional del Cáncer (NCI), inscribió 11 pacientes con cáncer de mama metastásico HER2 positivo tratados previamente. Dos de los 11 pacientes exhibieron una respuesta parcial (PR) (Baselga *et ál., J Clin Oncol* 2007 ASCO Annual Meeting Proceedings; 25:18S (Suplemento 20 de junio): 1004. Los resultados del estudio neoadyuvante de Fase II que evalúa el efecto de un régimen de combinación novedoso de Pertuzumab y Trastuzumab más

quimioterapia (Docetaxel) en mujeres con cáncer de mama HER2 positivo en etapa temprana, presentados en el Simposio de Cáncer de Mama de San Antonio CTRC-AACR (SABCS), 8-12 de diciembre de 2010, mostraron que los dos anticuerpos HER2 más Docetaxel dado el marco neoadyuvante anterior a la cirugía mejoró considerablemente la velocidad de desaparición completa del tumor (tasa de respuesta completa patológica, pCR, de 45,8 por ciento) en la mama en más de la mitad en comparación con Trastuzumab más Docetaxel (pCR de 29,0 por ciento), $p=0,014$.

Publicaciones de patente relacionadas con anticuerpos HER2 incluyen: patentes estadounidenses N.º 5,677,171; 5,720,937; 5,720,954; 5,725,856; 5,770,195; 5,772,997; 6,165,464; 6,387,371; 6,399,063; 6,015,567; 6,333,169; 4,968,603; 5,821,337; 6,054,297; 6,407,213; 6,639,055; 6,719,971; 6,800,738; 8,075,890; 5,648,237; 7,018,809; 6,267,958; 6,685,940; 6,821,515; 7,060,268; 7,682,609; 7,371,376; 6,127,526; 6,333,398; 6,797,814; 6,339,142; 6,417,335; 6,489,447; 7,074,404; 7,531,645; 7,846,441; 7,892,549; 8,075,892; 6,573,043; 6,905,830; 7,129,051; 7,344,840; 7,468,252; 7,674,589; 7,919,254; 6,949,245; 7,485,302; 7,498,030; 7,501,122; 7,537,931; 7,618,631; 7,862,817; 7,041,292; 6,627,196; 7,371,379; 6,632,979; 7,097,840; 7,575,748; 6,984,494; 7,279,287; 7,811,773; 7,993,834; 8,076,066; 8,044,017; 7,435,797; 7,850,966; 7,485,704; 7,807,799; 8,142,784; 7,560,111; 7,879,325; 8,241,630; 7,449,184; 8,163,287; 7,700,299; 7,981,418; 8,247,397; y US 2010/0016556; US 2005/0244929; US 2001/0014326; US 2003/0202972; US 2006/0099201; US 2010/0158899; US 2011/0236383; US 2011/0033460; US 2008/0286280; US 2005/0063972; US 2006/0182739; US 2009/0220492; US 2003/0147884; US 2004/0037823; US 2005/0002928; US 2007/0292419; US 2008/0187533; US 2011/0250194; US 2012/0034213; US 2003/0152987; US 2005/0100944; US 2006/0183150; US 2008/0050748; US 2009/0155803; US 2010/0120053; US 2005/0244417; US 2007/0026001; US 2008/0160026; US 2008/0241146; US 2005/0208043; US 2005/0238640; US 2006/0034842; US 2006/0073143; US 2006/0193854; US 2006/0198843; US 2011/0129464; US 2007/0184055; US 2007/0269429; US 2008/0050373; US 2006/0083739; US 2009/0087432; US 2006/0210561; US 2002/0035736; US 2002/0001587; US 2008/0226659; US 2002/0090662; US 2006/0046270; US 2008/0108096; US 2007/0166753; US 2008/0112958; US 2009/0239236; US 2012/0034609; US 2012/0093838; US 2004/0082047; US 2012/0065381; US 2009/0187007; US 2011/0159014; US 2004/0106161; US 2011/0117096; US

2004/0258685; US 2009/0148402; US 2009/0099344; US 2006/0034840; US 2011/0064737; US 2005/0276812; US 2008/0171040; US 2009/0202536; US 2006/0013819; US 2012/0107391; US 2006/0018899; US 2009/0285837; US 2011/0117097; US 2006/0088523; US 2010/0015157; US 2006/0121044; US 2008/0317753; US 2006/0165702; US 2009/0081223; US 2006/0188509; US 2009/0155259; US 2011/0165157; US 2006/0204505; US 2006/0212956; US 2006/0275305; US 2012/0003217; US 2007/0009976; US 2007/0020261; US 2007/0037228; US 2010/0112603; US 2006/0067930; US 2007/0224203; US 2011/0064736; US 2008/0038271; US 2008/0050385; US 2010/0285010; US 2011/0223159; US 2008/0102069; US 2010/0008975; US 2011/0245103; US 2011/0246399; US 2011/0027190; US 2010/0298156; US 2011/0151454; US 2011/0223619; US 2012/0107302; US 2009/0098135; US 2009/0148435; US 2009/0202546; US 2009/0226455; US 2009/0317387; US 2011/0044977; US 2012/0121586.

Compendio de la invención

En un primer aspecto, la invención se refiere a un método para extender la supervivencia sin evolución en una población de pacientes con cáncer de mama HER2 positivo 6 meses o más que comprende administrar Pertuzumab, Trastuzumab y quimioterapia (por ej., taxano, tal como Docetaxel) a los pacientes de la población. Opcionalmente el método provoca una tasa de respuesta objetiva de 80 % o más en los pacientes de la población. El cáncer de mama es opcionalmente cáncer de mama inoperable metastásico o recurrente a nivel local, o enfermedad en Etapa IV *de novo*. En una modalidad, los pacientes en la población: no recibieron tratamiento previo o recayeron tras la terapia adyuvante, tienen una fracción de eyección del ventrículo izquierdo (LVEF) de ≥ 50 % inicial, y/o tienen un estado de desempeño de Grupo Oncológico Cooperativo del Este (ECOG PS) de 0 o 1. Opcionalmente, el cáncer de mama HER2 positivo se define como inmunohistoquímica (IHC) 3+ y/o relación de amplificación de hibridación fluorescente *in situ* (FISH) $\geq 2,0$. Opcionalmente, el método reduce el riesgo de muerte en alrededor de 34 % o más con relación a un paciente tratado con Trastuzumab y la quimioterapia.

En otro aspecto, la invención se refiere a un método para combinar dos anticuerpos HER2 para tratar cáncer HER2 positivo sin aumentar la toxicidad

cardíaca en una población de pacientes con cáncer HER2 positivo, que comprende administrar Pertuzumab, Trastuzumab y quimioterapia a los pacientes de la población. Opcionalmente, la toxicidad cardíaca en la población de pacientes se monitorea para detectar la incidencia de la disfunción sistólica ventricular izquierda (LVSD) sintomática o la insuficiencia cardíaca congestiva (CHF), o la disminución en la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (LVEF). El cáncer HER2 positivo es opcionalmente cáncer de mama, por ejemplo cáncer de mama inoperable metastásico o recurrente a nivel local, o enfermedad en Etapa IV *de novo*.

En otro aspecto, la invención se refiere a un artículo de fabricación que comprende un vial con Pertuzumab en este y un prospecto, donde el prospecto proporciona los datos de seguridad de la Tabla 3 o la Tabla 4 y/o los datos de eficacia de la Tabla 2, Tabla 5, Figura 8 o Figura 10.

La invención se refiere adicionalmente a un método para hacer un artículo de fabricación que comprende envasar juntos un vial con Pertuzumab en este y un prospecto, donde el prospecto proporciona los datos de seguridad de la Tabla 3 o la Tabla 4 y/o los datos de eficacia de la Tabla 2, Tabla 5, Figura 8 o Figura 10.

En un aspecto relacionado, la invención se refiere a un método para asegurar el uso seguro y eficaz de Pertuzumab que comprende envasar juntos un vial con Pertuzumab en este y un prospecto, donde el prospecto proporciona los datos de seguridad de la Tabla 3 o la Tabla 4 y/o los datos de eficacia de la Tabla 2, Tabla 5, Figura 8 o Figura 10.

Opcionalmente, el artículo de fabricación comprende un vial de dosis única que contiene alrededor de 420 mg de Pertuzumab.

Opcionalmente, el prospecto comprende además un cuadro con la advertencia del Ejemplo 4.

Opcionalmente, el prospecto proporciona además los datos de eficacia de supervivencia global (OS) del Ejemplo 9 o la Tabla 14.

En otro aspecto, la invención se refiere un método para tratar cáncer de mama

HER2 positivo de etapa temprana que comprende administrar Pertuzumab, Trastuzumab y quimioterapia a un paciente con cáncer de mama, donde la quimioterapia comprende quimioterapia basada en antraciclina (por ejemplo, 5-FU, epirrubicina y ciclofosfamida (FEC)), o quimioterapia basada en carboplatino (por ejemplo, Docetaxel y Carboplatino). Opcionalmente, Pertuzumab se administra simultáneamente con la quimioterapia basada en antraciclina o la quimioterapia basada en carboplatino. En una modalidad de este método, la administración de Pertuzumab no aumenta la toxicidad cardíaca con relación al tratamiento sin Pertuzumab. Dicho tratamiento de cáncer de mama HER2 positivo de etapa temprana comprende opcionalmente terapia con adyuvante o neoadyuvante.

La invención se refiere además a un método para tratar cáncer HER2 positivo en un paciente que comprende coadministrar una mezcla de Pertuzumab y Trastuzumab para la misma bolsa intravenosa al paciente. Dicho método además comprende opcionalmente administrarle quimioterapia al paciente.

En un aspecto relacionado, la invención proporciona una bolsa intravenosa (IV) que contiene una mezcla estable de Pertuzumab y Trastuzumab adecuada para la administración a un paciente con cáncer. La mezcla está opcionalmente en solución salina; por ej., comprende alrededor de 0,9 % de NaCl o alrededor de 0,45 % de NaCl. La bolsa IV es una bolsa de infusión de cloruro de polivinilo o poliolefina salina al 0,9 % de 250 mL. En una modalidad, la bolsa IV que contiene una mezcla de alrededor de 420 mg o de alrededor de 840 mg de Pertuzumab y de alrededor de 200 mg a alrededor de 1000 mg de Trastuzumab. En una modalidad, la mezcla es estable durante hasta 24 horas a 5°C o 30°C. La estabilidad de la mezcla puede evaluarse mediante uno o más ensayos que se seleccionan a partir de: color, apariencia y claridad (CAC), análisis de concentración y turbidez, análisis de partículas, cromatografía de exclusión por tamaño (SEC), cromatografía de intercambio de iones (IEC), electroforesis capilar en zona (CZE), isoelectroenfoque capilar de imagen (iCIEF) o ensayo de potencia.

La presente invención proporciona un nuevo régimen de tratamiento para el cáncer gástrico. En particular, la presente invención se refiere al tratamiento de cáncer gástrico HER2 positivo en sujetos humanos con una combinación de Trastuzumab, Pertuzumab y al menos una quimioterapia.

En un aspecto, la invención se refiere a un método para tratar cáncer gástrico HER2 positivo en un sujeto humano, que comprende administrarle al sujeto Pertuzumab, Trastuzumab y una quimioterapia.

En un aspecto, la invención se refiere a un método para tratar cáncer gástrico en un sujeto humano que comprende administrar Pertuzumab al sujeto con cáncer gástrico, donde Pertuzumab se administra a una dosis de 840 mg en todos los ciclos de tratamiento.

En otro aspecto, la invención se refiere a un método para mejorar la supervivencia en un sujeto humano con cáncer gástrico HER2 positivo, que comprende administrarle al sujeto Pertuzumab, Trastuzumab y una quimioterapia.

En aun otro aspecto, la invención se refiere a Pertuzumab para usar en el tratamiento de cáncer gástrico HER2 positivo en un sujeto humano en combinación con Trastuzumab y una quimioterapia.

En un aspecto adicional, la invención se refiere al uso de Pertuzumab en la preparación de un medicamento para el tratamiento de cáncer gástrico HER2 positivo, donde el tratamiento comprende la administración de Pertuzumab en combinación con Trastuzumab y una quimioterapia.

En un aspecto aun adicional, la invención se refiere al uso de Trastuzumab en la preparación de un medicamento para el tratamiento de cáncer gástrico HER2 positivo, donde el tratamiento comprende la administración de Trastuzumab en combinación con Pertuzumab y una quimioterapia.

En otro aspecto, la invención se refiere a un kit que comprende un vial que comprende Pertuzumab e instrucciones para la administración de Pertuzumab para tratar cáncer gástrico HER2 positivo en un sujeto en combinación con Trastuzumab y una quimioterapia.

En aun otro aspecto, la invención se refiere a un kit que comprende un vial que comprende Trastuzumab e instrucciones para la administración de Trastuzumab para tratar cáncer gástrico HER2 positivo en un sujeto en combinación con Pertuzumab y una quimioterapia.

En todos los aspectos, el cáncer gástrico puede, por ejemplo, ser cáncer gástrico avanzado a nivel local inoperable, o cáncer gástrico metastásico, o cáncer gástrico recurrente postoperatorio avanzado, que no es tratable por terapia curativa mediante métodos conocidos. En todos los aspectos, el cáncer gástrico incluye adenocarcinoma del estómago o de unión gastroesofágica. En todos los aspectos, en una modalidad particular el paciente no recibió tratamiento anticáncer anterior para el cáncer gástrico metastásico. En todos los aspectos, en una modalidad particular, la quimioterapia comprende la administración de un platino y/o fluoropirimidina. En determinadas modalidades, el platino es cisplatino. En otras modalidades, la fluoropirimidina comprende capecitabina y/o 5-fluorouracilo (5-FU). En todos los aspectos, el estado de HER2 positivo del paciente puede, por ejemplo, ser IHC 3+ o IHC 2+/ISH+. En todos los aspectos, en modalidades particulares, el tratamiento mejora la supervivencia, que incluye la supervivencia global (OS) y la supervivencia sin evolución (PFS) y/o tasa de respuesta (RR). En todos los aspectos, en modalidades particulares, el paciente tiene un ECOG PS de 0-1. En todos los aspectos, los ciclos de tratamiento están generalmente separados entre sí por cuatro semanas o menos, tres semanas o menos, dos semanas o menos o una semana o menos.

En un aspecto particular, la invención se refiere a un método para tratar adenocarcinoma metastásico o inoperable HER2 positivo del estómago o unión gastroesofágica en un paciente humano que no recibió quimioterapia previa para una enfermedad metastásica, excepto terapia adyuvante o neoadyuvante anterior completada más de seis meses antes del tratamiento actual, que comprende administrar Pertuzumab, Trastuzumab, cisplatino y capecitabina y/o fluorouracilo (5-FU) al paciente en una cantidad para mejorar la supervivencia sin evolución (PFS) y/o supervivencia global (OS), donde el paciente tiene un ECOG PS de 0-1. En una modalidad particular, el paciente no recibió tratamiento previo con un platino.

En otro aspecto, la invención se refiere a un método para mejorar la supervivencia sin evolución en un paciente con adenocarcinoma del estómago o unión gastroesofágica metastásico o inoperable HER2 positivo que comprende administrar Pertuzumab al paciente en una combinación con Trastuzumab y quimioterapia.

En un aspecto aun adicional, la invención se refiere a un método para tratar cáncer de mama HER2 positivo en un paciente que comprende administrar Pertuzumab, Trastuzumab y vinorelbina al paciente. Opcionalmente el Pertuzumab y Trastuzumab se coadministran al paciente desde una única bolsa intravenosa. El cáncer de mama es opcionalmente metastásico o avanzado a nivel local. En una modalidad, el paciente no recibió previamente terapia anticáncer no hormonal sistémica en el marco metastásico.

En otro aspecto, la invención se refiere a un método para tratar cáncer de mama HER2 positivo en un paciente que comprende administrar Pertuzumab, Trastuzumab e inhibidor de aromatasa (por ej., anastrozol o letrozol) al paciente. Opcionalmente, el cáncer de mama es cáncer de mama avanzado receptor de hormonas positivo, donde el receptor de hormonas es receptor de estrógeno (ER) y/o receptor de progesterona (PgR), por ejemplo. De acuerdo con esta modalidad de la invención, el paciente no recibió previamente terapia anticáncer no hormonal sistémica en el marco metastásico. Asimismo, el paciente en la presente recibe opcionalmente quimioterapia de introducción (por ej., que comprende taxano).

En una modalidad adicional, la invención se refiere a un método para tratar un paciente con cáncer que comprende administrarle al paciente una dosis inicial de 840 mg de Pertuzumab seguida cada 3 semanas luego de eso por una dosis de 420 mg de Pertuzumab, y que comprende además volver a administrar una dosis de 840 mg de Pertuzumab al paciente si el tiempo entre dos dosis secuenciales de 420 mg es 6 semanas o más. Opcionalmente, el método comprende adicionalmente administrar 420 mg de Pertuzumab cada 3 semanas tras la readministración de la dosis de 840 mg. En una modalidad, el paciente con cáncer tiene cáncer de mama HER2 positivo.

En un aspecto adicional, la invención se refiere a un método para tratar cáncer de mama recurrente a nivel local o metastásico HER2 positivo en un paciente que comprende administrar Pertuzumab, Trastuzumab y taxoide (por ej., Docetaxel, Paclitaxel, o *nab*-paclitaxel) al paciente, donde el paciente se trató previamente con Trastuzumab y/o lapatinib como terapia adyuvante o neoadyuvante.

En un aspecto aun adicional, la invención se refiere a un método para tratar

cáncer de las trompas de falopio, peritoneal primario o de ovario con bajo HER3 en un paciente que comprende administrar Pertuzumab y quimioterapia al paciente, donde la quimioterapia comprende taxoide (por ej., paclitaxel) o topotecán.

En un aspecto adicional, la invención se refiere a un método para tratar cáncer de las trompas de falopio, peritoneal primario o de ovario con bajo HER3 en un paciente que comprende administrar Pertuzumab y quimioterapia al paciente, donde el cáncer con HER3 bajo expresa ARNm de HER3 a una relación de concentración igual o inferior que alrededor de 2,81 según la evaluación por reacción en cadena de la polimerasa (PCR). En una modalidad, la quimioterapia comprende gemcitabina, carboplatino, paclitaxel, docetaxel, topotecán o doxorrubicina liposomal pegilada (PLD). Opcionalmente, la quimioterapia comprende paclitaxel o topotecán. En una modalidad, el cáncer es cáncer de ovario epitelial que es resistente al platino o refractario al platino.

Breve descripción de los dibujos

La Figura 1 proporciona un esquema de la estructura de la proteína HER2, y secuencias de aminoácidos para los Dominios I-IV (SEQ ID Nos. 1-4, respectivamente) del dominio extracelular de esta.

Las Figuras 2A y 2B describen alineaciones de las secuencias de aminoácidos de los dominios ligero variable (V_L) (Fig. 2A) y pesado variable (V_H) (Fig. 2B) de anticuerpo monoclonal de murino 2C4 (SEQ ID Nos. 5 y 6, respectivamente); los dominios V_L y V_H de la variante 574/Pertuzumab (SEQ ID Nos. 7 y 8, respectivamente), y marcos de consenso V_L y V_H de humano (hum $\kappa 1$, subgrupo kappa ligero I; humIII, subgrupo pesado III) (SEQ ID Nos. 9 y 10, respectivamente). Los asteriscos definen las diferencias entre los dominios variables de Pertuzumab y anticuerpo monoclonal de murino 2C4 o entre dominios variables de Pertuzumab y el marco humano. Las regiones determinantes de complementariedad (CDR) se encuentran entre paréntesis.

Las Figuras 3A y 3B muestran las secuencias de aminoácidos de Pertuzumab de la cadena ligera (Fig. 3A; SEQ ID NO. 11) y cadena pesada (Fig. 3B; SEQ ID No. 12). Las CDR se muestran en negrita. La masa molecular calculada de la cadena

ligera y la cadena pesada son 23.526,22 Da y 49.216,56 Da (cisteínas en forma reducida). El resto carbohidrato se une a Asn 299 de la cadena pesada.

Las Figuras 4A y 4B muestran las secuencias de aminoácidos de Trastuzumab de la cadena ligera (Fig. 4A; SEQ ID NO. 13) y cadena pesada (Fig. 4B; SEQ ID No. 14), respectivamente. Los límites de los dominios ligero variable y pesado variable se indican con flechas.

Las Figuras 5A y 5B describen una secuencia de cadena ligera Pertuzumab variante (Fig. 5A; SEQ ID NO. 15) y una secuencia de cadena pesada Pertuzumab variante (Fig. 5B; SEQ ID NO. 16), respectivamente.

La Figura 6 muestra el esquema de estudio del Ejemplo 1. ECOG = Grupo Oncológico Cooperativo del Este; PD = enfermedad progresiva. Notas: Trastuzumab, Pertuzumab y Cisplatino se administran por infusión IV el Día 1 de cada ciclo de 3 semanas. Capecitabina se administra por vía oral dos veces por día, desde la tarde del Día 1 a la mañana del Día 15 de cada ciclo de 3 semanas. (a) el tumor HER2 positivo definido ya sea como IHC 3+ o IHC 2+ en combinación con ISH + (es decir, IHC 3+/ISH + o IHC 2+/ISH +); (b) Trastuzumab a una dosis de carga de 8 mg/kg durante el Ciclo 1 y una dosis de 6 mg/kg para ciclos posteriores; (c) Pertuzumab el Día 1 de cada ciclo, a una dosis de carga de 840 mg durante el Ciclo 1 y una dosis de 420 mg durante los Ciclos 2–6.

La Figura 7 describe inscripciones, intento de tratar y poblaciones seguras, el retiro de pacientes en el estudio del Ejemplo 3.

La Figura 8 es una curva Kaplan-Meier de supervivencia sin evolución (PFS) evaluada por un centro de revisión independiente (IRF) para el estudio del Ejemplo 3.

La Figura 9 describe la PFS por subgrupo de paciente para el estudio del Ejemplo 3.

La Figura 10 describe la supervivencia global para el estudio del Ejemplo 3.

La Figura 11 es un resumen del esquema de dosificación en pacientes con cáncer

de mama neoadyuvante HER2 positivo con factores de riesgo cardíaco bajos en el Ejemplo 5. La radioterapia, terapia hormonal y quimioterapia adicional posterior a la cirugía y durante el tratamiento con Trastuzumab adyuvante se permitieron si el investigador lo consideraba necesario.

La Figura 12 describe el cambio promedio en LVEF (lecturas centrales) para el estudio del Ejemplo 5.

La Figura 13 muestra la respuesta completa patológica (pCR) para el estudio del Ejemplo 5.

La Figura 14 describe la respuesta completa patológica por estado de receptor hormonal en el estudio del Ejemplo 5.

La Figura 15 describe el perfil SEQ Pertuzumab de una mezcla de Pertuzumab/Trastuzumab (840 mg) a 30°C en bolsas de infusión IV PO salina al 0,9 % (1) Tiempo = 0; (2) Tiempo = 24 hrs. Vista expandida; vista completa (recuadro).

La Figura 16 muestra el perfil SEQ Trastuzumab de una mezcla de Pertuzumab/Trastuzumab (840 mg) a 30°C en bolsas de infusión IV PO salina al 0,9 % (1) Tiempo = 0; (2) Tiempo = 24 hrs. Vista expandida; vista completa (recuadro).

La Figura 17 muestra el perfil IEC Pertuzumab de una mezcla de Pertuzumab/Trastuzumab a 30°C en bolsas de infusión IV PO salina al 0,9 % (1) Tiempo = 0; (2) Tiempo = 24 hrs. Vista completa.

La Figura 18 describe el perfil IEC Trastuzumab de una mezcla de Pertuzumab/Trastuzumab a 30°C en bolsas de infusión IV PO salina al 0,9 % (1) Tiempo = 0; (2) Tiempo = 24 hrs. Vista expandida; Vista completa (recuadro).

La Figura 19 describe el perfil CE-SDS LIF no reducido de una mezcla de Pertuzumab/Trastuzumab a 30°C en bolsas de infusión IV PO salina al 0,9 % (1) Tiempo = 0; (2) Tiempo = 24 hrs. Vista expandida.

La Figura 20 muestra el perfil CE-SDS LIF reducido de una mezcla de Pertuzumab/Trastuzumab a 30°C en bolsas de infusión IV PO salina al 0,9 % (1) Tiempo = 0; (2) Tiempo = 24 hrs. Vista expandida.

La Figura 21 es CZE de una mezcla de Pertuzumab/Trastuzumab a 30°C en bolsas de infusión IV PO salina al 0,9 % (1) Tiempo = 0; (2) Tiempo = 24 hrs. Vista completa.

La Figura 22 muestra iCIEF de una mezcla de Pertuzumab/Trastuzumab a 30°C en bolsas de infusión IV PO salina al 0,9 % (1) Tiempo = 0; (2) Tiempo = 24 horas. Vista completa.

La Figura 23 muestra curvas de potencia de dosis respuesta ($\mu\text{g/mL}$ contra RFU) de mezcla Pertuzumab/Trastuzumab, Pertuzumab solo y Trastuzumab solo en bolsas de infusión IV PO salina al 0,9 % (1) Tiempo = 0; (2) Tiempo = 24 horas.

La Figura 24 describe un perfil SEC de Pertuzumab de mezcla de Pertuzumab/Trastuzumab (1560 mg) en bolsas de infusión IV salina al 0,9 % (1) PO 5°C T0 ; (2) PO 5°C T24 hrs; (3) PO 30°C T0; (4) PO 30°C T24 hrs; (5) PVC 5°C T0; (6) PVC 5°C T24 hrs; (7) PVC 30°C T0; (8) PVC 30°C T24 hrs. Vista expandida; vista completa (recuadro).

La Figura 25 muestra un perfil SEC de Trastuzumab de mezcla de Pertuzumab/Trastuzumab (1560 mg) en bolsas de infusión IV salina al 0,9 % (1) PO 5°C T0 ; (2) PO 5°C T24 hrs; (3) PO 30°C T0; (4) PO 30°C T24 hrs; (5) PVC 5°C T0; (6) PVC 5°C T24 hrs; (7) PVC 30°C T0; (8) PVC 30°C T24 hrs. Vista expandida; vista completa (recuadro).

La Figura 26 muestra un perfil IEC de Pertuzumab (ayuno de Pertuzumab) de mezcla de Pertuzumab/Trastuzumab (1560 mg) en bolsas de infusión IV salina al 0,9 % (1) PO 5°C T0 ; (2) PO 5°C T24 hrs; (3) PO 30°C T0; (4) PO 30°C T24 hrs; (5) PVC 5°C T0; (6) PVC 5°C T24 hrs; (7) PVC 30°C T0; (8) PVC 30°C T24 hrs. Vista completa.

La Figura 27 muestra un perfil IEC de Trastuzumab de mezcla de

Pertuzumab/Trastuzumab (1560 mg) en bolsas de infusión IV salina al 0,9 % (1) PO 5°C T0; (2) PO 5°C T24 hrs; (3) PO 30°C T0; (4) PO 30°C T24 hrs; (5) PVC 5°C T0; (6) PVC 5°C T24 hrs; (7) PVC 30°C T0; (8) PVC 30°C T24 hrs. Vista completa.

La Figura 28 describe el esquema de estudio del Ejemplo 7.

La Figura 29 muestra el diseño de estudio del Ejemplo 8.

La Figura 30 muestra el diseño de estudio para la Parte 1 del Ejemplo 11.

La Figura 31 muestra el diseño de estudio para la Parte 2 del Ejemplo 11.

La Figura 32 muestra las muestras tomadas y puntos de tiempo para el estudio de cáncer gástrico (GC) de fase IIa en el Ejemplo 1.

La Figura 33 muestra los datos demográficos de la población de pacientes en los dos grupos del estudio de GC, tratada con 420 mg (Grupo A) o 840 mg (Grupo B) de Pertuzumab.

La Figura 34 muestra la historia de los pacientes con GC en los Grupos A y B, respectivamente.

La Figura 35 muestra la disposición de los pacientes con GC en los Grupos A y B, respectivamente.

La Figura 36 muestra la tasa de respuesta general en los Grupos A y B, respectivamente, del estudio de CG.

La Figura 37 muestra los resultados de la evaluación de concentración del día 42 de Pertuzumab en cáncer gástrico (GC) contra cáncer de mama metastásico (MBC). La Cmínima del día 42 es ~37 % inferior en GC (JOSHUA 840/420mg) contra MBC (CLEO 840/420mg). Los regímenes JOSHUA 840/420mg y 840/840mg ambos provocaron una Cmínima del día 42 $\geq 20\mu\text{g/mL}$ en 90 % de los pacientes. El régimen JOSHUA 840/840mg provoca una Cmínima del día 42 en

GC comparable con la observada en MBC (CLEO 840/420mg).

Descripción detallada de las modalidades preferidas

Glosario de algunas abreviaturas usadas en la presente: reacción adversa a fármacos (ADR), evento adverso (AE), fosfatasa alcalina (ALP), conteo absoluto de neutrófilos (ANC), área bajo la curva de concentración-tiempo (AUC), electroforesis de zona capilar (CZE), color, apariencia y claridad (CAC), evaluación clínica de Pertuzumab y TRAstuzumab (CLEOPATRA), intervalo de confianza (CI), hibridación cromogénica *in situ* (CISH), concentración máxima ($C_{m\acute{a}x}$), respuesta completa (CR), formulario de informe de caso (CRF), tomografía computarizada (CT), criterios de terminología común para eventos adversos (CTCAE), Docetaxel (D), toxicidad limitante de la dosis (DLT), comité de ética (EC), epirrubicina, cisplatino y 5-fluorouracilo (ECF), ecocardiograma (ECHO), receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR), Unión Europea (EU), receptor de estrógenos (ER), 5-fluorouracilo, metotrexato y doxorubicina (FAMTX), hibridación fluorescente *in situ* (FISH), 5-fluorouracilo (5-FU), índice de riesgo (HR), receptor del factor de crecimiento epidérmico humano (EGFR), cáncer gástrico (GC), buenas prácticas clínicas (GCP), receptor del factor de crecimiento epidérmico humano 2 (HER2), cromatografía de intercambio de iones (IEC), inmunohistoquímica (IHC), centro de revisión independiente (IRF), junta de revisión institucional (IRB), hibridación *in situ* (ISH), intravenoso (IV), isoelectroenfoque capilar de imagen (iCIEF), fracción de eyección del ventrículo izquierdo (LVEF), mitomicina C, cisplatino y 5-fluorouracilo (MCF), imagen de resonancia magnética (MRI), cáncer de mama metastásico (MBC), ventriculografía isotópica (MUGA), no significativo (NS), supervivencia global (OS), respuesta completa patológica (pCR), poliolefina (PO), cloruro de polivinilo (PVC), enfermedad progresiva (PD), supervivencia sin evolución (PFS), farmacocinética (PK), respuesta parcial (PR), receptor de progesterona (PgR), criterios de evaluación de respuestas en tumores sólidos (RECIST), evento adverso grave (SAE), cromatografía de exclusión de tamaño (SEC), enfermedad estable (SD), equipo de gestión de estudio (SMT), agua estéril para inyección (SWFI), tiempo para la concentración máxima en plasma ($t_{m\acute{a}x}$), límite superior de la normalidad (ULN).

I. Definiciones

El término "quimioterapia" tal como se usa en la presente se refiere a un tratamiento que comprende la administración de quimioterapia, tal como se define más adelante en la presente.

"Supervivencia" se refiere al paciente que permanece vivo, e incluye supervivencia global así como también supervivencia sin evolución.

"Supervivencia global" u "OS" se refiere al paciente que permanece vivo durante un período de tiempo definido, tal como 1 año, 5 años, etc. a partir del tiempo de diagnóstico o tratamiento. A efectos del ensayo clínico descrito en el ejemplo, la supervivencia global (OS) se define como el tiempo desde la fecha de aleatorización de la población de pacientes a la fecha de fallecimiento por cualquier causa.

"Supervivencia sin evolución" o "PFS" se refiere al paciente que permanece vivo, sin la evolución o empeoramiento del cáncer. A efectos del ensayo clínico descrito en el ejemplo, la supervivencia sin evolución (PFS) se define como el tiempo desde la aleatorización de la población de estudio a la primera enfermedad progresiva documentada, o toxicidad inmanejable, o muerte por cualquier causa, lo que ocurra primero. La evolución de la enfermedad puede documentarse por cualesquiera métodos clínicamente aceptados, tales como, por ejemplo, enfermedad progresiva radiográfica, según lo determinan los criterios de evaluación de respuesta en tumores sólidos (RECIST) (Therasse et ál., *J Natl Ca Inst* 2000; 92(3):205-216), meningitis carcinomatosa diagnosticada por evaluación citológica del líquido cefalorraquídeo, y/o fotografía médica para monitorear recidivas en la pared torácica de lesiones subcutáneas.

"Prolongación de la supervivencia" se refiere a aumentar la supervivencia global o sin evolución en un paciente tratado de acuerdo con la presente invención con relación a un paciente no tratado y/o con relación a un paciente tratado con uno o más agentes antitumorales aprobados, pero que no reciben tratamiento de acuerdo con la presente invención. En un ejemplo particular, "prolongación de la supervivencia" se refiere a extender la supervivencia sin evolución (PFS) y/o supervivencia global (OS) de pacientes con cáncer que reciben la terapia de combinación de la presente invención (por ej., tratamiento con una combinación de

Pertuzumab, Trastuzumab y una quimioterapia) con relación a pacientes tratados con Trastuzumab y la quimioterapia solamente. En otro ejemplo particular, "prolongación de la supervivencia" se refiere a extender la supervivencia sin evolución (PFS) y/o supervivencia global (OS) de pacientes con cáncer que reciben la terapia de combinación de la presente invención (por ej., tratamiento con una combinación de Pertuzumab, Trastuzumab y una quimioterapia) con relación a pacientes tratados con Pertuzumab y la quimioterapia solamente.

Una "respuesta objetiva" se refiere a una respuesta mensurable, que incluye la respuesta completa (CR) o respuesta parcial (PR).

Se pretende que "respuesta completa" o "CR" se refieran a la desaparición de todos los signos del cáncer en respuesta al tratamiento. Esto no siempre significa que el cáncer se curó.

"Respuesta parcial" o "PR" se refieren a una disminución en el tamaño de uno o más tumores o lesiones, o en la extensión del cáncer en el cuerpo, en respuesta al tratamiento.

Un "receptor HER" es un receptor proteína tirosina cinasa que pertenece a la familia del receptor HER e incluye los receptores EGFR, HER2, HER3 y HER4. El receptor HER comprenderá generalmente un dominio extracelular, que puede unirse a un ligando HER y/o dimerizarse con otra molécula del receptor HER; un dominio transmembrana lipofílico; un dominio de tirosina cinasa intracelular conservado; y un dominio de señalización de extremo carboxilo que aloja varios residuos de tirosina que pueden fosforilarse. El receptor HER puede ser un receptor HER de "secuencia nativa" o una "variante de secuencia de aminoácidos" de este. Preferentemente el receptor HER es un receptor HER humano de secuencia nativa.

Las expresiones "ErbB2" y "HER2" se usan de manera intercambiable en la presente y se refieren a una proteína HER2 humana descrita, por ejemplo, en Semba *et ál.*, *PNAS (USA)* 82:6497-6501 (1985) y Yamamoto *et ál.* *Nature* 319:230-234 (1986) (número de acceso Genbank X03363). El término "erbB2" se refiere al gen que codifica ErbB2 humano y "neu" se refiere al gen que codifica p185^{neu} de rata. HER2 preferido es HER2 humano de secuencia nativa.

En la presente, “dominio extracelular de HER2” o “ECD de HER2” se refiere a un dominio de HER2 que está fuera de una célula, ya sea anclada a una membrana celular, o en circulación, que incluye fragmentos de esta. La secuencia de aminoácidos de HER2 se muestra en la Figura 1. En una modalidad, el dominio extracelular de HER2 puede comprender cuatro dominios: “Dominio I” (residuos de aminoácidos de alrededor de 1-195; SEQ ID NO:1), “Dominio II” (residuos de aminoácidos de alrededor de 196-319; SEQ ID NO:2), “Dominio III” (residuos de aminoácidos de alrededor de 320-488; SEQ ID NO:3), y “Dominio IV” (residuos de aminoácidos de alrededor de 489-630; SEQ ID NO:4) (numeración de residuos sin péptido de señal). Véase Garrett *et ál. Mol. Cell.* 11: 495-505 (2003), Cho *et ál. Nature* 421: 756-760 (2003), Franklin *et ál. Cancer Cell* 5:317-328 (2004), y Plowman *et ál. Proc. Natl. Acad. Sci.* 90:1746-1750 (1993), así como también la Fig. 6 en la presente.

“HER3” o “ErbB3” en la presente se refieren al receptor como descrito, por ejemplo, en la patente estadounidense Nos. 5,183,884 y 5,480,968 así como también Kraus *et ál. PNAS (USA)* 86:9193-9197 (1989).

Un cáncer "con HER3 bajo" expresa HER3 a un nivel inferior que el nivel medio para la expresión de HER3 en el tipo de cáncer. En una modalidad, el cáncer con HER3 bajo es cáncer de ovario epitelial, peritoneal o de las trompas de falopio. El nivel de ADN HER3, proteína y ARNm en el cáncer puede evaluarse para determinar si el cáncer es un cáncer con HER3 bajo. Véase, por ejemplo, la patente estadounidense N.º 7,981,418 por información adicional respecto del cáncer con HER3 bajo. Opcionalmente, un ensayo de expresión de ARNm de HER3 se lleva a cabo para determinar que el cáncer es un cáncer con HER3 bajo. En una modalidad, se evalúa el nivel de ARNm de HER3 en el cáncer, por ej., usando reacción en cadena de la polimerasa (PCR), tal como PCR cuantitativa de transcripción inversa (qRT-PCR). Opcionalmente, el cáncer expresa HER3 a una relación de concentración igual o inferior que alrededor de 2,81 tal como se evalúa con qRT-PCR, por ej., usando un instrumento COBAS z480®.

Un "dímero HER" en la presente es un dímero asociado no covalentemente que comprende al menos dos receptores HER. Tales complejos pueden formarse cuando una célula que expresa dos o más receptores de HER está expuesta a un

ligando HER y puede aislarse por inmunoprecipitación y analizarse por SDS-PAGE tal como se describe en Sliwkowski *et ál.*, *J. Biol. Chem.*, 269(20):14661-14665 (1994), por ejemplo. Otras proteínas, tales como la subunidad del receptor de citocina (por ej., gp130) pueden estar asociadas con el dímero. Preferentemente, el dímero HER comprende HER2.

Un "heterodímero HER" en la presente es un heterodímero asociado no covalentemente que comprende al menos dos receptores HER diferentes, tales como los heterodímeros EGFR-HER2, HER2-HER3 o HER2-HER4.

Un "anticuerpo HER" es un anticuerpo que se une a un receptor HER. Opcionalmente, el anticuerpo HER interfiere además con la activación o función de HER. Preferentemente, el anticuerpo HER se une al receptor HER2. Los anticuerpos HER2 de interés en la presente son Pertuzumab y Trastuzumab.

"Activación de HER" se refiere a la activación o fosforilación de cualquiera de uno o más receptores HER. Generalmente, la activación de HER provoca la transducción de señal (por ej., que es provocada por un dominio de cinasa intracelular de un receptor HER que fosforila residuos de tirosina en el receptor HER o un polipéptido sustrato). La activación de HER puede mediar por la unión del ligando HER a un dímero HER que comprende el receptor HER de interés. La unión del ligando HER a un dímero HER puede activar un dominio de cinasa de uno o más de los receptores HER en el dímero y provocar así la fosforilación de residuos de tirosina en uno o más de los receptores HER y/o fosforilación de residuos de tirosina en polipéptido(s) sustrato adicional(es), tales como cinasas intracelulares MAPK o Akt.

"Fosforilación" se refiere a la adición de uno o más grupos fosfato a una proteína, tales como un receptor HER, o sustrato de este.

Un anticuerpo que "inhibe la dimerización de HER" es un anticuerpo que inhibe o interfiere con la formación de un dímero HER. Preferentemente, tal anticuerpo se une a HER2 en el sitio de unión heterodimérico de este. El anticuerpo que inhibe la dimerización más preferido en la presente es Pertuzumab o MAb 2C4. Otros ejemplos de anticuerpos que inhiben la dimerización de HER incluyen anticuerpos que se unen a EGFR e inhiben la dimerización de este con uno o más de otros

receptores HER (por ejemplo anticuerpo monoclonal EGFR 806, MAb 806, que se une a EGFR activado o “no enlazado”; véase Johns *et ál.*, *J. Biol. Chem.* 279(29):30375-30384 (2004)); anticuerpos que se unen a HER3 e inhiben la dimerización de este con uno o más de otros receptores HER; y anticuerpos que se unen a HER4 e inhiben la dimerización de este con uno o más de otros receptores HER.

Un “inhibidor de dimerización HER2” es un agente que inhibe la formación de un dímero o heterodímero que comprende HER2.

Un “sitio de unión heterodimérico” en HER2, se refiere a una región en el dominio extracelular de HER2 que entra en contacto o hace interfaz con una región en el dominio extracelular de EGFR, HER3 o HER4 tras la formación de un dímero con esta. Esta región se encuentra en el Dominio II de HER2 (SEQ ID NO: 15). Franklin *et ál.* *Cancer Cell* 5:317-328 (2004).

Un anticuerpo HER2 que “se une a un sitio de unión heterodimérica” de HER2, se une a residuos en el Dominio II (SEQ ID NO: 2) y opcionalmente también se une a residuos en otros de los dominios del dominio extracelular de HER2, tal como los dominios I y III, SEQ ID NOs: 1 y 3), y puede impedir estéricamente, al menos hasta determinado punto, la formación de un heterodímero HER2-EGFR, HER2-HER3 o HER2-HER4. Franklin *et ál.* *Cancer Cell* 5:317-328 (2004) caracteriza la estructura de cristal de HER2-Pertuzumab, depositada en el Banco de Datos de Proteínas RCSB (Código ID IS78), que ilustra un ejemplo de anticuerpo que se une al sitio de unión heterodimérico de HER2.

Un anticuerpo que “se une al dominio II” de HER2 se une a los residuos en el dominio II (SEQ ID NO: 2) y opcionalmente a los residuos en otro(s) dominio(s) de HER2, tales como los dominios I y III (SEQ ID NOs: 1 y 3, respectivamente). Preferentemente el anticuerpo que se une al dominio II se une a la unión entre los dominios I, II y III de HER2.

A efectos de la presente, “Pertuzumab” y “rhuMAb 2C4”, que se usan de manera intercambiable, se refieren a un anticuerpo que comprende las secuencias de aminoácidos variable ligera y variable pesada en las SEQ ID NOs: 7 y 8, respectivamente. Cuando Pertuzumab es un anticuerpo intacto, comprende

preferentemente un anticuerpo de IgG1; en una modalidad que comprende la secuencia de aminoácidos de cadena ligera en las SEQ ID NO: 11 o 15, y la secuencia de aminoácidos de cadena pesada en la SEQ ID NO: 12 o 16. El anticuerpo se produce opcionalmente mediante células de ovario de hámster chino (CHO) recombinantes. Los términos “Pertuzumab” y “rhuMAb 2C4” en la presente abarcan versiones biosimilares del fármaco con el Nombre Adoptado de Estados Unidos (USAN) o Denominación Común Internacional (INN): Pertuzumab.

A efectos de la presente, “Trastuzumab” y rhuMAb4D5”, que se usan de manera intercambiable, se refieren a un anticuerpo que comprende las secuencias de aminoácidos variable ligera y variable pesada de las SEQ ID NOs: 13 y 14, respectivamente. Cuando Trastuzumab es un anticuerpo intacto, comprende preferentemente un anticuerpo de IgG1; en una modalidad que comprende la secuencia de aminoácidos de cadena ligera de la SEQ ID NO: 13 y la secuencia de aminoácidos de cadena pesada de la SEQ ID NO: 14. El anticuerpo se produce opcionalmente mediante células de ovario de hámster chino (CHO). Los términos “Trastuzumab” y “rhuMAb4D5” en la presente abarcan versiones biosimilares del fármaco con el Nombre Adoptado de Estados Unidos (USAN) o Denominación Común Internacional (INN): Trastuzumab.

El término “anticuerpo” en la presente se utiliza en su sentido más amplio y cubre específicamente los anticuerpos monoclonales, anticuerpos policlonales, anticuerpos multiespecíficos (por ejemplo, anticuerpos biespecíficos) y fragmentos de anticuerpos, siempre que exhiban la actividad biológica deseada.

Las formas “humanizadas” de anticuerpos no humanos (por ej., de roedor) son anticuerpos quiméricos que contienen una secuencia mínima derivada de inmunoglobulina no humana. Mayormente, los anticuerpos humanizados son inmunoglobulinas humanas (anticuerpo receptor) en las que los residuos de una región hipervariable del receptor son reemplazados por residuos de una región hipervariable de una especie no humana (anticuerpo donante) tales como de ratón, rata, conejo o primate no humano que tiene la especificidad, afinidad y capacidad deseadas. En algunos casos, los residuos de la región marco (FR) de la inmunoglobulina humana son reemplazados por los residuos no humanos correspondientes. Además, los anticuerpos humanizados pueden comprender residuos que no se encuentran en el anticuerpo receptor o en el anticuerpo

donante. Estas modificaciones se realizan para perfeccionar adicionalmente el comportamiento de los anticuerpos. En general, el anticuerpo humanizado comprenderá sustancialmente todos de al menos uno, y típicamente dos, dominios variables, en el que todos o casi todos los bucles hipervariables corresponden a aquellos de una inmunoglobulina no humana y todos o casi todos los FR son aquellos de una secuencia de inmunoglobulina humana. El anticuerpo humanizado opcionalmente también comprenderá al menos una porción de una región constante de inmunoglobulina (Fc), típicamente la de una inmunoglobulina humana. Para más detalles, véase Jones et ál., *Nature* 321:522-525 (1986); Riechmann et ál., *Nature* 332:323-329 (1988); y Presta, *Curr. Op. Struct. Biol.* 2:593-596 (1992). Los anticuerpos HER2 humanizados incluyen específicamente Trastuzumab (HERCEPTIN®) como se describe en la Tabla 3 de la patente estadounidense 5,821,337, que se incorpora expresamente a la presente mediante referencia y como se define en la presente; y anticuerpos 2C4 humanizados como Pertuzumab como se describe y define en la presente.

Un "anticuerpo intacto" en la presente comprende dos regiones de unión al antígeno, y una región Fc. Preferentemente, el anticuerpo intacto tiene una región Fc funcional.

Los "fragmentos de anticuerpo" comprenden una parte de un anticuerpo intacto, que comprende preferentemente la región de unión al antígeno de este. Los ejemplos de fragmentos de anticuerpo incluyen fragmentos Fab, Fab', F(ab')₂ y Fv; diacuerpos; anticuerpos lineales; moléculas de anticuerpos de cadena simple; y anticuerpos multiespecíficos formados a partir de fragmentos de anticuerpo.

Los "anticuerpos naturales" son generalmente glucoproteínas heterotetraméricas de aproximadamente 150.000 daltons, compuestos por dos cadenas ligeras (L) idénticas y dos cadenas pesadas (H) idénticas. Cada cadena ligera está ligada a una cadena pesada por un enlace de disulfuro covalente, mientras que la cantidad de uniones de disulfuro varía entre las cadenas pesadas de diferentes isotipos de inmunoglobulina. Cada cadena pesada y ligera también tiene puentes de disulfuro intracatenarios espaciados en intervalos regulares. Cada cadena pesada tiene en un extremo un dominio variable (V_H) seguido por una cantidad de dominios constantes. Cada cadena ligera tiene un dominio variable en un extremo (V_L) y un dominio constante en su otro extremo. El domino constante de la cadena ligera

está alineado con el primer dominio constante de la cadena pesada y el dominio variable de la cadena ligera está alineado con el dominio variable de la cadena pesada. Se cree que los residuos particulares de aminoácidos forman una interfaz entre los dominios variables de cadena ligera y cadena pesada.

El término “región hipervariable” cuando se usa en la presente se refiere a residuos de aminoácidos de un anticuerpo que son responsables de la unión al antígeno. La región hipervariable comprende generalmente residuos de aminoácidos de una región determinante de complementariedad o CDR [por ej., residuos 24-34 (L1), 50-56 (L2) y 89-97 (L3) en el dominio variable de cadena ligera y 31-35 (H1), 50-65 (H2) y 95-102 (H3) en el dominio variable de cadena pesada; Kabat et ál., *Sequences of Proteins of Immunological Interest*, 5ª Ed. Public Health Service, National Institutes of Health, Bethesda, MD. (1991)) y/o esos residuos que forman un “lazo hipervariable” (por ejemplo, residuos 26-32 (L1), 50-52 (L2) y 91-96 (L3) en la región variable de cadena ligera y 26-32 (H1), 53-55 (H2) y 96-101 (H3) en la región variable de cadena pesada; Chothia and Lesk J. *Mol. Biol.* 196:901-917 (1987)). Residuos de “región marco” o de “FR” son esos residuos de dominio variable diferentes a los residuos de región hipervariable tal como se describe en la presente.

El término “región Fc” en la presente se usa para definir una región de extremo C de una cadena pesada de inmunoglobulina, que incluye regiones Fc de secuencia nativa y regiones Fc variantes. A pesar de que los límites de la región Fc de una cadena pesada de inmunoglobulina pueden variar, la región Fc de cadena pesada IgG humana se define generalmente para extenderse desde un residuo de aminoácido en la posición Cys226, o desde Pro230, al extremo carboxilo de esta. La lisina de extremo C (residuo 447 de acuerdo con el sistema de numeración EU) de la región Fc puede eliminarse, por ejemplo, durante la producción o purificación del anticuerpo, o mediante modificación recombinante de ácido nucleico que codifica una cadena pesada del anticuerpo. Por consiguiente, una composición de anticuerpos intactos puede comprender poblaciones de anticuerpos con todos los residuos K447 eliminados, poblaciones de anticuerpos sin residuos K447 eliminados y poblaciones de anticuerpos que tienen una mezcla de anticuerpos con y sin el residuo K447.

A menos que se indique de otro modo, en la presente la numeración de los

residuos en una cadena pesada de inmunoglobulina es la del índice EU como se establece en Kabat *et ál.*, *Sequences of Proteins of Immunological Interest*, 5ª ed. Public Health Service, National Institutes of Health, Bethesda, MD (1991), que se incorpora expresamente a la presente mediante esta referencia. El "índice EU como se establece en Kabat" se refiere a la enumeración de residuos del anticuerpo EU IgG1 humano.

Una "región Fc funcional" posee una "función efectora" de una región Fc de secuencia nativa. Ejemplos de "funciones efectoras" incluyen la unión a C1q; citotoxicidad dependiente del complemento; unión al receptor Fc; citotoxicidad mediada por células dependientes de anticuerpos (ADCC); fagocitosis; regulación por disminución de los receptores de superficie celular (por ej., receptor de células B; BCR), etc. Tales funciones efectoras generalmente requieren que la región Fc se combine con un dominio de unión (por ej., un dominio variable de anticuerpo) y pueden evaluarse usando varios ensayos tal como se describen en la presente, por ejemplo.

Una "región Fc de secuencia nativa" comprende una secuencia de aminoácidos idéntica a la secuencia de aminoácidos de una región Fc que se encuentra en la naturaleza. Las regiones Fc humanas de secuencia nativa incluyen una región Fc de IgG1 humana de secuencia nativa (alotipos A y no A); región Fc de IgG2 humana de secuencia nativa; región Fc de IgG3 humana de secuencia nativa; y región Fc de IgG4 humana de secuencia nativa así como también variantes de origen natural de estas.

Una "región Fc variante" comprende una secuencia de aminoácidos que difiere de la región Fc de secuencia nativa en virtud de al menos una modificación de aminoácido, preferentemente una o más sustitución(es) de aminoácidos. Preferentemente, la región Fc variante tiene al menos una sustitución de aminoácido en comparación con una región Fc de secuencia nativa o con la región Fc de un polipéptido original, por ej., de alrededor de uno a alrededor de diez sustituciones de aminoácidos, y preferentemente de alrededor de uno a alrededor de cinco sustituciones de aminoácidos en una región Fc de secuencia nativa o en la región Fc del polipéptido original. La región Fc variante en la presente poseerá preferentemente al menos alrededor de 80 % de homología con una región Fc de secuencia nativa y/o con una región Fc de polipéptido original, y más preferentemente al menos alrededor de 90 % de homología con estas, y más

preferentemente al menos 95 % de homología con estas.

Según la secuencia de aminoácidos del dominio constante de sus cadenas pesadas, a los anticuerpos intactos se les puede asignar diferentes “clases”. Existen cinco clases principales de anticuerpos intactos: IgA, IgD, IgE, IgG e IgM, y varios de estos pueden dividirse adicionalmente en “subclases” (isotipos), por ejemplo, IgG1, IgG2, IgG3, IgG4, IgA e IgA2. Los dominios constantes de cadena pesada que corresponden a las diferentes clases de anticuerpos se denominan α , δ , ϵ , γ y μ , respectivamente. Las estructuras de subunidad y configuraciones tridimensionales de diferentes clases de inmunoglobulinas son bien conocidas.

Un “anticuerpo desnudo” es un anticuerpo que no está conjugado a una molécula heteróloga, tal como una porción o radiomarca citotóxica.

Un anticuerpo “madurado por afinidad” es uno con una o más alteraciones en una o más regiones hipervariables de este que provoca una mejora en la afinidad del anticuerpo por el antígeno, comparado con un anticuerpo original que no posee esa alteración o alteraciones. Los anticuerpos madurados por afinidad preferidos tendrán afinidades nanomolares o incluso picomolares por el antígeno diana. Los anticuerpos madurados por afinidad se producen por procedimientos conocidos en la técnica. Marks *et ál.* *Bio/Technology* 10:779-783 (1992) describe la maduración por afinidad por transposiciones de dominios VH y VL. La mutagénesis aleatoria de CDR y/o residuos marco se describe en: Barbas *et ál.* *Proc Nat. Acad. Sci, USA* 91:3809-3813 (1994); Schier *et ál.* *Gene* 169:147-155 (1995); Yelton *et ál.* *J. Immunol.* 155:1994-2004 (1995); Jackson *et ál.*, *J. Immunol.* 154(7):3310-9 (1995); y Hawkins *et ál.*, *J. Mol. Biol.* 226:889-896 (1992).

Un anticuerpo "desaminado" es uno donde uno o más residuos de asparagina de este se derivaron, por ej., a un ácido aspártico, una succinimida o un ácido isoaspártico.

Los términos “cáncer” y “canceroso” se refieren a o describen la condición fisiológica en mamíferos que se caracteriza típicamente por un crecimiento celular no regulado.

"Cáncer gástrico" incluye específicamente cáncer gástrico inoperable, metastásico

o avanzado a nivel local, que incluye, de modo no taxativo, adenocarcinoma histológicamente confirmado del estómago o unión gastroesofágica con enfermedad metastásica o avanzada a nivel local inoperable (no operable), no tratable por terapia curativa y cáncer gástrico avanzado recurrente postoperatorio, tal como adenocarcinoma de estómago y unión gastroesofágica, cuando el propósito de la cirugía era curar la enfermedad.

Un cáncer "avanzado" se propaga fuera del sitio u órgano de origen, ya sea por invasión local o metástasis. Por lo tanto, el término cáncer "avanzado" incluye una enfermedad tanto avanzada a nivel local como metastásica.

Un cáncer "refractario" progresa incluso a pesar de que se administre un agente antitumoral, tal como quimioterapia, al paciente con cáncer. Un ejemplo de cáncer refractario es refractario al platino.

Un cáncer "recurrente" volvió a crecer, ya sea en el sitio inicial o en un sitio distante, tras una respuesta a una terapia inicial, tal como cirugía.

Un cáncer "recurrente a nivel local" es un cáncer que reaparece tras el tratamiento en el mismo lugar como un cáncer tratado previamente.

Un cáncer "no operable" o "inoperable" no logra ser retirado (operado) con cirugía.

"Cáncer de mama de etapa temprana" en la presente se refiere al cáncer de mama que no se propagó más allá de la mama o los ganglios linfáticos de la axila. Tal cáncer se trata en general con terapia adyuvante o neoadyuvante.

"Terapia neoadyuvante" se refiere a terapia sistémica administrada antes de la cirugía.

"Terapia adyuvante" se refiere a terapia sistémica administrada luego de la cirugía.

Cáncer "metastásico" se refiere al cáncer que se propagó de una parte del cuerpo (por ej., la mama) a otra parte del cuerpo.

En la presente, un "paciente" o "sujeto" es un paciente humano. El paciente puede

ser un "paciente con cáncer", es decir, uno que padece o tiene riesgo de padecer uno o más síntomas de cáncer, en particular cáncer gástrico o de mama.

Una "población de pacientes" se refiere a un grupo de pacientes con cáncer. Tales poblaciones pueden usarse para demostrar la eficacia y/o seguridad significativa desde el punto de vista estadístico de un fármaco, tal como Pertuzumab.

Un paciente "que recayó" es uno que tiene signos o síntomas de cáncer tras la remisión. Opcionalmente, el paciente recayó tras terapia adyuvante o neoadyuvante.

Una muestra de cáncer o biológica que "muestra la expresión, amplificación o activación de HER" es uno que, en un examen de diagnóstico, expresa (que incluye sobreexpresa) un receptor HER, tiene gen HER amplificado y/o de otro modo demuestra la activación o fosforilación de un receptor HER.

Una muestra cancerosa o biológica que "muestra la activación de HER" demuestra, en un examen de diagnóstico, la activación o fosforilación de un receptor HER. Tal activación puede determinarse directamente (por ej., por medición de la fosforilación de HER por ELISA) o indirectamente (por ej., por perfilado de expresión génica o por detección de heterodímeros HER, tal como se describe en la presente).

Una célula cancerosa con "sobreexpresión o amplificación del receptor HER" es una que tiene niveles significativamente altos de una proteína del receptor HER o gen en comparación con una célula no cancerosa del mismo tipo de tejido. Dicha sobreexpresión puede ser provocada por la amplificación de genes o por transcripción o traducción aumentada. La sobreexpresión o amplificación del receptor HER se puede determinar en un ensayo diagnóstico o pronóstico por medio de la evaluación de los niveles aumentados de la proteína HER presente en la superficie de una célula (por ej., por medio de un ensayo de inmunohistoquímica; IHC). De manera alternativa o adicional, uno puede medir los niveles de ácido nucleico que codifica HER en la célula, por ej., mediante hibridación *in situ* (ISH), que incluye hibridación fluorescente *in situ* (FISH; véase WO98/45479 publicada en octubre de 1998) e hibridación cromogénica *in situ* (CISH; véase, por ej., Tanner et ál., *Am. J. Pathol.* 157(5): 1467–1472 (2000);

Bella et ál., *J. Clin. Oncol.* 26: (suplemento 20 de mayo; resumen 22147) (2008)), transferencia southern, o técnicas de reacción en cadena de la polimerasa (PCR), tales como PCR cuantitativa en tiempo real (qRT-PCR). También es posible estudiar la sobreexpresión o amplificación del receptor HER al medir antígeno lavado (por ej., dominio extracelular de HER) en un fluido biológico tal como suero (véase, por ej., la patente estadounidense N.º 4,933,294 emitida el 12 de junio de 1990; WO91/05264 publicada el 18 de abril de 1991; patente estadounidense 5,401,638 emitida el 28 de marzo de 1995 y Sias et ál. *J. Immunol. Methods* 132: 73-80 (1990)). Aparte de los ensayos anteriores, varios ensayos *in vivo* están disponibles para el médico capacitado. Por ejemplo, se pueden exponer células dentro del cuerpo del paciente a un anticuerpo que está opcionalmente marcado con una etiqueta detectable, por ejemplo, un isótopo radioactivo, y se puede evaluar la unión del anticuerpo a las células en el paciente, por ejemplo, por escaneo externo de radioactividad o por medio del análisis de una biopsia tomada de un paciente anteriormente expuesto al anticuerpo.

Un cáncer "HER2 positivo" comprende células cancerosas que tienen niveles mayores de HER2 que lo normal. Ejemplos de cáncer HER2 positivo incluyen cáncer de mama HER2 positivo y cáncer gástrico HER2 positivo. Opcionalmente, el cáncer HER2 positivo tiene un puntaje de inmunohistoquímica (IHC) de 2+ o 3+ y/o una relación de amplificación de hibridación *in situ* (ISH) $\geq 2,0$.

En la presente, "agente antitumoral" se refiere a un fármaco usado para tratar el cáncer. Ejemplos no taxativos de agentes antitumorales incluyen agentes de quimioterapia, inhibidores de la dimerización de HER, anticuerpos HER, anticuerpos dirigidos a los antígeno asociados con el tumor, compuestos antihormonales, citocinas, fármacos dirigidos a EGFR, agentes antiangiogénicos, inhibidores de la tirosina cinasa, anticuerpos y agentes inhibidores del crecimiento, agentes citotóxicos, anticuerpos que inducen la apoptosis, inhibidores de COX, inhibidores de farnesil transferasa, anticuerpos que se unen a la proteína oncofetal CA 125, vacunas HER2, inhibidores de Raf o ras, doxorubicina liposomal, topotecán, taxeno, inhibidores de tirosina cinasa duales, TLK286, EMD-7200, Pertuzumab, Trastuzumab, erlotinib y bevacizumab.

El "epítipo 2C4" es la región en el dominio extracelular de HER2 a la que se une el anticuerpo 2C4. Para analizar anticuerpos que se unen al epítipo 2C4, puede

llevarse a cabo un ensayo de bloqueo cruzado de rutina tal como el descrito en *Antibodies, A Laboratory Manual*, Cold Spring Harbor Laboratory, Ed Harlow y David Lane (1988). Preferentemente, el anticuerpo bloquea la unión de 2C4 a HER2 en alrededor de 50 %. De manera alternativa, el mapeo de epítomos puede llevarse a cabo para evaluar si el anticuerpo se une esencialmente al epítomo 2C4 de HER2. El epítomo 2C4 comprende residuos del Dominio II (SEQ ID NO: 2) en el dominio extracelular de HER2. 2C4 y Pertuzumab se unen al dominio extracelular de HER2 en la unión de los dominios I, II y III (SEQ ID NOs: 1, 2 y 3, respectivamente). Franklin *et ál.* *Cancer Cell* 5:317-328 (2004).

El "epítomo 4D5" es la región en el dominio extracelular de HER2 a la que se unen el anticuerpo 4D5 (ATCC CRL 10463) y Trastuzumab. Este epítomo está próximo al dominio transmembrana de HER2, y dentro del Dominio IV de HER2 (SEQ ID NO: 4). Para analizar anticuerpos que se unen al epítomo 4D5, puede llevarse a cabo un ensayo de bloqueo cruzado de rutina tal como el descrito en *Antibodies, A Laboratory Manual*, Cold Spring Harbor Laboratory, Ed Harlow y David Lane (1988). De manera alternativa, el mapeo de epítomos puede llevarse a cabo para evaluar si el anticuerpo se une esencialmente al epítomo 4D5 de HER2 (por ej., cualquiera de uno o más residuos en la región de alrededor del residuo 529 a alrededor del residuo 625, que incluye ECD de HER2, la numeración de los residuos incluyen el péptido de señal).

"Tratamiento" se refiere tanto a tratamiento terapéutico como a medidas profilácticas y preventivas. Aquellos que necesitan tratamiento incluyen aquellos que ya tienen cáncer así como aquellos en los cuales se debe prevenir el cáncer. Por lo tanto, el paciente a ser tratado en la presente puede haber sido diagnosticado como que tiene cáncer o puede estar predispuesto o ser propenso al cáncer.

El término "cantidad eficaz" se refiere a una cantidad de un fármaco efectiva para tratar el cáncer en un paciente. La cantidad efectiva del fármaco puede reducir la cantidad de células cancerosas; reducir el tamaño de tumor; inhibir (es decir, disminuir hasta cierto punto y preferentemente detener) la infiltración de células cancerosas en órganos periféricos; inhibir (es decir, disminuir hasta cierto punto y preferentemente detener) la metástasis tumoral; inhibir, hasta cierto punto, el crecimiento tumoral y/o aliviar hasta cierto punto uno o más síntomas asociados

con el cáncer. En la medida en que el fármaco pueda prevenir el crecimiento y/o destruir las células cancerosas existentes, éste puede ser citoestático y/o citotóxico. La cantidad eficaz puede extender la supervivencia sin evolución (por ej., tal como se mide con el Criterio de evaluación de respuesta en tumores sólidos, RECIST, o cambios CA-125), provocar una respuesta objetiva (que incluye una respuesta parcial, PR, o respuesta completa, CR), aumentar el tiempo de supervivencia global y/o mejorar uno o más síntomas del cáncer (por ej., tal como se evaluó con FOSI).

El término "agente citotóxico" tal como se usa en la presente hace referencia a una sustancia que inhibe o evita la función de células y/o causa la destrucción de células. Se pretende que el término incluya isótopos radioactivos (por ejemplo, At²¹¹, I¹³¹, I¹²⁵, Y⁹⁰, Re¹⁸⁶, Re¹⁸⁸, Sm¹⁵³, Bi²¹², P³² e isótopos radioactivos de Lu), agentes quimioterapéuticos y toxinas tales como toxinas de molécula pequeña o toxinas enzimáticamente activas de origen bacteriano, fúngico, vegetal o animal, incluyendo fragmentos y variantes de estos.

Una "quimioterapia" es el uso de un compuesto químico útil en el tratamiento del cáncer. Los ejemplos de agentes quimioterapéuticos, usados en quimioterapia, incluyen agentes alquilantes tales como tiotepa y CYTOXAN® ciclosfosfamida; alquilsulfonatos tales como busulfano, improsulfano y piposulfano; aziridinas tales como benzodopa, carboquona, meturedopa y uredopa; etileniminas y metilamelaminas que incluyen altretamina, trietilenomelamina, trietilenofosforamida, trietilenotiofosforamida y trimetilolomelamina; TLK 286 (TELCYTA™); acetogeninas (especialmente bulatacina y bulatacinona); delta-9-tetrahydrocannabinol (dronabinol, MARINOL®); beta-lapacina; lapacol; colchicinas; ácido betulínico; una camptotecina (que incluye el análogo sintético topotecan (HYCAMTIN®), CPT-11 (irinotecan, CAMPTOSAR®), acetilcamptotecina, scoplectina y 9-aminocamptotecina); briostatina; calistatina; CC-1065 (que incluye sus análogos sintéticos adozelesina, carzelesina y bizelesina); podofilotoxina; ácido podofilínico; tenipósido; criptoficinas (particularmente criptoficina 1 y criptoficina 8); dolastatina; duocarmicina (que incluyen los análogos sintéticos, KW-2189 y CB1-TM1); eleuterobina; pancratistatina; una sarcodictina; espongistatina; mostazas de nitrógeno tales como clorambucilo, clornafazina, colofosfamida, estramustina, ifosfamida, mecloretamina, clorhidrato de óxido de

mecloretamina, melfalán, novembiquina, fenesterina, prednimustina, trofosfamida, mostaza de uracilo; nitrosureas tales como carmustina, clorozotocina, fotemustina, lomustina, nimustina y ranimustina; bisfosfonatos, tales como clodronato; antibióticos tales como antibióticos de enediina (por ej., caliqueamicina, especialmente caliqueamicina gamma1I y caliqueamicina omega1I (véase, por ej., Agnew, Chem Intl. Ed. *Engl.*, 33: 183-186 (1994)) y antraciclinas tales como anamicina, AD 32, alcarubicina, daunorrubicina, dexrazoxano, DX-52-1, epirubicina, GPX-100, idarrubicina, KRN5500, menogarilo, dinemicina, que incluye dinemicina A, una esperamicina, cromóforo neocarzinostatina y cromóforos de antibióticos de enediina cromoproteínas relacionados, aclacinomisinas, actinomicina, autramicina, azaserina, bleomicinas, cactinomicina, carabicina, carminomicina, carzinofilina, cromomicinas, dactinomicina, detorubicina, 6-diazo-5-oxo-L-norleucina, ADRIAMYCIN® doxorubicina (que incluye morfolino-doxorrubicina, cianomorfolino-doxorrubicina, 2-pirrolino-doxorrubicina, doxorubicina liposomal y desoxidoxorrubicina), esorubicina, marcelomicina, mitomicinas tales como mitomicina C, ácido micofenólico, nogalamicina, olivomicinas, peplomicina, potfiromicina, puromicina, quelamicina, rodorubicina, estreptonigrina, estreptozocina, tubercidina, ubenimex, zinostatina, y zorubicina; análogos de ácido fólico tales como denopterina, pteropterina y trimetrexato; análogos de purina tales como fludarabina, 6-mercaptopurina, tiamiprina y tioguanina; análogos de pirimidina tales como ancitabina, azacitidina, 6-azauridina, carmofur, citarabina, didesoxiuridina, doxifluridina, enocitabina y floxuridina; andrógenos tales como calusterona, propionato de dromostanolona, epitioestano, mepitioestano y testolactona; antiadrenérgicos tales como aminoglutetimida, mitotano y trilostano; regenerador de ácido fólico tal como ácido folínico (leucovorina); aceglatona; agentes antineoplásicos anti-folato tales como ALIMTA®, LY231514 pemetrexed, inhibidores de reductasa dihidrofolato tales como metotrexato, antimetabolitos tales como 5-fluorouracilo (5-FU) y sus profármacos tales como UFT, S-1 y capecitabina, e inhibidores de timidilato sintasa e inhibidores de glicinamida ribonucleótido formil transferasa tales como raltitrexed (TOMUDEX^{RM}, TDX); inhibidores de dihidropirimidina deshidrogenasa tales como eniluracilo; glucósido de aldofosfamida; ácido aminolevulínico; amsacrina; bestrabucilo; bisantreno; edatraxato; defofamina; demecolcina; diaziquna; elfornitina; acetato de eliptinio; una epotilona; etoglúcido; nitrato de galio; hidroxurea; lentinan; lonidainina; maitansinoides tales como maitansina y

ansamitocinas; mitoguazona; mitoxantrona; mopidanmol; nitraerina; pentostatina; fenamet; pirarubicina; losoxantrona; 2-etilhidrazida; procarbazona; complejo polisacárido PSK[®] (JHS Natural Products, Eugene, OR); razoxano; rizoxina; sizofirano; espirogermanio; ácido tenuazónico; triaziquona; 2,2',2''-triclorotrietilamina; tricotecenos (especialmente toxina T-2, verracurina A, roridina A y anguidina); uretano; vindesina (ELDISINE[®], FILDESIN[®]); dacarbazina; manomustina; mitobronitol; mitolactol; pipobroman; gacitosina; arabinósido ("Ara-C"); ciclofosfamida; tiotepa; taxanos; cloranbucilo; gemcitabina (GEMZAR[®]); 6-tioguanina; mercaptopurina; platino; análogos de platino o análogos basados en platino tales como cisplatino, oxaliplatino y carboplatino; vinblastina (VELBAN[®]); etopósido (VP-16); ifosfamida; mitoxantrona; vincristina (ONCOVIN[®]); alcaloides de la vinca; vinorelbina (NAVELBINE[®]); novantrona; edatrexato; daunomicina; aminopterina; xeloda; ibandronato; inhibidor de la topoisomerasa RFS 2000; difluorometilornitina (DMFO); retinoides tales como ácido retinoico; sales, ácidos o derivados farmacéuticamente aceptables de cualquiera de lo anterior; así como también combinaciones de dos o más de lo anterior tal como CHOP, una abreviatura para una terapia combinada de ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina y prednisolona, y FOLFOX, una abreviatura para un régimen de tratamiento con oxaliplatino (ELOXATIN[™]) combinado con 5-FU y leucovorina.

También se incluyen en esta definición agentes anti-hormonales que actúan para regular o inhibir la acción hormonal en tumores tales como antiestrógenos y moduladores del receptor de estrógenos selectivos (SERM), que incluyen, por ejemplo, tamoxifeno (que incluyen NOLVADEX[®] tamoxifeno), raloxifeno, droloxifeno, 4-hidroxitamoxifeno, trioxifeno, keoxifeno, LY117018, onapristona, y FARESTON[®] toremifeno; inhibidores de aromatasa; y antiandrógenos tales como flutamida, nilutamida, bicalutamida, leuprolida y goserelina; así como también troxacitabina (un análogo de 1,3-dioxolano nucleósido citosina); oligonucleótidos antisentido, particularmente los que inhiben la expresión de genes en vías de señalización implicadas en la proliferación celular aberrante, tal como, por ejemplo, PKC-alfa, Raf, H-Ras y receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGF-R); vacunas tales como vacunas de terapia génica, por ejemplo, vacuna ALLOVECTIN[®], vacuna LEUVECTIN[®], y vacuna VAXID[®]; PROLEUKIN[®] rIL-2; inhibidor de topoisomerasa 1 LURTOTECAN[®]; ABARELIX[®] rmRH; y sales, ácidos o derivados farmacéuticamente aceptables de cualquiera de lo anterior.

Un "taxano" es una quimioterapia que inhibe la mitosis e interfiere con microtúbulos. Ejemplos de taxanos incluyen Paclitaxel (TAXOL®; Bristol-Myers Squibb Oncology, Princeton, N.J.); formulación de nanopartículas modificada con albúmina sin cremofor de paclitaxel o *nab*-paclitaxel (ABRAXANE™; American Pharmaceutical Partners, Schaumburg, Illinois); y Docetaxel (TAXOTERE®; Rhône-Poulenc Rorer, Antony, Francia).

Una "antraciclina" es un tipo de antibiótico que proviene del hongo *Streptococcus peucetius*, los ejemplos incluyen: Daunorrubicina, Doxorrubicina y Epirubicina, etc.

"Quimioterapia basada en antraciclina" se refiere a un régimen de quimioterapia que consiste en o incluye una o más antraciclinas. Ejemplos incluyen 5-FU, epirubicina y ciclofosfamida (FEC); 5-FU, doxorrubicina y ciclofosfamida (FAC); doxorrubicina y ciclofosfamida (AC); epirubicina y ciclofosfamida (EC); etc.

A efectos de la presente, "quimioterapia basada en carboplatino" se refiere a un régimen de quimioterapia que consiste en o incluye uno o más carboplatinos. Un ejemplo es TCH (Docetaxel/TAXOL®, Carboplatino y Trastuzumab/HERCEPTIN®).

Un "inhibidor de aromatasa" inhibe la enzima aromatasa, que regula la producción de estrógeno en las glándulas adrenales. Ejemplos de inhibidores de aromatasa incluyen: 4(5)-imidazoles, aminoglutetimida, MEGASE® megestrol acetato, AROMASIN® exemestano, formestano, fadrozol, RIVISOR® vorozol, FEMARA® letrozol y ARIMIDEX® anastrozol. En una modalidad, el inhibidor de aromatasa en la presente es letrozol o anastrozol.

Una "quimioterapia antimetabolito" es el uso de un agente que es estructuralmente similar a un metabolito, pero no puede usarse por el cuerpo de forma productiva. Algo de la quimioterapia con antimetabolitos interfiere con la producción de los ácidos nucleicos, ARN y ADN. Ejemplos de agentes quimioterapéuticos antimetabolitos incluyen gemcitabina (GEMZAR®), 5-fluorouracilo (5-FU), capecitabina (XELODA™), 6-mercaptopurina, metotrexato, 6-tioguanina,

pemetrexed, raltitrexed, arabinosilcitosina ARA-C citarabina (CYTOSAR-U®), dacarbazina (DTIC-DOME®), azocitosina, desoxicitosina, piridmideno, fludarabina (FLUDARA®), cladribina, 2-desoxi-D-glucosa, etc.

Cáncer “resistente a la quimioterapia” significa que el paciente con cáncer evolucionó mientras recibió un régimen de quimioterapia (es decir, el paciente es “refractario a la quimioterapia”), o el paciente evolucionó en un plazo de 12 meses (por ejemplo, 6 meses) tras completar un régimen de quimioterapia.

El término “platino” se usa en la presente para referirse a una quimioterapia basada en platino, que incluye, de modo no taxativo, cisplatino, carboplatino y oxaliplatino.

El término “fluoropirimidina” se usa en la presente para referirse a una quimioterapia antimetabolito, que incluye, de modo no taxativo, capecitabina, floxuridina y fluorouracilo (5-FU).

Una dosis “fija” o “plana” de un agente terapéutico en la presente se refiere a una dosis que se administra a un paciente humano sin tomar en consideración el peso (WT) o área de superficie corporal (BSA) del paciente. Por lo tanto, la dosis fija o plana no se proporciona como una dosis mg/kg o una dosis mg/m², sino como una cantidad absoluta del agente terapéutico.

Una dosis “de carga” en la presente comprende generalmente una dosis inicial de un agente terapéutico administrado a un paciente, seguida por una o más dosis de mantenimiento(s) de este. Generalmente, se administra una única dosis de carga, pero en la presente se contemplan varias dosis de carga. A menudo, la cantidad de dosis de carga administrada(s) excede la cantidad de dosis de mantenimiento administrada(s) y/o la(s) dosis de carga se administran con más frecuencia que la(s) dosis de mantenimiento, de modo de lograr la concentración estable deseada del agente terapéutico antes de lo que puede lograrse con la(s) dosis de mantenimiento.

Una dosis de “mantenimiento” en la presente se refiere a una o más dosis de un agente terapéutico administrado al paciente durante un período de tratamiento. A

menudo, las dosis de mantenimiento se administran a intervalos de tratamiento espaciados, tales como aproximadamente cada semana, aproximadamente cada 2 semanas, aproximadamente cada 3 semanas o aproximadamente cada 4 semanas, preferentemente cada 3 semanas.

“Infusión” se refiere a la introducción de una solución que contiene fármaco en el cuerpo a través de una vena a efectos terapéuticos. Generalmente, esto se logra mediante una bolsa intravenosa (IV).

Una "bolsa intravenosa" o "bolsa IV" es una bolsa que puede contener una solución que puede administrarse a través de la vena de un paciente. En una modalidad, la solución es una solución salina (por ejemplo, alrededor de 0,9 % o alrededor de 0,45 % de NaCl). Opcionalmente, la bolsa IV está formada de poliolefina o cloruro de polivinilo.

"Coadministrar" hace referencia a la administración intravenosa de dos (o más) fármacos durante la misma administración, en lugar de las infusiones secuenciales de los dos o más fármacos. Generalmente, esto implicará combinar los dos (o más) fármacos en la misma bolsa IV antes de su coadministración.

"Toxicidad cardíaca" hace referencia a cualquier efecto secundario tóxico que resulte de la administración de un fármaco o combinación de fármacos. La toxicidad cardíaca puede evaluarse sobre la base de uno o más cualesquiera de: la incidencia de la disfunción sistólica ventricular izquierda (LVSD) sintomática o la insuficiencia cardíaca congestiva (CHF), o la disminución en la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (LVEF).

La frase "sin aumentar la toxicidad cardíaca" para una combinación de fármacos que incluye Pertuzumab hace referencia a una incidencia de toxicidad cardíaca que es igual o menor que la observada en los pacientes tratados con fármacos distintos del Pertuzumab en la combinación de fármacos (por ejemplo, igual o menor que la que resulta de la administración de Trastuzumab y la quimioterapia, por ejemplo, Docetaxel).

Un "vial" es un recipiente adecuado para contener un líquido o una preparación liofilizada. En una modalidad, el vial es un vial de un solo uso, por ejemplo, un vial

de un solo uso de 20 cc con un tapón.

Un "prospecto" es un folleto que, por orden de la Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA) o de otra Autoridad de Regulación, debe incluirse dentro del paquete de todo fármaco de venta con receta médica. El folleto generalmente incluye la marca comercial del fármaco, su nombre genérico y su mecanismo de acción, detalla sus indicaciones, contraindicaciones, advertencias, precauciones, efectos adversos y formas de dosificación, e incluye instrucciones para la dosis, el tiempo y la vía de administración que se recomiendan.

La expresión "datos de seguridad" concierne a los datos obtenidos en un ensayo clínico controlado que muestran la prevalencia y la gravedad de los eventos adversos para guiar al usuario en cuanto a la seguridad del fármaco, incluyendo instrucciones sobre cómo controlar y prevenir las reacciones adversas al fármaco. La Tabla 3 y la Tabla 4 de la presente proporcionan los datos de seguridad para el Pertuzumab. Los datos de seguridad comprenden uno o más (dos, tres, cuatro o más) cualesquiera de los eventos adversos (AE) o reacciones adversas (ADR) más comunes en las Tablas 3 y 4. Por ejemplo, los datos de seguridad comprenden información sobre la neutropenia, neutropenia febril, diarrea y/o toxicidad cardíaca, como se describe en la presente.

Los "datos de eficacia" se refieren a los datos obtenidos en un ensayo clínico controlado que demuestran que un fármaco trata una enfermedad, como el cáncer, de forma eficaz. Los datos de eficacia para el Pertuzumab se proporcionan en los ejemplos de la presente. Con respecto al cáncer de mama inoperable, metastásico o recurrente a nivel local HER2 positivo, los datos de eficacia para el Pertuzumab se encuentran en la Tabla 2, la Tabla 5, la Figura 8 y la Figura 10 de la presente. Los datos de seguridad comprenden uno o más (por ejemplo, dos, tres, cuatro o más) cualesquiera del criterio de valoración primario (supervivencia sin evolución, PFS, por la IRF) y/o los criterios de valoración secundarios (supervivencia global (OS); supervivencia sin evolución (PFS) por investigador; tasa de respuesta objetiva (ORR), incluyendo la respuesta completa (CR), la respuesta parcial (PR), la enfermedad estable (SD) y la enfermedad progresiva (PD), y/o la duración de la respuesta) en la Tabla 2, la Tabla 5, la Figura 8 y la Figura 10. Por ejemplo, los datos de eficacia comprenden información sobre la supervivencia sin evolución (PFS) y/o la supervivencia global (OS), como se

describe en la presente.

"Mezcla estable", al referirse a una mezcla de dos o más fármacos, como Pertuzumab y Trastuzumab, significa que cada uno de los fármacos en la mezcla básicamente retiene su estabilidad física y química en la mezcla según se evalúa mediante uno o más ensayos analíticos. Los ejemplos de ensayos analíticos a estos efectos incluyen: color, apariencia y claridad (CAC), análisis de concentración y turbidez, análisis de material particulado, cromatografía de exclusión por tamaño (SEC), cromatografía de intercambio de iones (IEC), electroforesis capilar en zona (CZE), isoelectroenfoque capilar de imagen (iCIEF) y ensayo de potencia. En una modalidad, se ha demostrado que la mezcla se mantiene estable por hasta 24 horas a 5 °C o 30 °C.

Un fármaco que se administra "simultáneamente" con uno o más fármacos distintos se administra durante el mismo ciclo de tratamiento, el mismo día del tratamiento que el o los fármacos distintos y, opcionalmente, al mismo tiempo que el o los fármacos distintos. Por ejemplo, para los tratamientos contra el cáncer que se administran cada 3 semanas, los fármacos administrados simultáneamente se administran cada uno el día 1 de un ciclo de 3 semanas.

II. Composiciones de anticuerpos y quimioterapia

El antígeno HER2 para usar para la producción de anticuerpos puede ser, por ejemplo, una forma soluble del dominio extracelular de un receptor HER2 o una parte de este, que contenga el epítipo deseado. De manera alternativa, pueden usarse células que expresan HER2 en su superficie celular (por ejemplo, células NIH-3T3 transformadas para sobreexpresar HER2; o una línea celular de carcinoma como las células SK-BR-3, véase Stancovski *et ál. PNAS (EUA)* 88:8691-8695 (1991)) para generar anticuerpos. Otras formas del receptor HER2 útiles para generar anticuerpos resultarán evidentes para los expertos en la técnica.

Diversos métodos para producir anticuerpos monoclonales en la presente están disponibles en la técnica. Por ejemplo, los anticuerpos monoclonales pueden producirse utilizando el método de hibridoma descrito por primera vez por Kohler *et ál., Nature*, 256:495 (1975), mediante métodos de ADN recombinante (patente

estadounidense N.º 4,816,567).

Los anticuerpos anti-HER2 usados de acuerdo con la presente invención, Trastuzumab y Pertuzumab, están comercialmente disponibles.

(i) Anticuerpos humanizados

En la técnica se han descrito métodos para humanizar anticuerpos no humanos. Preferentemente, un anticuerpo humanizado tiene uno o más residuos de aminoácidos introducidos de una fuente que es no humana. Con frecuencia se hace referencia a estos residuos de aminoácidos no humanos como residuos “importados”, que típicamente se toman de un dominio variable “importado”. La humanización puede llevarse a cabo esencialmente siguiendo el método de Winter y colaboradores (Jones *et ál.*, *Nature*, 321:522-525 (1986); Riechmann *et ál.*, *Nature*, 332:323-327 (1988); Verhoeven *et ál.*, *Science*, 239:1534-1536 (1988)), sustituyendo las secuencias de región hipervariable por las secuencias correspondientes de un anticuerpo humano. Por consiguiente, estos anticuerpos “humanizados” son anticuerpos quiméricos (patente estadounidense N.º 4,816,567) en donde bastante menos que un dominio variable humano intacto ha sido sustituido por la secuencia correspondiente de una especie no humana. En la práctica, los anticuerpos humanizados típicamente son anticuerpos humanos en los que algunos residuos de región hipervariable y posiblemente algunos residuos FR se sustituyen con residuos de sitios análogos en anticuerpos de roedores.

La elección de los dominios variables humanos, tanto ligeros como pesados, a utilizarse para producir anticuerpos humanizados es muy importante para reducir la antigenicidad. De acuerdo con el llamado método “de mejor ajuste”, la secuencia del dominio variable de un anticuerpo de roedor se analiza comparándola con la biblioteca completa de secuencias humanas de dominio variable conocidas. La secuencia humana que está más próxima a la del roedor se acepta entonces como la región marco (FR) humana para el anticuerpo humanizado (Sims *et ál.*, *J. Immunol.*, 151:2296 (1993); Chothia *et ál.*, *J. Mol. Biol.*, 196:901 (1987)). Otro método utiliza una región marco particular derivada de la secuencia de consenso de todos los anticuerpos humanos de un subgrupo particular de cadenas ligeras o pesadas. Puede usarse el mismo marco para varios anticuerpos humanizados diferentes (Carter *et ál.*, *Proc. Natl. Acad. Sci.*

USA, 89:4285 (1992); Presta *et ál.*, *J. Immunol.*, 151:2623 (1993)).

Además, es importante que los anticuerpos se humanicen reteniendo la alta afinidad por el antígeno y otras propiedades biológicas favorables. Para lograr este objetivo, de acuerdo con un método preferido, los anticuerpos humanizados se preparan mediante un proceso de análisis de las secuencias originales y varios productos humanizados conceptuales utilizando modelos tridimensionales de las secuencias originales y humanizadas. Los modelos de inmunoglobulina tridimensionales están disponibles comúnmente y son conocidos para los expertos en la técnica. Existen programas informáticos disponibles que ilustran y muestran estructuras conformacionales tridimensionales probables de secuencias de inmunoglobulina candidatas seleccionadas. La inspección de estas visualizaciones permite el análisis del posible rol de los residuos en el funcionamiento de la secuencia de inmunoglobulina candidata, es decir, el análisis de residuos que influyen en la capacidad de la inmunoglobulina candidata de unirse a su antígeno. De esta forma, los residuos FR se pueden seleccionar y combinar a partir de las secuencias receptoras e importadas, de forma tal que se logre la característica del anticuerpo deseada, tal como una mejor afinidad por el o los antígenos diana. En general, los residuos de región hipervariable están directamente y más sustancialmente implicados en influenciar la unión al antígeno.

La patente estadounidense N.º 6,949,245 describe la producción de anticuerpos HER2 humanizados de ejemplo que se unen a HER2 y bloquean la activación del ligando de un receptor HER.

Los anticuerpos HER2 humanizados incluyen específicamente Trastuzumab (HERCEPTIN®) como se describe en la Tabla 3 de la patente estadounidense 5,821,337, que se incorpora expresamente a la presente mediante referencia y como se define en la presente; y anticuerpos 2C4 humanizados como Pertuzumab como se describe y define en la presente.

Los anticuerpos humanizados de la presente pueden comprender, por ejemplo, residuos de región hipervariable no humanos incorporados a un dominio pesado variable humano y pueden también comprender una sustitución de región marco (FR) en una posición seleccionada del grupo que consiste en 69H, 71H y 73H utilizando el sistema de numeración de dominio variable establecido en Kabat *et*

ál., *Sequences of Proteins of Immunological Interest*, 5.^a Ed. Public Health Service, National Institutes of Health, Bethesda, MD (1991)). En una modalidad, el anticuerpo humanizado comprende sustituciones FR en dos o todas las posiciones 69H, 71H y 73H.

Un ejemplo de anticuerpo humanizado de interés en la presente comprende los residuos determinantes de complementariedad de dominio pesado variable GFTFTDYTMX (SEQ ID NO: 17), donde X preferentemente es D o S; DVNPNSGGSIYNQRFKG (SEQ ID NO:18); y/o NLGPSFYFDY (SEQ ID NO:19), que opcionalmente comprende modificaciones de aminoácidos de dichos residuos CDR, por ejemplo, donde las modificaciones esencialmente mantienen o mejoran la afinidad del anticuerpo. Por ejemplo, una variante de anticuerpo para usar en los métodos de la presente invención puede tener de alrededor de una a alrededor de siete o alrededor de cinco sustituciones de aminoácidos en las secuencias CDR pesadas variables anteriores. Dichas variantes de anticuerpo pueden prepararse mediante maduración por afinidad, por ejemplo, como se describió anteriormente.

El anticuerpo humanizado puede comprender los residuos determinantes de complementariedad de dominio ligero variable KASQDVSIGVA (SEQ ID NO:20); SASYX¹X²X³, donde X¹ preferentemente es R o L, X² preferentemente es Y o E, y X³ preferentemente es T o S (SEQ ID NO:21); y/o QQYYIYPYT (SEQ ID NO:22), por ejemplo, además de los residuos CDR de dominio pesado variable del párrafo anterior. Dichos anticuerpos humanizados opcionalmente comprenden modificaciones de aminoácidos de los residuos CDR anteriores, por ejemplo, donde las modificaciones esencialmente mantienen o mejoran la afinidad del anticuerpo. Por ejemplo, la variante de anticuerpo de interés puede tener de alrededor de una a alrededor de siete o alrededor de cinco sustituciones de aminoácidos en las secuencias CDR ligeras variables anteriores. Dichas variantes de anticuerpo pueden prepararse mediante maduración por afinidad, por ejemplo, como se describió anteriormente.

La presente solicitud también contempla los anticuerpos madurados por afinidad que se unen a HER2. El anticuerpo original puede ser un anticuerpo humano o un anticuerpo humanizado, por ejemplo, uno que comprende las secuencias ligera variable y/o pesada variable de las SEQ ID No. 7 y 8, respectivamente (es decir,

que comprenden el VL y/o VH de Pertuzumab). Una variante madurada por afinidad de Pertuzumab preferentemente se une al receptor HER2 con una afinidad superior a la del 2C4 murino o Pertuzumab (por ejemplo, con una afinidad mejorada de alrededor de dos o alrededor de cuatro veces, a alrededor de 100 veces o alrededor de 1000 veces, por ejemplo, según se evalúa usando un ELISA de dominio extracelular de HER2 (ECD)). Los ejemplos de residuos CDR pesados variables para la sustitución incluyen H28, H30, H34, H35, H64, H96, H99 o combinaciones de dos o más (por ejemplo, dos, tres, cuatro, cinco, seis o siete de estos residuos). Los ejemplos de residuos CDR ligeros variables para la alteración incluyen L28, L50, L53, L56, L91, L92, L93, L94, L96, L97 o combinaciones de dos o más (por ejemplo, dos a tres, cuatro, cinco o hasta alrededor de diez de estos residuos).

La humanización del anticuerpo 4D5 murino para generar variantes humanizadas de este, incluyendo Trastuzumab, se describe en las patentes estadounidenses N.º 5,821,337, 6,054,297, 6,407,213, 6,639,055, 6,719,971 y 6,800,738, así como en Carter et ál. PNAS (EUA), 89:4285-4289 (1992). El HuMAb4D5-8 (Trastuzumab) se unió al antígeno HER2 con 3 veces más fuerza que el anticuerpo 4D5 de ratón, y tenía una función inmunitaria secundaria (ADCC) que permitió la actividad citotóxica dirigida del anticuerpo humanizado en presencia de las células efectoras humanas. El HuMAb4D5-8 comprendía residuos CDR ligeros variables (V_L) incorporados en un marco de consenso del subgrupo de $V_L \kappa I$ y residuos CDR pesados variables (V_H) incorporados en un marco de consenso del subgrupo de $V_H III$. El anticuerpo comprendía también sustituciones de región marco (FR) como las posiciones: 71, 73, 78 y 93 del V_H (numeración Kabat de residuos FR; y una sustitución FR en la posición 66 del V_L (numeración Kabat de los residuos FR). El Trastuzumab comprende la región Fc humana del alotipo no A $\gamma 1$.

Se contemplan diversas formas del anticuerpo humanizado o anticuerpo madurado por afinidad. Por ejemplo, el anticuerpo humanizado o anticuerpo madurado por afinidad puede ser un fragmento de anticuerpo. De manera alternativa, el anticuerpo humanizado o anticuerpo madurado por afinidad puede ser un anticuerpo intacto, tal como un anticuerpo de IgG1 intacto.

(ii) Composiciones de Pertuzumab

En una modalidad de una composición de anticuerpo HER2, la composición comprende una mezcla de un anticuerpo Pertuzumab de especie principal y una o más variantes de este. La modalidad preferida en la presente de un anticuerpo Pertuzumab de especie principal es una que comprende las secuencias de aminoácidos ligera variable y pesada variable en las SEQ ID No. 7 y 8, y más preferentemente que comprende una secuencia de aminoácido de cadena ligera de la SEQ ID No. 11, y una secuencia de aminoácidos de cadena pesada de la SEQ ID No. 12 (incluyendo las variantes desamidadas y/u oxidadas de dichas secuencias). En una modalidad, la composición comprende una mezcla del anticuerpo Pertuzumab de especie principal y una variante de secuencia de aminoácidos de este que comprende una extensión líder de extremo amino. Preferentemente, la extensión líder de extremo amino está en una cadena ligera de la variante del anticuerpo (por ejemplo, en una o dos cadenas ligeras de la variante del anticuerpo). El anticuerpo HER2 de especie principal o la variante del anticuerpo puede ser un anticuerpo de longitud completa o un fragmento de anticuerpo (por ejemplo, fragmentos Fab o F(ab')₂), pero preferentemente ambos son anticuerpos de longitud completa. La variante del anticuerpo de la presente puede comprender una extensión líder de extremo amino en una o más cualesquiera cadenas pesadas o ligeras de este. Preferentemente, la extensión líder de extremo amino es en una o dos cadenas ligeras del anticuerpo. La extensión líder de extremo amino preferentemente comprende o consiste en VHS-. La presencia de la extensión líder de extremo amino en la composición puede ser detectada mediante diversas técnicas analíticas que incluyen, de modo no taxativo, análisis de secuencia N-terminal, ensayo de heterogeneidad de la carga (por ejemplo, cromatografía de intercambio de iones o electroforesis capilar en zona), espectrometría de masas, etc. La cantidad de la variante del anticuerpo generalmente oscila entre una cantidad que constituye el límite de detección de cualquier ensayo (preferentemente el análisis de secuencia N-terminal) usado para detectar la variante y una cantidad menor que la cantidad del anticuerpo de especie principal. Generalmente, alrededor de 20 % o menos (por ejemplo, de alrededor de 1 % a alrededor de 15 %, por ejemplo, de 5 % a alrededor de 15 %) de las moléculas de anticuerpo en la composición comprenden una extensión líder de extremo amino. Dichos porcentajes preferentemente se determinan usando el análisis cuantitativo de secuencia N-terminal o el análisis de intercambio de iones

(preferentemente usando una columna de intercambio de cationes débiles de alta resolución, tal como una columna de intercambio de cationes PROPAC WCX-10™). Aparte de la variante de la extensión líder de extremo amino, se contemplan otras alteraciones de secuencias de aminoácidos del anticuerpo de especie principal y/o variante, incluyendo, de modo no taxativo, un anticuerpo que comprende un residuo de lisina de extremo C terminal en una o ambas cadenas pesadas de este, una variante de anticuerpo desamidada, etc.

Además, el anticuerpo de especie principal o variante puede comprender además variaciones de glicosilación, los ejemplos no taxativos de las cuales incluyen un anticuerpo que comprende una estructura de oligosacárido G1 o G2 unida a la región Fc de este, un anticuerpo que comprende un resto carbohidrato unido a una cadena ligera de este (por ejemplo, uno o dos restos carbohidratos, como glucosa o galactosa, unidos a una o dos cadenas ligeras del anticuerpo, por ejemplo, unidos a uno o más residuos de lisina), un anticuerpo que comprende una o más cadenas pesadas no glicosiladas, o un anticuerpo que comprende un oligosacárido sialidado unido a una o dos cadenas pesadas de este, etc.

La composición puede recuperarse de una línea celular genéticamente modificada, por ejemplo, una línea celular de ovario de hámster chino (CHO) que expresa el anticuerpo HER2, o puede prepararse mediante síntesis de péptidos.

Por más información relativa a las composiciones de Pertuzumab de ejemplo, véanse las patentes estadounidenses N.º 7,560,111 y 7,879,325, así como US 2009/0202546A1.

(iii) Composiciones de Trastuzumab

La composición de Trastuzumab generalmente comprende una mezcla de un anticuerpo de especie principal (que comprende las secuencias de cadena pesada y ligera de las SEQ ID NO: 13 y 14, respectivamente), y sus formas variantes, particularmente variantes ácidas (incluyendo las variantes desamidadas). Preferentemente, la cantidad de dichas variantes ácidas en la composición es menor que alrededor de 25 %, o menor que alrededor de 20 %, o menor que alrededor de 15 %. Véase la patente estadounidense N.º 6,339,142. Véase, también, Harris et ál., *J. Chromatography, B* 752:233-245 (2001) con respecto a

las formas de Trastuzumab que pueden resolverse mediante cromatografía de intercambio de cationes, incluyendo el Pico A (Asn30 desamidado en Asp en ambas cadenas ligeras); Pico B (Asn55 desamidado en isoAsp en una cadena pesada); Pico 1 (Asn30 desamidado en Asp en una cadena ligera); Pico 2 (Asn30 desamidado en Asp en una cadena ligera y Asp102 isomerizado en isoAsp en una cadena pesada); Pico 3 (forma de pico principal o anticuerpo de especie principal); Pico 4 (Asp102 isomerizado en isoAsp en una cadena pesada); y Pico C (Asp102 succinimida (Asu) en una cadena pesada). Dichas formas variantes y composiciones están incluidas en la invención de la presente.

(iv) 5-FU y Cisplatino

No hay un único régimen quimioterapéutico estándar mundialmente aceptado para el cáncer gástrico avanzado, pero 5-fluorouracilo (5-FU) más cisplatino se usa ampliamente para esta indicación. En los estudios de Fase II en pacientes sin quimioterapia anterior, 5-FU + cisplatino produjo tasas de respuesta de aproximadamente 40 % y una mediana de supervivencia global de 7-10,6 meses (Lacave AJ, Baron FJ, Anton LM, et ál. *Ann Oncol* 1991;2:751–754; Rougier P, Ducreux M, Mahjoubi M, et ál. *Eur J Cancer* 1994;30A:1263–1269; Vanhoefer U, Wagner T, Lutz M, et ál. *Eur J Cancer* 2001;37 Supl 6: resumen S27.)

(v) Capecitabina

La capecitabina se ha probado extensamente en pacientes con cáncer gástrico avanzado. Los resultados de eficacia de la Fase II para la monoterapia de capecitabina muestran tasas de respuesta de 19 % y 26 % y una supervivencia global de 8,1 y 10,0 meses en estudios realizados por Koizumi et ál. 2003 (Koizumi W, Kurihara M, Sasai T, et ál. *Cancer* 1993;72:658–62; Sakamoto J, Chin K, Kondo K, et ál. *Anti-Cancer Drugs* 2006;17:2331–6. Para la capecitabina combinada con platino, hay una serie de estudios que muestran tasas de respuesta que oscilan entre 28 % y 65 %, un tiempo hasta el avance de 5,8 a 9 meses y una supervivencia global de 10,1 a 12 meses (Kang Y, Kang WK, Shin DB, et ál. *J Clin Oncology* 2006;24 Supl 18:resumen LBA4018; Park Y, Kim B, Ryoo B, et ál. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2006;24 Supl 18: resumen 4079; Kim TW, Kang YK, Ahn JH, et ál. *Ann Oncol* 2002;13:1893–8; Park YH, Kim BS, Ryoo BY, et ál. *Br J Cancer* 2006;94:959–63).

III. Selección de pacientes para el tratamiento

Para seleccionar pacientes para el tratamiento de acuerdo con la presente invención puede emplearse la detección de HER2.

Hay varios ensayos comerciales aprobados por la FDA para identificar los pacientes de cáncer positivos para HER2. Estos métodos incluyen HERCEPTEST® (Dako) y PATHWAY® HER2 (ensayos de inmunohistoquímica (IHC)) y PathVysion® y HER2 FISH pharmDx™ (ensayos FISH). Los usuarios deben remitirse a los prospectos de los kits de ensayo específicos para obtener información sobre la validación y el rendimiento de cada ensayo.

Por ejemplo, la sobreexpresión de HER2 puede analizarse mediante IHC, por ejemplo, usando el HERCEPTEST® (Dako). Las secciones de tejido incluidas en parafina de una biopsia de tumor pueden someterse al ensayo IHC y asignárseles un criterio de intensidad de tinción de la proteína HER2 como se indica continuación:

Puntuación 0 - no se observa tinción o se observa tinción de membrana en menos del 10 % de las células tumorales.

Puntuación 1+ - se detecta una tinción de membrana leve/apenas perceptible en más del 10 % de las células tumorales. Las células tienen solo parte de su membrana teñida.

Puntuación 2+ - se observa una tinción de membrana completa débil a moderada en más del 10 % de las células tumorales.

Puntuación 3+ - se observa una tinción de membrana completa moderada a fuerte en más del 10 % de las células tumorales.

Los tumores con puntuaciones de 0 o 1+ para la evaluación de la sobreexpresión de HER2 pueden caracterizarse como negativos para HER2, mientras que los tumores con puntuaciones de 2+ o 3+ pueden caracterizarse como positivos para HER2.

Los tumores que sobreexpresan el HER2 se pueden puntuar con puntuaciones inmunohistoquímicas que corresponden al número de copias de moléculas de HER2 expresadas por célula y se pueden determinar bioquímicamente:

0 = 0-10.000 copias/célula,

1+ = al menos alrededor de 200.000 copias/célula,

2+ = al menos alrededor de 500.000 copias/célula,

3+ = al menos alrededor de 2.000.000 copias/célula.

La sobreexpresión de HER2 en el nivel 3+, que provoca la activación independiente de ligando de la tirosina cinasa (Hudziak *et ál.*, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 84:7159-7163 (1987)), ocurre en aproximadamente 30 % de los cánceres de mama y, en estos pacientes, la supervivencia sin recaídas y la supervivencia global se ven disminuidas (Slamon *et ál.*, *Science*, 244:707-712 (1989); Slamon *et ál.*, *Science*, 235:177-182 (1987)).

La presencia de la sobreexpresión de la proteína HER2 y la amplificación génica están muy correlacionadas, por lo que, de manera alternativa o adicional, los ensayos de hibridación *in situ* (ISH), por ejemplo, hibridación fluorescente *in situ*, para detectar la amplificación génica también pueden usarse para la selección de pacientes adecuados para el tratamiento de acuerdo con la presente invención. Los ensayos FISH tales como INFORM® (vendido por Ventana, Arizona) o PathVysion® (Vysis, Illinois) pueden llevarse a cabo en tejido tumoral incluido en parafina y fijado en formalina para determinar el grado de amplificación de HER2 en el tumor (si la hay).

Más comúnmente, el estado HER2 positivo se confirma usando tejido tumoral incluido en parafina de archivo, usando cualquiera de los métodos anteriores.

Preferentemente, los pacientes positivos para HER2 que tienen una puntuación de IHC de 2+ o 3+ que son positivos para FISH o ISH se seleccionan para el tratamiento de acuerdo con la presente invención.

Véase también la patente estadounidense N.º 7,981,418 y el Ejemplo 11 por ensayos alternativos para seleccionar pacientes para el tratamiento con Pertuzumab.

IV. Formulaciones farmacéuticas

Las formulaciones terapéuticas de los anticuerpos HER2 usadas de acuerdo con la presente invención se preparan para ser almacenadas mezclando un anticuerpo con el grado deseado de impureza con portadores, excipientes o estabilizadores farmacéuticamente aceptables opcionales (*Remington's Pharmaceutical Sciences* 16.^a edición, Osol, A. Ed. (1980)), generalmente en forma de formulaciones liofilizadas o soluciones acuosas. También se contemplan los cristales de anticuerpos (véase la solicitud de patente estadounidense 2002/0136719). Los portadores, excipientes o estabilizantes aceptables no son tóxicos para los receptores en las dosificaciones y concentraciones empleadas e incluyen amortiguadores tales como fosfato, citrato y otros ácidos orgánicos; antioxidantes que incluyen ácido ascórbico y metionina; conservantes (tales como cloruro de octadecildimetilbencil amonio; cloruro de hexametonio; cloruro de benzalconio, cloruro de bencetonio; alcohol fenólico, butílico o bencílico; alquilparabenos, tales como metil o propil-parabeno; catecol; resorcinol; ciclohexanol; 3-pentanol y m-cresol); polipéptidos de bajo peso molecular (menos de alrededor de 10 residuos); proteínas, tales como albúmina de suero, gelatina o inmunoglobulinas; polímeros hidrofílicos tales como polivinilpirrolidona; aminoácidos tales como glicina, glutamina, asparagina, histidina, arginina o lisina; monosacáridos, disacáridos y otros carbohidratos que incluyen glucosa, manosa o dextrinas; agentes quelantes tales como EDTA; azúcares tales como sacarosa, manitol, trehalosa o sorbitol; contraiones formadores de sales tales como sodio; complejos metálicos (por ej., complejos de proteína Zn) y/o tensioactivos no-iónicos tales como TWEEN™, PLURONICS™ o polietilenglicol (PEG). Las formulaciones de anticuerpos liofilizadas se describen en WO 97/04801, que se incorpora expresamente en la presente mediante referencia.

Las formulaciones de anticuerpos liofilizadas se describen en las patentes estadounidenses N.º 6,267,958, 6,685,940 y 6,821,515, que se incorporan expresamente a la presente mediante referencia. La formulación de HERCEPTIN®

(Trastuzumab) preferida es un polvo estéril, liofilizado, sin conservantes, de color blanco a amarillo pálido para administración intravenosa (IV), que comprende 440 mg de Trastuzumab, 400 mg de α,α -trehalosa dihidrato, 9,9 mg de L-histidina-HCl, 6,4 mg de L-histidina y 1,8 mg de polisorbato 20, USP. La reconstitución de 20 mL de agua bacteriostática para inyección (BWFI), que contiene alcohol bencílico al 1,1 % como conservante, proporciona una solución de dosis múltiples que contiene 21 mg/mL de Trastuzumab, a un pH de aproximadamente 6,0. Por más detalles, véase la información de receta del Trastuzumab.

La formulación de Pertuzumab preferida para uso terapéutico comprende 30 mg/mL de Pertuzumab en acetato de histidina 20 mM, sacarosa 120 mM, polisorbato 20 al 0,02 %, a un pH de 6,0. Una formulación de Pertuzumab alternativa comprende 25 mg/mL de Pertuzumab, tampón de histidina-HCl 10 mM, sacarosa 240 mM, polisorbato 20 al 0,02 %, a un pH de 6,0.

La formulación del placebo usado en los ensayos clínicos que se describen en los Ejemplos es equivalente al Pertuzumab, sin el agente activo.

La formulación en la presente también puede contener más de un compuesto activo según sea necesario para la indicación particular que se está tratando, preferentemente aquellos con actividades complementarias que no se afectan negativamente entre sí. Se describen diversos fármacos que pueden combinarse con el inhibidor de la dimerización de HER en la sección de Métodos a continuación. Tales moléculas están adecuadamente presentes en combinación con cantidades que son eficaces para los fines deseados.

Las formulaciones a ser usadas para la administración *in vivo* deben ser estériles. Esto se logra fácilmente mediante filtración a través de membranas de filtración estériles.

V. Métodos de tratamiento

En un primer aspecto del método de tratamiento de la presente, se proporciona un método para extender la supervivencia sin evolución (PFS) en una población de pacientes con cáncer de mama HER2 positivo 6 meses o más, que comprende administrar Pertuzumab, Trastuzumab y quimioterapia (por ejemplo, taxano, tal

como Docetaxel) a los pacientes de la población. Opcionalmente, la población de pacientes incluye una cantidad adecuada de pacientes (por ejemplo, 200 o más, 300 o más o 400 o más pacientes) de modo que se pueda evaluar una extensión estadísticamente significativa de la PFS en la población.

Los datos clínicos del CLEOPATRA de fase III en el Ejemplo 3 a continuación muestran que la mediana de PFS evaluada por los investigadores fue de 12,4 meses con placebo más Trastuzumab más Docetaxel y de 18,5 meses con Pertuzumab más Trastuzumab más Docetaxel, por lo que la mejora en la mediana de PFS fue de 6 meses o más (por ejemplo, 6,1 meses) con relación a los pacientes que no recibieron Pertuzumab (es decir, los pacientes que solo recibieron Trastuzumab y Docetaxel).

En una modalidad adicional o alternativa, se proporciona un método para obtener una tasa de respuesta objetiva de 80 % o más en una población de pacientes con cáncer de mama HER2 positivo, que comprende administrar Pertuzumab, Trastuzumab y quimioterapia (por ejemplo, taxano, tal como Docetaxel) a los pacientes de la población.

En un aspecto relacionado, se proporciona un método para combinar dos anticuerpos HER2 para tratar el cáncer HER2 positivo sin aumentar la toxicidad cardíaca en una población de pacientes con cáncer HER2 positivo, que comprende administrarles Pertuzumab, Trastuzumab y quimioterapia a los pacientes de la población. Opcionalmente, la población de pacientes incluye una cantidad adecuada de pacientes (por ejemplo, 200 o más, 300 o más o 400 o más pacientes) de modo que se pueda realizar una evaluación estadísticamente significativa de la falta de toxicidad cardíaca resultante de la combinación. Los datos clínicos del CLEOPATRA de fase III en el Ejemplo 3 muestran que combinar Pertuzumab y Trastuzumab no exacerba la toxicidad cardíaca. Puede monitorearse la toxicidad cardíaca para determinar la incidencia de la disfunción sistólica ventricular izquierda (LVSD) sintomática o la insuficiencia cardíaca congestiva (CHF), o una disminución en la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (LVEF), por ejemplo, como se describe en el Ejemplo 3 a continuación.

Opcionalmente, el cáncer de mama es cáncer de mama inoperable metastásico o recurrente a nivel local o la enfermedad en Etapa IV *de novo*, y se define como

inmunohistoquímica (IHC) 3+ y/o relación de amplificación de hibridación fluorescente *in situ* (FISH) $\geq 2,0$.

Opcionalmente, los pacientes en la población no recibieron tratamiento previo o recayeron tras la terapia adyuvante, tienen una fracción de eyección del ventrículo izquierdo (LVEF) ≥ 50 % al comienzo del estudio, y/o tienen un estado de desempeño del Grupo Oncológico Cooperativo del Este (ECOG PS) de 0 o 1.

En una modalidad alternativa, la invención se refiere a un método para el tratamiento del cáncer de mama HER2 positivo de etapa temprana que comprende administrar Pertuzumab, Trastuzumab y quimioterapia a un paciente con cáncer de mama, donde la quimioterapia comprende quimioterapia basada en antraciclina o quimioterapia basada en carboplatino. Este aspecto de la invención está respaldado por los datos clínicos en el Ejemplo 5. En una modalidad, la quimioterapia comprende quimioterapia basada en antraciclina, por ejemplo, que comprende 5-FU, epirrubicina y ciclofosfamida (FEC). En una modalidad alternativa, la quimioterapia comprende quimioterapia basada en carboplatino, por ejemplo, que comprende taxano (por ejemplo, Docletaxel), Carboplatino además de HERCEPTIN®/Trastuzumab (por ejemplo, régimen de TCH). En una modalidad, se administra Pertuzumab simultáneamente con la quimioterapia basada en antraciclina o con la quimioterapia basada en carboplatino, por ejemplo, donde el Pertuzumab, el Trastuzumab y la quimioterapia se administran en ciclos de 3 semanas, en los cuales el Pertuzumab, el Trastuzumab y la quimioterapia se administran el día 1 de cada ciclo. Los datos en los ejemplos de la presente demuestran que la administración de Pertuzumab no aumenta la toxicidad cardíaca con relación al tratamiento sin Pertuzumab (es decir, con relación al Trastuzumab con quimioterapia basada en antraciclina (por ejemplo, FEC) y sin Pertuzumab; o con relación al Trastuzumab con quimioterapia basada en carboplatino y sin Pertuzumab (es decir, TCH). El tratamiento para el cáncer de mama HER2 positivo de etapa temprana contemplado en la presente incluye el tratamiento neoadyuvante y adyuvante.

La invención de la presente también implica un método de tratamiento de un cáncer HER2 positivo en un paciente que comprende coadministrar una mezcla de Pertuzumab y Trastuzumab desde la misma bolsa intravenosa al paciente. Esta modalidad se aplica al tratamiento de cualquier cáncer HER2 positivo, incluyendo

cáncer de mama HER2 positivo, cáncer gástrico HER2 positivo, cáncer de mama inoperable metastásico o recurrente a nivel local HER2 positivo, o enfermedad en Etapa IV *de novo*, cáncer de mama HER2 positivo de etapa temprana, etc. Opcionalmente, este método también comprende administrarle quimioterapia al paciente.

En aun otra modalidad, los métodos de tratamiento de la presente invención comprenden, consisten esencialmente en o consisten en la administración de Pertuzumab, Trastuzumab y una quimioterapia, tal como un platino (por ejemplo, cisplatino) y/o una fluoropurimidina (por ejemplo, capecitabina y/o 5-fluorouracilo (5-FU)) para tratar el cáncer gástrico HER2 positivo.

En particular, los métodos de tratamiento de la presente invención comprenden, consisten esencialmente en o consisten en la administración de Pertuzumab, Trastuzumab y una quimioterapia, tal como un platino y/o una fluoropurimidina, por ejemplo, cisplatino y/o capecitabina y/o 5-fluorouracilo (5-FU), a un paciente humano con cáncer gástrico metastásico, cáncer gástrico avanzado a nivel local inoperable o cáncer gástrico recurrente postoperatorio. En determinadas modalidades, el cáncer gástrico no es tratable por terapia curativa.

En una modalidad alternativa, se proporciona un método para tratar el cáncer de mama HER2 positivo en un paciente, que comprende administrar Pertuzumab, Trastuzumab y vinorelbina al paciente. El cáncer de mama de acuerdo con esta modalidad es opcionalmente metastásico o avanzado a nivel local. Opcionalmente, el paciente no ha recibido anteriormente tratamiento anticáncer no hormonal sistémico en el entorno metastásico.

En otro aspecto, la invención proporciona un método para el tratamiento del cáncer de mama HER2 positivo en un paciente, que comprende administrar Pertuzumab, Trastuzumab e inhibidor de aromatasa (por ejemplo, anastrozol o letrozol) al paciente. De acuerdo con esta modalidad, el cáncer de mama es cáncer de mama avanzado, incluyendo cáncer de mama positivo para el receptor hormonal, tal como cáncer de mama positivo para el receptor de estrógeno (ER) o positivo para el receptor de progesterona (PgR). Opcionalmente, el paciente no ha recibido anteriormente tratamiento anticáncer no hormonal sistémico en el entorno metastásico. Este método de tratamiento opcionalmente comprende además

administrarle quimioterapia de inducción (por ejemplo, que comprende taxano) al paciente.

El tratamiento de acuerdo con la presente invención extiende la supervivencia sin evolución (PFS) y/o la supervivencia global (OS) del paciente tratado.

Los anticuerpos y los tratamientos quimioterapéuticos se administran a un paciente humano de acuerdo con métodos conocidos. Las formulaciones y esquemas de administración específicos se describen en los ejemplos de la presente.

De acuerdo con una modalidad, el Pertuzumab se administra a una dosis que produce una $C_{\min}$ estable de $\geq 20 \mu\text{g/mL}$ en el 90 % de los pacientes que reciben Pertuzumab y Trastuzumab.

De acuerdo con una modalidad particular de la invención, se administra una dosis de Pertuzumab de aproximadamente 840 mg (dosis de carga), seguida de una o más dosis de aproximadamente 420 mg (dosis de mantenimiento) del anticuerpo. Las dosis de mantenimiento preferentemente se administran alrededor de cada 3 semanas, por un total de al menos dos dosis, hasta la enfermedad progresiva clínica o la toxicidad inmanejable, preferentemente hasta alrededor de 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17 o más dosis. También se contemplan períodos de tratamiento más extensos, incluyendo más ciclos de tratamiento.

De acuerdo con otra modalidad particular, el Pertuzumab se administra a una dosis de 840 mg para todos los ciclos de tratamiento.

Generalmente, el Trastuzumab se administra como una dosis de carga intravenosa de alrededor de 8 mg/kg, seguida de la administración de dosis de 6 mg/kg en ciclos posteriores. En general, el Trastuzumab se administra cada 3 semanas hasta la enfermedad progresiva clínica o la toxicidad inmanejable, preferentemente hasta alrededor de 17 o más dosis.

En una modalidad particular, el Trastuzumab se administra como una infusión intravenosa (IV) el Día 1 de cada ciclo de tratamiento hasta la evolución de la enfermedad o la toxicidad inmanejable evaluadas por el investigador, a una dosis

de carga de 8 mg/kg para el Ciclo 1 y una dosis de 6 mg/kg para los ciclos posteriores.

En otra modalidad particular, el Pertuzumab se administra como una infusión IV el Día 1 de cada ciclo, por un total de seis ciclos o hasta la evolución de la enfermedad o la toxicidad inmanejable evaluadas por el investigador, la que ocurra primero, ya sea a una dosis de carga de 840 mg para el Ciclo 1 y una dosis de 420 mg para los ciclos posteriores, o a una dosis de carga de 840 mg para el Ciclo 1 y una dosis de 840 mg para los ciclos posteriores.

Para el tratamiento del cáncer gástrico, se administran 80 mg/m² de Cisplatino generalmente como una infusión IV el Día 1 de cada ciclo, por un total de al menos seis ciclos.

Para el tratamiento del cáncer gástrico, se administran 1000 mg/m² de Capecitabina generalmente por vía oral dos veces al día, desde la noche del Día 1 hasta la mañana del Día 15 de cada ciclo, por un total de al menos seis ciclos. La administración de Capecitabina puede prolongarse a criterio del médico tratante tras una evaluación minuciosa del riesgo-beneficio para los pacientes individuales.

Las dosis y los esquemas para la quimioterapia que se usan para tratar el cáncer de mama HER2 positivo se describen en los ejemplos a continuación, pero hay otras dosis y esquemas conocidos que se contemplan de acuerdo con la invención de la presente.

VI. Artículos de fabricación

Una modalidad de un artículo de fabricación de la presente comprende una bolsa intravenosa (IV) que contiene una mezcla estable de Pertuzumab y Trastuzumab adecuada para la administración a un paciente con cáncer. Opcionalmente, la mezcla está en solución salina; por ejemplo, que comprende NaCl a alrededor de 0,9 % o NaCl a alrededor de 0,45 %. Un ejemplo de bolsa IV es una bolsa de infusión de poliolefina o cloruro de polivinilio, por ejemplo, una bolsa IV de 250 mL. De acuerdo con una modalidad de la invención, la mezcla incluye alrededor de 420 mg o alrededor de 840 mg de Pertuzumab y entre alrededor de 200 mg y alrededor de 1000 mg de Trastuzumab (por ejemplo, entre alrededor de 400 mg y

alrededor de 900 mg de Trastuzumab).

Opcionalmente, la mezcla en la bolsa IV es estable por hasta 24 horas a 5 °C o 30 °C. La estabilidad de la mezcla puede evaluarse mediante uno o más ensayos que se seleccionan del grupo que consiste en: color, apariencia y claridad (CAC), análisis de concentración y turbidez, análisis de material particulado, cromatografía de exclusión por tamaño (SEC), cromatografía de intercambio de iones (IEC), electroforesis capilar en zona (CZE), isoelectroenfoque capilar de imagen (iCIEF) y ensayo de potencia.

En una modalidad alternativa, la invención proporciona un artículo de fabricación que comprende un vial que contiene Pertuzumab y un prospecto, donde el prospecto proporciona los datos de seguridad de la Tabla 3 o la Tabla 4 y/o los datos de eficacia de la Tabla 2, Tabla 5, Figura 8 o Figura 10. Opcionalmente, el vial es un vial de dosis única que contiene alrededor de 420 mg de Pertuzumab. En una modalidad, el vial se proporciona dentro de una caja de cartón.

En un aspecto relacionado, la invención se refiere a un método para producir un artículo de fabricación que comprende envasar juntos un vial que contiene Pertuzumab y un prospecto, donde el prospecto proporciona los datos de seguridad de la Tabla 3 o la Tabla 4 y/o los datos de eficacia de la Tabla 2, Tabla 5, Figura 8 o Figura 10.

En otro aspecto relacionado, la invención proporciona un método para asegurar el uso seguro y eficaz de Pertuzumab que comprende envasar juntos un vial que contiene Pertuzumab y un prospecto, donde el prospecto proporciona los datos de seguridad de la Tabla 3 o la Tabla 4 y/o los datos de eficacia de la Tabla 2, Tabla 5, Figura 8 o Figura 10.

VII Depósito de materiales biológicos

Las siguientes líneas celulares de hibridoma se depositaron en la Colección Americana de Cultivos Tipo, 10801 University Boulevard, Manassas, VA 20110-2209, EUA (ATCC):

Designación del anticuerpo	N.º de ATCC	Fecha del depósito
4D5ATCC	CRL 10463	24 de mayo de 1990
2C4ATCC	HB-12697	8 de abril de 1999

Los siguientes Ejemplos no taxativos ilustran detalles adicionales de la invención. Las descripciones de todas las citas en la memoria descriptiva se incorporan a la presente expresamente mediante referencia.

EJEMPLO 1

Estudio de fase IIa que evalúa el Pertuzumab en combinación con Trastuzumab y quimioterapia en pacientes con cáncer gástrico avanzado HER2 positivo

Pese a una marcada disminución a nivel mundial en la incidencia y una reducción en la mortalidad durante la segunda mitad del siglo veinte, el cáncer gástrico continúa siendo la segunda causa principal de mortalidad por cáncer en el mundo, luego del cáncer de pulmón (Parkin, D. *Oncogene* 23:6329–40 (2004)). La incidencia del cáncer gástrico varía ampliamente de acuerdo con la región geográfica (Kelley et ál. *J Clin Epidemiol* 56:1–9 (2003); Plummer et ál. *Epidemiology of gastric cancer*. En: Butlet et ál., editores. *Mechanisms of carcinogenesis: contribution of molecular epidemiology*. Lyon: IARC Scientific Publications No 157, IARC (2004)). En Japón, Corea, China y determinados países de América Central y del Sur, la incidencia es de 20 a 95 casos cada 100.000 hombres. Por el contrario, en Estados Unidos, India y Tailandia, la incidencia es de 4 a 8 casos cada 100.000 hombres. La incidencia en Europa Occidental oscila entre 37 casos cada 100.000 hombres en partes de Italia y 12 cada 100.000 hombres en Francia. La incidencia en mujeres tiene un patrón geográfico similar, pero es alrededor de 50 % menor que en los hombres. Hay claras diferencias epidemiológicas entre el cáncer localizado en el cardias gástrico (unión gastroesofágica) y el localizado en el resto del estómago. El cáncer del cardias representa un 39 % de los casos de cáncer gástrico en los hombres blancos en Estados Unidos, pero solo un 4 % de los cánceres gástricos en los hombres en Japón. Por razones que no están claras, el cáncer de cardias gástrico y de esófago inferior ha aumentado rápidamente en los países desarrollados desde la década de 1970.

A la fecha, el único tratamiento potencialmente curativo para el cáncer gástrico es la cirugía. Las tasas de supervivencia para el cáncer gástrico aumentaron considerablemente en Japón en los últimos años como resultado de una detección más temprana y mejores técnicas quirúrgicas (Inoue et ál. *Postgrad Med J* 81:419–24 (2005)). Sin embargo, en Europa Occidental y América del Norte, el cáncer gástrico a menudo se diagnostica en una etapa tardía, cuando la resección ya no es posible. Como consecuencia, la supervivencia global a 5 años en estas poblaciones no excede el 25 % (Ajani, J. Suplemento *The Oncologist* 10 3:49–58 (2005); Catalano et ál. *Clin Rev Oncol/Hematol* 54: 209–41 (2005)).

Independientemente de su región geográfica, los pacientes con enfermedad inoperable debido al crecimiento avanzado a nivel local o a la propagación metastásica tienen un pronóstico desfavorable, con una supervivencia global a 5 años dentro del intervalo de 5 %–15 % (Cunningham et ál., Suplemento *Annals of Oncology* 16 1:i22–3(2005)). Para los pacientes con enfermedad inoperable al momento del diagnóstico y para los pacientes con enfermedad recurrente luego de la cirugía, la opción terapéutica principal es la quimioterapia (National Comprehensive Cancer Network. NCCN clinical practice guidelines in oncology. Gastric cancer. Versión 1. National Comprehensive Cancer Network, (2006)). La quimioterapia administrada con fines paliativos ha demostrado ser superior al mejor cuidado de apoyo en los pacientes con cáncer gástrico avanzado (Wagner et ál. *J Clin Oncol* 24:2903–9 (2006)).

El estudio BO18255 (ToGA) fue un ensayo de fase III comparativo, internacional, multicéntrico, abierto y aleatorizado diseñado para evaluar la eficacia y la seguridad del Trastuzumab combinado con quimioterapia en comparación con la quimioterapia por sí sola como un tratamiento de primera línea en pacientes con adenocarcinoma del estómago o de la unión gastroesofágica HER2 positivo inoperable, avanzado o recurrente a nivel local y/o metastásico. El objetivo principal del estudio era comparar la supervivencia global para los pacientes tratados con Trastuzumab combinado con fluoropirimidina (5-FU o capecitabina) más cisplatino. Los resultados del estudio BO18255 demostraron un beneficio clínico considerable al usar Trastuzumab combinado con quimioterapia en pacientes con cáncer gástrico. La supervivencia global, el criterio de valoración principal, mejoró considerablemente en el grupo de Trastuzumab más

quimioterapia en comparación con el grupo de quimioterapia solamente ($p = 0,0045$, prueba log-rank; índice de riesgo, 0,74). La mediana del tiempo de supervivencia fue de 13,8 meses en el grupo de Trastuzumab más quimioterapia y de 11,1 meses en el grupo de quimioterapia solamente, y el riesgo de muerte disminuyó en un 26 % para los pacientes en el grupo de Trastuzumab más quimioterapia. Todos los otros criterios de valoración secundarios demostraron una significancia clínica con índices de riesgo y probabilidad similares. (Véase, por ejemplo, Bang et ál., *Lancet* 28; 376(9742):687–97 (2010)).

Como resultado de este estudio, ahora el Trastuzumab está indicado, incluso en la UE y los Estados Unidos, en combinación con cisplatino más capecitabina o 5-FU, para el tratamiento de pacientes con adenocarcinoma gástrico o de unión gastroesofágica metastásico HER2 positivo que no hayan recibido tratamiento previo para la enfermedad metastásica.

Actualmente, no existe un régimen quimioterapéutico único, estándar y aceptado a nivel mundial para el cáncer gástrico avanzado. Pese al éxito del ensayo ToGA, hay una gran necesidad de proporcionar opciones de tratamiento nuevas y eficaces para esta grave afección. Particularmente, existe una necesidad de enfoques terapéuticos novedosos dirigidos a evitar la morbilidad relacionada con el tratamiento y/o a aumentar la supervivencia en los pacientes con cáncer gástrico. Por consiguiente, este ejemplo es un estudio abierto, multicéntrico y aleatorizado que evalúa dos dosis diferentes de Pertuzumab en pacientes con adenocarcinoma de estómago o unión gastroesofágica HER2 positivo. Los pacientes se dividen aleatoriamente con una relación 1:1 en dos grupos de tratamiento. Los pacientes en el Grupo A reciben una dosis de carga de Pertuzumab de 840 mg para el Ciclo 1 y una dosis de 420 mg para los Ciclos 2-6, y los pacientes en el Grupo B reciben 840 mg de Pertuzumab para los seis ciclos. Los pacientes en ambos grupos de tratamiento reciben Trastuzumab, cisplatino y capecitabina. Los esquemas del estudio se presentan en la Figura 6. La duración del estudio es de aproximadamente 24 meses (4 meses para el reclutamiento y 20 meses de seguimiento luego de reclutar al último paciente). El final del estudio será cuando la enfermedad progresiva haya ocurrido en todos los pacientes, o cuando todos los pacientes hayan abandonado o interrumpido el estudio, la que suceda primero.

Población objetivo

El ensayo implica aproximadamente 30 pacientes.

Los pacientes deben cumplir con los siguientes criterios para ingresar al estudio:

- Adenocarcinoma de estómago o unión gastroesofágica confirmado histológicamente con enfermedad inoperable avanzada a nivel local o metastásica, no tratable por terapia curativa.
- Los pacientes con enfermedad avanzada que presenten una recurrencia luego de la operación (cuando la intención de la cirugía era la cura) también son candidatos a ingresar.
- Enfermedad medible, de acuerdo con los Criterios de Evaluación de Respuesta en Tumores Sólidos (RECIST), v1.1, evaluada usando técnicas de imaginología (tomografía computada (CT) o imagen por resonancia magnética (MRI)), o enfermedad no medible a la cual se le puede realizar un seguimiento.
- Tumor HER2 positivo definido ya sea como IHC 3+ o IHC 2+ en combinación con ISH +, según la evaluación del laboratorio central del tumor primario o metastásico. El resultado positivo para ISH se define como una relación de $\geq 2,0$ para la cantidad de copias génicas de HER2 con respecto a la cantidad de señales para CEP17.
- La disponibilidad de tejido incluido en parafina y fijado en formalina (FFPE) con al menos 5 mm de tumor invasivo para la confirmación central de la elegibilidad de HER2 es obligatoria.
- Estado de desempeño del Grupo Oncológico Cooperativo del Este (ECOG) de 0 o 1.
- Fracción de eyección del ventrículo izquierdo (LVEF) inicial de ≥ 55 % (medida mediante ecocardiograma (ECHO) o ventriculografía isotópica (MUGA)).

- Expectativa de vida de al menos 3 meses.
- Hombre o mujer.
- Edad ≥ 18 años.
- Consentimiento informado firmado.
- Para mujeres con capacidad reproductiva y participantes masculinos con parejas con capacidad reproductiva: acuerdo al uso de una forma de anticoncepción no hormonal de alta eficacia o dos formas eficaces de anticoncepción no hormonal por parte del paciente y/o la pareja.
- El uso de anticonceptivos debe continuar mientras dure el tratamiento del estudio y por al menos 6 meses luego de la última dosis de la medicación del estudio.

Los pacientes que cumplan con cualquiera de los siguientes criterios quedan excluidos del ingreso al estudio:

- Quimioterapia previa para la enfermedad avanzada o metastásica, aunque el tratamiento adyuvante o neoadyuvante está permitido si han pasado al menos 6 meses entre la finalización del tratamiento adyuvante o neoadyuvante y la inscripción en el estudio.
- El tratamiento adyuvante o neoadyuvante con un platino no está permitido.
- Falta de integridad física del tracto gastrointestinal superior o síndrome de malabsorción (por ejemplo, los pacientes con gastrectomía parcial o total pueden ingresar al estudio, pero no los que tengan una sonda de yeyunostomía).
- Sangrado gastrointestinal activo (importante o no controlado).
- Toxicidad pertinente residual como resultado de un tratamiento anterior (por

ejemplo, toxicidad neurológica $\geq$ Grado ≥ 2 (NCI CTCAE)), con excepción de la alopecia.

- Otra neoplasia maligna en los últimos 5 años, excepto carcinoma *in situ* de cuello de útero o carcinoma de células basales.
- Resultado anormal de cualquiera de los siguientes análisis de laboratorio inmediatamente antes de la aleatorización:

Bilirrubina en suero total $>1,5$ veces el límite superior de la normalidad (ULN) o, para los pacientes con síndrome de Gilbert conocido, bilirrubina en suero total $> 2 \times$ ULN.

Para los pacientes sin metástasis en el hígado y los huesos: AST o ALT $>2,5 \times$ ULN, y fosfatasa alcalina (ALP) $>2,5 \times$ ULN

En los pacientes con metástasis en el hígado y sin metástasis en los huesos: AST o ALT $>5 \times$ ULN, y ALP $>2,5 \times$ ULN

En los pacientes con metástasis en el hígado y metástasis en los huesos: AST o ALT $>5 \times$ ULN, y ALP $>10 \times$ ULN;

En los pacientes con metástasis en los huesos y sin metástasis en el hígado: AST o ALT $>2,5 \times$ ULN, y ALP $>10 \times$ ULN

Albúmina <25 g/L

Depuración de creatinina <60 mL/min

Conteo total de leucocitos (WBC) $<2500/\mu\text{L}$ ($<2,5 \times 10^9/\text{L}$)

Conteo absoluto de neutrófilos (ANC) $<1500/\mu\text{L}$ ($<1,5 \times 10^9/\text{L}$)

Plaquetas $<100.000/\mu\text{L}$ ($<100 \times 10^9/\text{L}$)

- Enfermedad cardíaca grave o afecciones médicas incluyendo, de modo no taxativo:

antecedentes de insuficiencia cardíaca o disfunción sistólica (LVEF <50 %) documentadas;

arritmias no controladas de alto riesgo, como taquicardia atrial con un ritmo cardíaco ≥ 100 /min en reposo;

arritmia ventricular (taquicardia ventricular) importante o bloqueo AV de alto grado (bloqueo AV de segundo grado de tipo 2 (Mobitz II) o bloqueo AV de tercer grado);

angina de pecho con necesidad de medicación antianginosa;

enfermedad cardíaca valvular con significancia clínica;

indicios de infarto transmural en el ECG; hipertensión mal controlada (por ejemplo, presión arterial sistólica >180 mmHg o presión arterial diastólica >100 mmHg);

disnea de reposo a causa de complicaciones de una neoplasia maligna avanzada u otra enfermedad, o necesidad de terapia de apoyo con oxígeno;

tratamiento con terapia crónica o de dosis altas de corticosteroides;

se permite el uso de esteroides inhalados y ciclos cortos de esteroides orales como antieméticos o como un estimulador del apetito;

anomalía auditiva con significancia clínica; deficiencia de dihidropirimidina deshidrogenasa conocida;

antecedentes o indicios clínicos de metástasis en el cerebro; enfermedad intercurrente sistémica no controlada grave (por ejemplo, infecciones o diabetes mal controlada).

- Las mujeres embarazadas o lactantes con capacidad reproductiva deben realizarse una prueba de embarazo en suero, cuyo resultado debe ser negativo, dentro de los 7 días previos a la aleatorización, independientemente del método anticonceptivo utilizado.
- Radioterapia dentro de las 4 semanas previas al comienzo del tratamiento del estudio, o dentro de las 2 semanas previas al comienzo del tratamiento del estudio si se administra radioterapia paliativa al sitio metastásico óseo de manera periférica y el paciente se recupera de una toxicidad grave.
- Intervención quirúrgica importante dentro de las 4 semanas previas al comienzo del tratamiento del estudio, sin recuperación total.
- Infección activa conocida por VIH, virus de la hepatitis B o virus de la hepatitis C.
- Hipersensibilidad conocida a cualquiera de los fármacos del estudio.
- Incapacidad de cumplir con los análisis o procedimientos de seguimiento, según determine el investigador.

Productos médicos en investigación: dosis, vía y régimen

Los ciclos de tratamiento tienen una duración de 3 semanas.

- El Trastuzumab se administra como una infusión intravenosa (IV) el Día 1 de cada ciclo hasta la evolución de la enfermedad o la toxicidad inmanejable evaluadas por el investigador, a una dosis de carga de 8 mg/kg para el Ciclo 1 y una dosis de 6 mg/kg para los ciclos posteriores.
- El Pertuzumab se administra como una infusión IV el Día 1 de cada ciclo, por un total de seis ciclos o hasta la evolución de la enfermedad o la toxicidad inmanejable evaluadas por el investigador, la que ocurra primero, como se detalla a continuación para cada grupo:

Grupo A: Los pacientes reciben Pertuzumab a una dosis de carga de 840 mg para el Ciclo 1 y una dosis de 420 mg para los Ciclos 2-6.

Grupo B: Los pacientes reciben Pertuzumab a 840 mg para los Ciclos 1-6.

Productos médicos que no están en investigación:

Los ciclos de tratamiento tienen una duración de 3 semanas.

- Se administran 80 mg/m² de Cisplatino como una infusión IV el Día 1 de cada ciclo, por un total de seis ciclos.
- Se administran 1000 mg/m² de Capecitabina por vía oral dos veces al día, desde la noche del Día 1 hasta la mañana del Día 15 de cada ciclo, por un total de seis ciclos. (La Capecitabina puede prolongarse a criterio del investigador tras una evaluación minuciosa del riesgo-beneficio para los pacientes individuales.)

Formulaciones

Formulación de Pertuzumab

Cada lote de los anticuerpos recombinantes producido con fines clínicos cumple con los requisitos de seguridad viral y los requisitos de esterilidad de la Farmacopea de Estados Unidos y la Farmacopea Europea. Cada lote cumple con las especificaciones requeridas de identidad, pureza y potencia.

El Pertuzumab se proporciona como una formulación de uso único que contiene 30 mg/mL de Pertuzumab formulado en L-histidina-acetato 20 mM (pH 6,0), sacarosa 120 mM y polisorbato 20 al 0,02 %. Cada vial de 20 cc (14,0 mL de solución por vial) contiene aproximadamente 420 mg de Pertuzumab.

Formulación de Trastuzumab

El Trastuzumab en investigación se proporciona como una preparación liofilizada con un contenido nominal de 150 mg por vial en la mayoría de los países (el

tamaño del vial varía según el país).

El Trastuzumab se formula en histidina, trehalosa y polisorbato 20. Una vez que se reconstituye, cada solución contiene 21 mg/mL de fármaco activo a un pH de aproximadamente 6,0.

Evaluaciones

Eficacia

Se utilizará la respuesta tumoral evaluada por el investigador para resumir la mejor respuesta general al final de los Ciclos 3 y 6 para cada grupo de tratamiento, definida como los pacientes con una respuesta completa o parcial según se determina mediante RECIST.

Seguridad

La seguridad se evaluará mediante resúmenes de eventos adversos, cambios en los resultados de análisis de laboratorio y cambios en los signos vitales.

Farmacocinética/Farmacodinámica

Se evaluará la concentración mínima (valor más bajo) en suero ($C_{\min}$) para el Pertuzumab el Día 43. Además, se estimarán los parámetros farmacocinéticos como CL, Vss, AUC y semivida. La evaluación de los parámetros farmacocinéticos a partir de los datos recolectados hasta el Día 43 permitirá el modelado y la simulación para una dosis estimada que prediga un mínimo estable de $\geq 20 \mu\text{g/mL}$ en el 90 % de los pacientes.

Análisis estadísticos:

Análisis farmacocinéticos

Datos individuales y promedio de concentración de Pertuzumab en suero–tiempo se tabularán y graficarán por nivel de dosis. La farmacocinética en suero del Pertuzumab se resumirán estimando la exposición total (área bajo la curva (AUC)),

concentración máxima en suero ($C_{\text{máx}}$), concentración mínima en suero ($C_{\text{mín}}$), tiempo hasta la $C_{\text{máx}}$ y $C_{\text{mín}}$ estables, depuración total del suero, volumen de distribución y semivida de eliminación ($t_{1/2}$). Los valores estimados para estos parámetros se tabularán y resumirán mediante estadísticas descriptivas (promedio, desviación estándar, mínimo y máximo). Dependiendo de los datos observados de concentración en suero de Pertuzumab–tiempo, podrá usarse un enfoque farmacocinético poblacional para estimar la dosis que logrará las concentraciones farmacocinéticas diana.

La $C_{\text{máx}}$ y $C_{\text{mín}}$ observadas para el Trastuzumab se tabularán y resumirán mediante estadísticas descriptivas para cada momento específico del muestreo farmacocinético. Para todos los análisis farmacocinéticos, se emplearán los tiempos reales de recolección de muestras (en lugar de los programados).

Los parámetros farmacocinéticos (AUC, $C_{\text{máx}}$, $t_{1/2}$) del Pertuzumab se calcularán usando métodos no compartimentales, y la depuración sistémica se derivará de las concentraciones plasmáticas mediante métodos estándar.

Poblaciones de análisis

Población con Intención de Tratamiento

Todos los pacientes aleatorizados que reciban al menos una dosis de medicación del estudio se incluirán en la población con intención de tratamiento (los pacientes se asignarán a grupos de tratamiento según la aleatorización con fines de análisis).

Población de seguridad

Todos los pacientes que reciban al menos una dosis de medicación del estudio se incluirán en la población para la evaluación de la seguridad (los pacientes se asignarán a grupos de tratamiento según se traten).

Tamaño de la muestra

El objetivo de este estudio es evaluar la $C_{\text{mín}}$ para el Pertuzumab el Día 43 en los

pacientes que reciban dos regímenes de dosis de Pertuzumab diferentes. Luego estos datos se analizarán usando un modelo farmacocinético de población para identificar una dosis de Pertuzumab que logrará una concentración mínima estable farmacocinética diana de $\geq 20 \mu\text{g/mL}$ en aproximadamente el 90 % de los pacientes de cáncer gástrico avanzado. Los análisis que usan el supuesto de que el Pertuzumab se comporta de manera similar al Trastuzumab en el cáncer gástrico avanzado sugieren que con un tamaño de muestra de 15 pacientes por grupo (un total de 30 pacientes en este estudio), la dosis para lograr la concentración diana deseada puede estimarse con un grado de precisión aceptable (coeficiente de variación $< 15 \%$).

Resultados clínicos

Los resultados clínicos de este estudio de fase IIa del cáncer gástrico (GC) se muestran en las Figuras 32-37.

La Figura 32 ilustra las muestras tomadas y los puntos de tiempo.

La Figura 33 muestra la demografía de la población de pacientes en los dos grupos del estudio de GC, tratados con 420 mg (Grupo A) o 840 mg (Grupo B) de Pertuzumab.

La Figura 34 muestra los antecedentes de GC de los pacientes en los Grupos A y B, respectivamente.

La Figura 35 muestra la disposición de los pacientes en los Grupos A y B, respectivamente.

La Figura 36 muestra la Tasa de Respuesta Global de los Grupos A y B, respectivamente.

Datos de seguridad

El evento más común fue diarrea, que ocurrió en el 90 % de los sujetos y típicamente fue de Grado 1 y 2, apareciendo en el Ciclo 1; ninguno de los pacientes interrumpió el tratamiento debido a la diarrea.

Los eventos adversos (AE) de Grado ≥ 3 (>13 %) incluyeron diarrea, estomatitis, fatiga/astenia, disminución del apetito, hiponatremia, anemia y neutropenia. Con excepción de la neutropenia y la hiponatremia (más altas en el Grupo A) y la disminución del apetito (más alta en el Grupo B), la incidencia de estos eventos fue similar en los grupos de dosis estándar y alta de Pertuzumab.

El cambio asintomático en la fracción de eyección (EF), la fiebre neutropénica, la erupción y la reacción de hipersensibilidad al fármaco no se asociaron a la dosis más alta de Pertuzumab.

Ocurrieron eventos adversos graves (SAE) en el 60 % de los pacientes, y la incidencia no se asoció con el Pertuzumab de dosis alta.

Aunque más pacientes abandonaron el tratamiento en el Grupo B, no está claro que esto haya sido debido a una dosis más alta de Pertuzumab, dado que los eventos que causaron el abandono del tratamiento no fueron uniformes.

Resultados farmacocinéticos (PK)

La Figura 37 muestra los resultados de la evaluación de la concentración de Pertuzumab en el Día 42 en el cáncer gástrico (GC) (JOSHUA) en comparación con el cáncer de mama metastásico (MBC) (CLEOPATRA).

Resumen de los resultados

- Las concentraciones mínimas de Pertuzumab son más bajas en el GC en comparación con el MBC.
 - Las concentraciones entre ciclos (es decir, el día 7, 14) coinciden con las concentraciones de MBC esperadas, dado que la depuración es lineal a estas concentraciones más altas.
 - Los niveles mínimos con la dosis de 840/420 mg son alrededor de 37 % menores en comparación con el ensayo CLEOPATRA (Ejemplo 3), probablemente debido a la depuración no lineal a

concentraciones menores (saturación de receptores incompleta).

- La dosis de 840/840 mg en el GC demuestra concentraciones mínimas similares a la dosis de 840/420 mg en el MBC.
- Las covariables no afectan la PK.

Conclusiones

Sobre la base de la PK del Pertuzumab en el GC, la dosis de 840/840 mg se utilizará para el tratamiento del cáncer gástrico. Se espera que esta dosis mantenga niveles mínimos por encima del objetivo de $>20 \mu\text{g/mL}$ en el 90 % de los pacientes, y proporciona niveles mínimos similares a los observados para el MBC.

EJEMPLO 2

Estudio de fase III que evalúa el Pertuzumab en combinación con Trastuzumab y quimioterapia en pacientes con cáncer gástrico avanzado HER2 positivo

Este es un estudio clínico multicéntrico, abierto, aleatorizado de fase III diseñado para evaluar la eficacia del Pertuzumab en combinación con Trastuzumab y quimioterapia en pacientes con cáncer gástrico avanzado a nivel local o metastásico HER2 positivo.

Los pacientes en el grupo de tratamiento reciben Trastuzumab, cisplatino y capecitabina y/o 5-fluorouracilo. En el otro grupo, los pacientes reciben ya sea placebo o Pertuzumab.

Regímenes de tratamiento:

Pertuzumab:

Dosis de 840 mg para los ciclos 1-6.

Trastuzumab

Dosis de carga de 8 mg/kg seguida de 6 mg/kg cada tres semanas.

Capecitabina

1000 mg/m² dos veces al día d1-14 cada tres semanas x 6

5-Fluorouracilo

800 mg/m²/día infusión iv continua d1-5 cada tres semanas x 6

Cisplatino

800 mg/m² cada tres semanas x 6

Criterio de valoración principal:

Supervivencia global (OS)

Criterios de valoración secundarios:

Supervivencia sin evolución (PFS), tiempo hasta la evolución de la enfermedad (TTP), tasa de respuesta objetiva (ORR), tasa de beneficio clínico, duración de la respuesta, calidad de vida, seguridad, intensidad del dolor, consumo de analgésicos, cambio en el peso, farmacocinética.

Criterios principales de selección de pacientes:

Criterios de inclusión:

- Adenocarcinoma de estómago o de unión gastroesofágica
- Enfermedad avanzada a nivel local o metastásica inoperable
- Enfermedad medible (RECIST) o no medible evaluable

- Tumor HER2 positivo: IHC 2+ o 3+ y/o ISH+
- Función de los órganos adecuada y estado de desempeño del ECOG ≤ 2
- Consentimiento informado por escrito

Criterios de exclusión

- Quimioterapia adyuvante previa dentro de los últimos 6 meses
- Quimioterapia para enfermedad avanzada
- Insuficiencia cardíaca congestiva o LVEF inicial $< 50\%$
- Depuración de creatinina < 60 mL/min

Se espera que los métodos de tratamiento descritos en la presente, que comprenden la administración de Pertuzumab, Trastuzumab y quimioterapia/s, por ejemplo, cisplatino y capecitabina, cumplan con el criterio de valoración primario (OS). En particular, se espera que los métodos de tratamiento de la presente sean terapéuticamente eficaces en los pacientes con cáncer gástrico, por ejemplo, que prolonguen la supervivencia, incluyendo la supervivencia global (OS) y/o la supervivencia sin evolución (PFS) y/o el tiempo hasta la evolución de la enfermedad (TTP) y/o la tasa de respuesta objetiva (ORR) con relación al tratamiento con Trastuzumab y quimioterapia solamente.

EJEMPLO 3

Resultados de un ensayo de registro controlado con placebo, doble ciego, aleatorizado, de fase III para evaluar la eficacia y seguridad de placebo + Trastuzumab + Docetaxel en comparación con Pertuzumab + Trastuzumab + Docetaxel en pacientes con cáncer de mama metastásico HER2 positivo no tratado anteriormente (CLEOPATRA)

Un protocolo para evaluar el Pertuzumab en el cáncer de mama metastásico HER2 positivo se encuentra disponible en <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00567190> y en US 2009/0137387, así como en WO2009/154651.

Este ejemplo concierne los datos clínicos obtenidos en el ensayo de fase III controlado con placebo, doble ciego, aleatorizado en los pacientes con MBC HER2 positivo, que no hayan recibido quimioterapia o tratamiento biológico para su enfermedad metastásica. Los pacientes se aleatorizaron 1:1 para recibir placebo más Trastuzumab más Docetaxel o Pertuzumab más Trastuzumab más Docetaxel. El criterio de valoración primario era la supervivencia sin evolución (PFS), en función de evaluaciones de tumores. La PFS se definió como el tiempo desde la aleatorización hasta la primera enfermedad progresiva (PD) radiográfica documentada de acuerdo con los criterios de evaluación de respuesta en los tumores sólidos (RECIST), versión 1.0 (Therasse et ál. *J Natl Cancer Inst* 92:205-16 (2000)) o muerte por cualquier causa, si no pasaron 18 semanas desde la última evaluación de tumores del paciente. Los criterios de evaluación secundarios incluían la supervivencia global (OS), la PFS según evaluación del investigador, la tasa de respuesta objetiva (ORR) y la seguridad.

Pacientes: Los pacientes elegibles tenían cáncer de mama metastásico, inoperable o recurrente a nivel local HER2 positivo confirmado centralmente (definido como inmunohistoquímica (IHC) 3+ y/o relación de amplificación de hibridación fluorescente *in situ* (FISH) $\geq 2,0$ (Carlson et ál. Suplemento *J Natl Compr Canc Netw* 4 3:S1-22 (2006))), o enfermedad *de novo* en Etapa IV. Los pacientes tenían ≥ 18 años, tenían una fracción de eyección del ventrículo izquierdo (LVEF) ≥ 50 % al comienzo del estudio (según se determinó mediante ecocardiograma o ventriculografía isotópica, y un estado de desempeño del Grupo Oncológico Cooperativo del Este (ECOG PS) de 0 o 1. Los pacientes pueden haber recibido un tratamiento hormonal para el MBC antes de la aleatorización, o tratamiento para el cáncer de mama sistémico adyuvante incluyendo Trastuzumab y/o taxanos, siempre que hayan tenido un intervalo sin enfermedad ≥ 12 meses entre la finalización del tratamiento neoadyuvante o adyuvante y el diagnóstico de la enfermedad metastásica. Los criterios de exclusión incluían el tratamiento para MBC (sin ser el descrito anteriormente); metástasis en el sistema nervioso central;

antecedentes de exposición a una dosis acumulativa de doxorrubicina $>360 \text{ mg/m}^2$ o su equivalente; antecedentes de disminución de la LVEF a $<50 \%$ durante o luego del tratamiento con Trastuzumab; hipertensión no controlada presente; antecedentes de función cardíaca deteriorada; función de la médula ósea, renal o hepática deteriorada; infección por HIV, HBV o HCV conocida presente; embarazo; lactancia; y negación a usar anticonceptivos no hormonales.

Procedimientos: Los pacientes recibieron una dosis de carga de 8 mg/kg de Trastuzumab, seguida de una dosis de mantenimiento de 6 mg/kg cada 3 semanas hasta la PD clínica o radiográfica evaluada por el investigador, o la toxicidad inmanejable. Se administró Docetaxel cada 3 semanas a una dosis inicial de 75 mg/m^2 , que se aumentó a 100 mg/m^2 en caso de ser tolerada. De acuerdo con el protocolo, el investigador podía reducir la dosis en un 25% a 55 mg/m^2 o 75 mg/m^2 (si la dosis del paciente se había aumentado) a fin de manejar la tolerabilidad. Se recomendaba que los pacientes recibieran al menos 6 ciclos de Docetaxel. Se administró Pertuzumab o placebo a una dosis de carga fija de 840 mg , seguida de 420 mg cada 3 semanas hasta la PD clínica o radiográfica evaluada por el investigador, o la toxicidad inmanejable. En caso de la interrupción de la quimioterapia debido a la toxicidad acumulativa, el tratamiento con anticuerpos se continuó hasta la PD, la toxicidad inaceptable o el retiro del consentimiento. Todos los fármacos se administraron por vía intravenosa.

Evaluaciones: La PFS fue evaluada mediante metodología estándar conforme a RECIST cada 9 semanas por cada centro y por la IRF hasta la PD evaluada por la IRF. Las evaluaciones de LVEF se realizaron al comienzo del estudio, cada 9 semanas durante el período de tratamiento, al momento de interrupción del tratamiento, cada 6 meses en el primer año luego de la interrupción del tratamiento y luego una vez al año durante hasta 3 años en el período de seguimiento. Los parámetros de laboratorio y el estado del ECOG se evaluaron en todos los ciclos. Se monitorearon los eventos adversos (AE) de manera continua y se les asignó un grado de acuerdo con el NCI-CTCAE, versión 3.0. Todos los eventos cardíacos y eventos adversos graves (SAE) que estaban ocurriendo al momento de la interrupción del tratamiento se siguieron hasta la resolución o la estabilización hasta 1 año luego de la dosis final. Eventos cardíacos y SAE relacionados con el tratamiento con aparición luego del tratamiento.

RESULTADOS

Población del estudio: Se inscribió y aleatorizó un total de 808 pacientes para recibir placebo más Trastuzumab más Docetaxel (n = 406) o Pertuzumab más Trastuzumab más Docetaxel (n = 402) (Figura 7). Las características iniciales entre los grupos de tratamiento eran similares (Tabla 1).

Tabla 1: Características iniciales de la población con intención de tratamiento

	Placebo + Trastuzumab + Docetaxel (n = 406)	Pertuzumab + Trastuzumab + Docetaxel (n = 402)
Sexo, n (%)		
Femenino	404 (99,5)	402 (100,0)
Edad, años		
Mediana	54,0	54,0
Rango	27-89	22-82
Raza, n (%)		
Asiática	133 (32,8)	128 (31,8)
Negra	20 (4,9)	10 (2,5)
Caucásica	235 (57,9)	245 (60,9)
Otra*	18 (4,4)	19 (4,7)
Región, n (%)		
Asia	128 (31,5)	125 (31,1)
Europa	152 (37,4)	154 (38,3)
América del Norte	68 (16,7)	67 (16,7)
América del Sur	58 (14,3)	56 (13,9)
Estado de ECOG, n (%)		
0	248 (61,1)	274 (68,2)
1	157 (38,7)	125 (31,1)
≥2	1 (0,2)	3 (0,7)
Estado previo al tratamiento, n (%)		
MBC <i>de novo</i> [†]	214 (52,7)	218 (54,2)
Tratamiento adyuvante o neoadyuvante previo	192 (47,3)	184 (45,8)
Tratamiento con Trastuzumab previo, n (%)	41 (10,1)	47 (11,7)
Tratamiento con antraciclina previo, n (%)	164 (40,4)	150 (37,3)
Tratamiento con taxano previo, n (%)	94 (23,2)	91 (22,6)
Tratamiento con hormonas previo [‡] , n (%)	107 (26,4)	114 (28,4)
Tipo de enfermedad al momento del monitoreo, n (%)		
No visceral	90 (22,2)	88 (21,9)
Visceral	316 (77,8)	314 (78,1)
Estado de receptores de hormonas, n (%)		

Positivo para ER y/o PgR	199 (49,0)	189 (47,0)
Negativo para ER y PgR	196 (48,3)	212 (52,7)
Desconocido	11 (2,7)	1 (0,2)
Estado de HER2 por IHC, n (%)	405 (100)	401 (100)
0 y 1+	2 (0,5)	4 (1,0)
2+	32 (7,9)	47 (11,7)
3+	371 (91,6)	350 (87,3)
Estado de HER2 por FISH, n (%)	387 (100)	385 (100)
Positivo	383 (99,0)	384 (99,7)
Negativo	4 (1,0)	1 (0,3)

*Incluye a los nativos de América del Norte y Alaska
†Sin quimioterapia o tratamiento biológico previo
‡En el entorno neoadyuvante/adyuvante o metastásico

Supervivencia sin evolución: El tratamiento con Pertuzumab más Trastuzumab más Docetaxel mejoró considerablemente la PFS-IRF, estratificado por estado de tratamiento previo y región, en comparación con placebo más Trastuzumab más Docetaxel (HR = 0,62; CI del 95 % de 0,51 a 0,75; p <0,0001) (Figura 8). La mediana de PFS-IVRF se extendió en 6,1 meses de 12,4 meses con placebo más Trastuzumab más Docetaxel a 18,5 meses con Pertuzumab más Trastuzumab más Docetaxel. El beneficio de la PFS del tratamiento con Pertuzumab más Trastuzumab más Docetaxel se observó en todos los subgrupos predefinidos (Figura 9).

La evaluación de la PFS por parte de los investigadores coincidió estrechamente con la PFS-IRF. La mediana de la PFS evaluada por los investigadores fue de 12,4 meses con placebo más Trastuzumab más Docetaxel y de 18,5 meses con Pertuzumab más Trastuzumab más Docetaxel (HR = 0,65; CI del 95 % de 0,54 a 0,78; p <0,0001).

Criterios de valoración de eficacia secundarios clave: El análisis interino de la OS se realizó cuando el 43 % de los eventos (n = 165) planificados para el análisis de OS final había ocurrido. Ocurrieron más muertes en el grupo de placebo más Trastuzumab más Docetaxel (n = 96; 23,6 %) que en el grupo de Pertuzumab más Trastuzumab más Docetaxel (n = 69; 17,2 %) (Figura 10). El HR (0,64; CI del 95 % de 0,47 a 0,88; p = 0,0053) para la OS no cumplió con el límite de detención de O'Brien-Fleming de la función de gasto alfa Lan-DeMets en este análisis interino

de la supervivencia ($HR \leq 0,603$, $p \leq 0,0012$) y, por lo tanto, no tuvo significancia estadística. Sin embargo, los datos mostraron una fuerte tendencia que sugería un beneficio de supervivencia a favor del Pertuzumab más Trastuzumab más Docetaxel. Al momento de corte de los datos, se les había realizado un seguimiento de la OS a los pacientes en ambos grupos de tratamiento por una mediana de 19,3 meses (estimación de Kaplan-Meier). La ORR fue de 69,3 % y 80,2 % en el grupo de placebo más Trastuzumab más Docetaxel y el grupo de Pertuzumab más Trastuzumab más Docetaxel, respectivamente. La diferencia en las tasas de respuesta entre los grupos de tratamiento fue de 10,8 % (CI del 95 % de 4,2 a 17,5; $p = 0,0011$) (Tabla 2).

Tabla 2: Tasa de Respuesta General

	Placebo + Trastuzumab + Docetaxel	Pertuzumab + Trastuzumab + Docetaxel
Pacientes con enfermedad medible evaluada por la IRF al comienzo del estudio, n (%)	336 (100)	343 (100)
Tasa de respuesta objetiva	233 (69,3)	275 (80,2)
Tasa de respuesta completa	14 (4,2)	19 (5,5)
Tasa de respuesta parcial	219 (65,2)	256 (74,6)
Enfermedad estable	70 (20,8)	50 (14,6)
Enfermedad progresiva	28 (8,3)	13 (3,8)
No evaluable	2 (0,6)	2 (0,6)
Evaluación de falta de respuesta	3 (0,9)	3 (0,9)

IRF, instalación de revisión independiente

Exposición al tratamiento: La mediana de la cantidad de ciclos administrados por paciente fue de 15 y 18, y se estima que la mediana de duración del tratamiento fue de 11,8 y 18,1 meses para el placebo más Trastuzumab más Docetaxel y para el Pertuzumab más Trastuzumab más Docetaxel, respectivamente. Las disminuciones de la dosis no estaban permitidas para el placebo, el Pertuzumab o el Trastuzumab. Los pacientes recibieron una mediana de ocho ciclos de Docetaxel en cada grupo. Sobre la base de la población de seguridad, 61 (15,4 %) pacientes en el grupo de placebo más Trastuzumab más Docetaxel recibieron una dosis de Docetaxel aumentada a 100 mg/m² en algún

ciclo en comparación con 48 (11,8 %) pacientes en el grupo de Pertuzumab más Trastuzumab más Docetaxel. La mediana de la intensidad de la dosis de Docetaxel fue de 24,8 mg/m²/semana en el grupo de placebo más Trastuzumab más Docetaxel y de 24,6 mg/m²/semana en el grupo de Pertuzumab más Trastuzumab más Docetaxel. Las razones para la suspensión permanente de todo tratamiento del estudio se presentan en la Figura 7.

Tolerabilidad y seguridad cardíaca: El perfil de AE durante el período de tratamiento estuvo generalmente equilibrado entre los grupos de tratamiento (Tabla 3). La incidencia de los siguientes AE (de todos los grados) fue >5 % mayor con Pertuzumab más Trastuzumab más Docetaxel: diarrea, erupción, inflamación de la mucosa, neutropenia febril y piel seca.

Tabla 3: Eventos adversos (de todos los grados) con una incidencia ≥25 % en cualquiera de los grupos o una diferencia ≥5 % entre los grupos y eventos adversos de grado ≥3 con una incidencia ≥2 % en la población de seguridad

	Placebo + Trastuzumab + Docetaxel (n = 397)	Pertuzumab + Trastuzumab + Docetaxel (n = 407)
AE más comunes (de todos los grados), n (%)		
Diarrea	184 (46,3)	272 (66,8)
Alopecia	240 (60,5)	248 (60,9)
Neutropenia	197 (49,6)	215 (52,8)
Náuseas	165 (41,6)	172 (42,3)
Fatiga	146 (36,8)	153 (37,6)
Erupción	96 (24,2)	137 (33,7)
Reducción del apetito	105 (26,4)	119 (29,2)
Inflamación de la mucosa	79 (19,9)	113 (27,8)
Astenia	120 (30,2)	106 (26,0)
Edema periférico	119 (30,0)	94 (23,1)
Constipación	99 (24,9)	61 (15,0)
Neutropenia febril	30 (7,6)	56 (13,8)
Piel seca	17 (4,3)	43 (10,6)
AE de grado ≥3 con una tasa de incidencia ≥2 %, n (%)		
Neutropenia	182 (45,8)	199 (48,9)
Neutropenia febril	30 (7,6)	56 (13,8)
Leucopenia	58 (14,6)	50 (12,3)
Diarrea	20 (5,0)	32 (7,9)
Neuropatía periférica	7 (1,8)	11 (2,7)
Anemia	14 (3,5)	10 (2,5)
Astenia	6 (1,5)	10 (2,5)
Fatiga	13 (3,3)	9 (2,2)
Granulocitopenia	9 (2,3)	6 (1,5)

Disfunción sistólica ventricular izquierda	11 (2,8)	5 (1,2)
Disnea	8 (2,0)	4 (1,0)

AE, evento adverso

La incidencia de los siguientes AE de grado ≥ 3 fue >2 % mayor con Pertuzumab más Trastuzumab más Docetaxel: neutropenia, neutropenia febril y diarrea (Tabla 3). La incidencia de la neutropenia febril de grado ≥ 3 en los pacientes de Asia fue de 12 % en el grupo de placebo más Trastuzumab más Docetaxel y de 26 % en el grupo de Pertuzumab más Trastuzumab más Docetaxel; en todas las otras regiones geográficas la incidencia fue ≤ 10 % en ambos grupos.

Se reportó LVSD (de todos los grados) con más frecuencia en el grupo de placebo más Trastuzumab más Docetaxel en comparación con el grupo de Pertuzumab más Trastuzumab más Docetaxel (8,3 % y 4,4 %, respectivamente). Se reportó LVSD de grado ≥ 3 en un 2,8 % de los pacientes que recibieron placebo más Trastuzumab más Docetaxel y en un 1,2 % de los pacientes que recibieron Pertuzumab más Trastuzumab más Docetaxel. Entre los pacientes con una evaluación de LVEF posterior al comienzo del estudio, las disminuciones en la LVEF ≥ 10 puntos porcentuales desde el valor inicial a <50 % en cualquier etapa durante el tratamiento se reportaron en 6,6 % y 3,8 % de los pacientes en el grupo de placebo más Trastuzumab más Docetaxel y el grupo de Pertuzumab más Trastuzumab más Docetaxel, respectivamente.

En la población de seguridad, la mayoría de las muertes en ambos grupos de tratamiento se atribuyeron a la PD (81 (20,4 %) en el grupo de placebo, 57 (14,0 %) en el grupo de Pertuzumab). Las muertes por otras causas sin ser PD fueron generalmente equilibradas y un número similar de pacientes murió debido a AE (10 (2,5 %) en el grupo de placebo, 8 (2,0 %) en el grupo de Pertuzumab), siendo las infecciones la causa más común de muerte debido a un AE.

DISCUSIÓN

Estos datos demuestran que la combinación de los anticuerpos monoclonales anti-HER2 Pertuzumab y Trastuzumab con Docetaxel prolonga la PFS en pacientes con MBC HER2 positivo en el entorno de primera línea. El tratamiento con

Pertuzumab más Trastuzumab más Docetaxel excedió las expectativas al provocar una reducción significativa desde el punto de vista estadístico en el riesgo de PFS (HR = 0,62) y una mejora en la mediana de PFS de 6,1 meses.

La combinación fue bien tolerada y Pertuzumab no aumentó las tasas de disfunción cardíaca sintomática o asintomática. Antes de los datos de la presente, se esperaba que el tratamiento con dos anticuerpos HER2 exacerbara la toxicidad cardíaca. Sin embargo, estos datos demuestran que este no fue el caso según las pruebas que obran en la presente para evaluar la toxicidad cardíaca: incidencia de disfunción sistólica ventricular izquierda sintomática (LVSD) que incluye la insuficiencia cardíaca congestiva (CHF), disminución de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (LVEF).

Los AE relacionados con Pertuzumab, que incluyen erupciones en la piel, inflamación de la mucosa y piel seca, fueron mayormente leves. Hubo un aumento en la tasa de diarrea y neutropenia febril de grado ≥ 3 con tratamiento con Pertuzumab más Trastuzumab más Docetaxel. El grupo de control en CLEOPATRA tuvo una PFS similar a los estudios aleatorizados anteriores que mostraron que la combinación de Trastuzumab y Docetaxel en MBC HER2 positivo tuvo una mediana de PFS de 11,7 meses Marty et ál. *J Clin Oncol* 23:4265-74 (2005).

Sin limitarse a ninguna teoría, estos datos indican que tratar los tumores HER2 positivos con dos anticuerpos monoclonales anti-HER2 con mecanismos de acción complementarios provoca un bloqueo más abarcativo de HER2 y destaca la importancia clínica de evitar los dímeros HER2 de formación dependientes del ligando para silenciar de forma óptima la señalización de HER2. Este estudio demostró que el bloqueo de HER2 combinado con Trastuzumab y Pertuzumab mejora el resultado de pacientes con enfermedad HER2 positiva en el entorno de primera línea. Estos datos son significativos debido a que respaldan el primer uso aprobado del inhibidor de dimerización de HER2 para el tratamiento de pacientes con cáncer HER2 positivo.

EJEMPLO 4

Artículo de fabricación que incluye Pertuzumab

Los datos clínicos de fase III del Ejemplo 3 se usaron en el desarrollo de un artículo de fabricación que comprende un vial (por ej., un vial de dosis única) que contiene Pertuzumab y un prospecto que proporciona información acerca de la seguridad y/o eficacia de este, así como también un método para realizar un artículo de fabricación que comprende envasar juntos Pertuzumab en un vial (por ej., un vial de dosis única) y un prospecto con información de prescripción sobre Pertuzumab en un prospecto tal como obra más adelante en la presente.

Pertuzumab es un líquido incoloro a amarillo pálido, transparente a apenas opalescente y estéril para infusión IV. Cada vial de uso único contiene 420 mg de Pertuzumab a una concentración de 30 mg/mL en L-histidina acetato 20 mM (pH 6,0), sacarosa 120 mM y polisorbato 20 al 0,02 %.

Pertuzumab se suministra en un vial de dosis única que contiene concentrado líquido sin conservante, a una concentración de 30 mg/mL listo para infusión. Cada vial de producto farmacéutico Pertuzumab contiene un total de 420 mg de Pertuzumab. Almacenar los viales en un refrigerador a 2 °C a 8 °C (36 °F a 46 °F) hasta el momento de uso. Mantener el vial en el envase exterior para protegerlo de la luz.

INFORMACIÓN DE PRESCRIPCIÓN COMPLETA

ADVERTENCIA: TOXICIDAD EMBRIO-FETAL La exposición a PERTUZUMAB puede provocar la muerte embrio-
fetal y defectos congénitos. Los estudios en animales provocaron oligohidramnios, desarrollo renal tardío y la muerte. Aconsejar a los pacientes acerca de los riesgos y la necesidad de una anticoncepción eficaz. (5.1, 8.1, 8.6)

1 INDICACIONES Y USO

Se indicó Pertuzumab para usar en combinación con Trastuzumab y docetaxel

para el tratamiento de pacientes con cáncer de mama metastásico HER2 positivo que no recibieron quimioterapia o terapia anti-HER2 anterior para una enfermedad metastásica.

2 DOSIFICACIÓN Y ADMINISTRACIÓN

2.1 Dosis y programas recomendados

La dosis inicial de Pertuzumab es 840 mg administrada como infusión intravenosa de 60 minutos, seguida cada 3 semanas a partir de ese momento por una dosis de 420 mg administrada como infusión intravenosa durante 30 a 60 minutos. Cuando se administra con Pertuzumab, la dosis inicial recomendada de Trastuzumab es 8 mg/kg administrada como infusión intravenosa de 90 minutos, seguida cada 3 semanas a partir de ese momento por una dosis de 6 mg/kg administrada como infusión intravenosa durante 30 a 90 minutos. Cuando se administra con Pertuzumab, la dosis inicial recomendada de docetaxel es 75 mg/m² administrada como infusión intravenosa. La dosis puede aumentarse hasta 100 mg/m² administrada cada 3 semanas si la dosis inicial es bien tolerada.

2.2 Modificación de la dosis

Para las dosis retardadas u omitidas, si el tiempo entre dos infusiones secuenciales es menor que 6 semanas, debe administrarse la dosis de 420 mg de Pertuzumab. No esperar hasta la siguiente dosis planificada. Si el tiempo entre dos infusiones secuenciales es 6 semanas o más, la dosis inicial de 840 mg de Pertuzumab debe volver a administrarse como infusión intravenosa de 60 minutos, seguida cada 3 semanas a partir de ese momento por una dosis de 420 mg administrada como infusión intravenosa durante 30 a 60 minutos. La velocidad de infusión de Pertuzumab puede reducirse o interrumpirse si el paciente desarrolla una reacción asociada con la infusión. La infusión debe discontinuarse inmediatamente si el paciente experimenta una reacción de hipersensibilidad grave [véase Advertencias y precauciones (5.2)].

Fracción de eyección del ventrículo izquierdo (LVEF):

Aplazar la dosificación de Pertuzumab y Trastuzumab durante al menos 3

semanas ya sea por:

- una disminución de la LVEF a menos de 40 % o
- LVEF de 40 % a 45 % con una disminución absoluta de 10 % o más por debajo de los valores de tratamiento previo [véase Advertencias y precauciones (5.2)]

Puede reanudarse el Pertuzumab si la LVEF se recuperó hasta más de 45 % o hasta 40 % a 45 % con relación a menos de 10 % de disminución absoluta por debajo de los valores de tratamiento previo.

Si luego de una evaluación repetida en un intervalo de 3 semanas aproximadamente, la LVEF no mejoró, o se debilitó además, debe considerarse seriamente la interrupción de Pertuzumab y Trastuzumab, a menos que se considere que los beneficios para el paciente en particular superen los riesgos [véase Advertencias y precauciones (5.2)]. Pertuzumab debe aplazarse o interrumpirse si se aplaza o interrumpe el tratamiento con Trastuzumab. Si se interrumpe el docetaxel, el tratamiento con Pertuzumab y Trastuzumab puede continuar. No se recomiendan las reducciones de dosis en el caso de Pertuzumab. Para las modificaciones de dosis de docetaxel, véase la información de prescripción de docetaxel.

2.3 Preparación para la administración

Administrar únicamente como infusión intravenosa. No administrar como bolo o dosis de choque intravenosa. No mezclar Pertuzumab con otros fármacos.

Preparación: Preparar la solución para infusión usando una técnica aséptica del siguiente modo:

- Los productos farmacéuticos parenterales deben inspeccionarse visualmente para detectar partículas y decoloración antes de administrarse.
- Retirar el volumen adecuado de solución de Pertuzumab del vial o viales.

- Diluir 250 mL de cloruro de sodio al 0,9 % en una bolsa de infusión de poliolefina de PVC o no de PVC.
- Mezclar la solución diluida mediante un movimiento suave de inversión. No agitar.
- Administrar inmediatamente luego de prepararse.
- Si la solución de infusión diluida no se usa inmediatamente, puede almacenarse a 2 °C a 8 °C durante hasta 24 horas.
- Diluir únicamente con inyección de cloruro de sodio al 0,9 %. No usar solución de dextrosa (5 %).

3 Concentraciones y formas de dosificación

420 mg/14 mL (30 mg/mL) de Pertuzumab en un vial de uso único

4 Contraindicaciones

Ninguna

5 Advertencias y precauciones

5.1 Toxicidad embrio-fetal

Pertuzumab puede provocar daños en el feto al administrarse a una mujer embarazada. El tratamiento de monos cynomolgus hembra preñadas con Pertuzumab provocó oligohidramnios, desarrollo tardío de los riñones del feto y la muerte embrio-fetal. Si se administra Pertuzumab durante el embarazo, o si la paciente se embaraza mientras recibe este fármaco, la paciente debe evaluar el potencial riesgo del feto [*véase Uso en poblaciones específicas (8.1)*]. Verificar el estado del embarazo antes del inicio de la administración de Pertuzumab. Aconsejar a las pacientes acerca de los riesgos de la muerte embrio-fetal y defectos congénitos y la necesidad de anticoncepción durante y luego del tratamiento. Aconsejar a las pacientes que se comuniquen con su proveedor de asistencia médica inmediatamente si sospechan que pueden estar embarazadas. Si se administra Pertuzumab durante el embarazo o si una paciente se embaraza mientras recibe Pertuzumab, reportar la exposición inmediatamente a través de la

línea de eventos adversos de Genentech 1-888-835-2555. Incentivar a las mujeres que pueden estar expuestas durante el embarazo a inscribirse en el Registro de embarazos MoTHER llamando a 1-800-690-6720 [véase *Información de asesoramiento al paciente (17)*]. Monitorear las pacientes que se embarazaron durante la terapia con Pertuzumab para detectar oligohidramnios. Si se detectara oligohidramnios, realizar un examen fetal adecuado para la edad gestacional y coherente con los normas de cuidado de la comunidad. No se conoce la eficacia de la hidratación intravenosa en el manejo de oligohidramnios debido a la exposición a Pertuzumab.

5.2 Disfunción ventricular izquierda

Las disminuciones en la LVEF se reportaron con fármacos que bloquean la actividad de HER2, que incluye Pertuzumab. En el estudio aleatorizado, el Pertuzumab en combinación con Trastuzumab y docetaxel no se relacionó con los aumentos en la incidencia de disfunción sistólica ventricular izquierda sintomática (LVSD) o disminuciones en la LVEF comparado con placebo en combinación con Trastuzumab y docetaxel [véase *Estudios clínicos (14.1)*]. La disfunción ventricular izquierda ocurrió en 4,4 % de los pacientes en el grupo tratado con Pertuzumab y 8,3 % de los pacientes en el grupo tratado con placebo. La disfunción sistólica ventricular izquierda sintomática (insuficiencia cardíaca congestiva) ocurrió en 1,0 % de los pacientes en el grupo tratado con Pertuzumab y 1,8 % de los pacientes en el grupo tratado con placebo [véase *Reacciones adversas (6.1)*]. Los pacientes que recibieron antraciclinas previas o radioterapia previa en el área del pecho pueden tener un mayor riesgo de tener menos LVEF. Pertuzumab no se estudió en pacientes con un valor de LVEF previo al tratamiento de ≤ 50 %, antecedentes de CHF, disminuciones en LVEF al < 50 % durante la terapia con Trastuzumab previa, o condiciones que pudieran afectar la función ventricular izquierda tal como hipertensión no controlada, infarto de miocardio reciente, arritmia cardíaca grave que requiera tratamiento o una exposición a antraciclina anterior acumulativa a $> 360 \text{ mg/m}^2$ de doxorubicina o su equivalente. Evaluar la LVEF antes del inicio de Pertuzumab y en intervalos regulares (por ej., cada tres meses) durante el tratamiento para asegurarse de que la LVEF se encuentra dentro de los límites normales de la institución. Si la LVEF es < 40 %, o es 40 % a 45 % con 10 % o más de disminución absoluta por debajo del valor de tratamiento previo, aplazar el

Pertuzumab y el Trastuzumab y repetir la evaluación de LVEF dentro de aproximadamente 3 semanas. Discontinuar el Pertuzumab y el Trastuzumab si la LVEF no mejoró o se debilitó más, a menos que los beneficios para el paciente individual superen los riesgos [véase *Dosificación y administración* (2.2)].

5.3 Reacciones asociadas a la infusión, reacciones de hipersensibilidad/anafilaxis

Se relacionó el Pertuzumab con reacciones de infusión e hipersensibilidad [véase *Reacciones adversas* (6.1)]. Se definió una reacción a la infusión en el ensayo aleatorizado como cualquier evento descrito como hipersensibilidad, reacción anafiláctica, reacción aguda a la infusión o síndrome de liberación de citocina que ocurre durante una infusión o el mismo día de la infusión. La dosis inicial de Pertuzumab se administró el día anterior al Trastuzumab y docetaxel para permitir la evaluación de reacciones asociadas con Pertuzumab. El primer día, cuando se administra Pertuzumab únicamente, la frecuencia general de reacciones a la infusión fue 13,0 % en el grupo tratado con Pertuzumab y 9,8 % en el grupo tratado con placebo. Menos de 1 % fueron grado 3 o 4. Las reacciones a la infusión más comunes ($\geq 1,0$ %) fueron pirexia, escalofríos, fatiga, dolor de cabeza, astenia, hipersensibilidad y vómitos. Durante el segundo ciclo cuando todos los fármacos se administraron el mismo día, las reacciones a la infusión más comunes en el grupo tratado con Pertuzumab ($\geq 1,0$ %) fueron fatiga, disgeusia, hipersensibilidad, mialgia y vómitos. En el ensayo aleatorizado, la frecuencia general de reacciones de hipersensibilidad/anafilaxis fue 10,8 % en el grupo tratado con Pertuzumab y 9,1 % en el grupo tratado con placebo. La incidencia de las reacciones de hipersensibilidad/anafilaxis de Grado 3–4 fue de 2 % en el grupo tratado con Pertuzumab y de 2,5 % en el grupo tratado con placebo de acuerdo con el Instituto Nacional del Cáncer – Criterios de terminología común para eventos adversos (NCI - CTCAE) (versión 3). En general, 4 pacientes en el grupo tratado con Pertuzumab y 2 pacientes en el grupo tratado con placebo experimentaron anafilaxis. Observar atentamente a los pacientes durante 60 minutos luego de la primera infusión y durante 30 minutos luego de las infusiones posteriores de Pertuzumab. Si ocurriera una reacción considerable relacionada con la infusión, reducir o interrumpir la infusión y administrar terapias médicas adecuadas. Monitorear cuidadosamente a los pacientes hasta la desaparición

completa de los signos y síntomas. Considerar la interrupción permanente de los pacientes con reacciones graves a la infusión [véase *Dosificación y administración* (2.2)].

5.4 Prueba de HER2

La detección de la sobreexpresión de proteína HER2 es necesaria para seleccionar pacientes adecuados para la terapia con Pertuzumab debido a que estos son los únicos pacientes estudiados y para los cuales se mostró un beneficio [véase *Indicaciones y uso* (1) y *estudios clínicos* (14)]. En el ensayo aleatorizado, fueron necesarios pacientes con cáncer de mama para tener evidencia de sobreexpresión de HER2 definida como 3+ IHC por HERCEPTEST[®] de Dako o relación de amplificación FISH $\geq 2,0$ por kit de prueba *HER2 FISH PHARMDX™* de Dako. Existen pocos datos disponibles para pacientes cuyo cáncer de mama fue positivo según FISH, pero no demostraron sobreexpresión de proteína por IHC. La evaluación del estado de HER2 debe llevarse a cabo por laboratorios con aptitud demostrada en la tecnología específica utilizada. El desempeño de ensayos inadecuados, que incluye el uso de tejido preparado de forma inferior a la óptima, imposibilidad de utilizar reactivos especificados, desviación de las instrucciones del ensayo específico e imposibilidad de incluir los controles adecuados para la validación del ensayo, pueden provocar resultados poco fiables.

6 Reacciones adversas

Las siguientes reacciones adversas se discuten en más detalle en otras secciones de la etiqueta:

- Toxicidad embrio-fetal [véase *Advertencias y precauciones* (5.1)]
- Disfunción ventricular izquierda [véase *Advertencias y precauciones* (5.2)]
- Reacciones asociadas a la infusión, reacciones de hipersensibilidad/anafilaxis [véase *Advertencias y precauciones* (5.3)]

6.1 Experiencia en ensayos clínicos

Debido a que los ensayos clínicos se llevan a cabo en condiciones muy variadas, las tasas de reacción adversa observadas en los ensayos clínicos de un fármaco no pueden compararse directamente con las tasas de los ensayos clínicos de otro fármaco y pueden no reflejar las tasas observadas en la práctica clínica. En los ensayos clínicos, Pertuzumab se evaluó en más de 1400 pacientes con varias neoplasias malignas y el tratamiento con Pertuzumab se llevó a cabo predominantemente en combinación con otros agentes anti-neoplásicos.

Las reacciones adversas descritas en la Tabla 4 se identificaron en 804 pacientes con cáncer de mama metastásico HER2 positivo tratado en el ensayo aleatorizado. Los pacientes se aleatorizaron para recibir Pertuzumab en combinación con Trastuzumab y docetaxel o placebo en combinación con Trastuzumab y docetaxel. La mediana de duración del tratamiento de estudio fue 18,1 meses para los pacientes en el grupo tratado con Pertuzumab y 11,8 meses para los pacientes en el grupo tratado con placebo. No se permitió ningún ajuste de dosis para Pertuzumab o Trastuzumab. Las tasas de eventos adversos que provocan la interrupción permanente de toda la terapia del estudio fueron 6,1 % para pacientes en el grupo tratado con Pertuzumab y 5,3 % para pacientes en el grupo tratado con placebo. Los eventos adversos provocaron la interrupción del docetaxel solo en 23,6 % de los pacientes en el grupo tratado con Pertuzumab y 23,2 % de los pacientes en el grupo tratado con placebo. La Tabla 4 informa acerca de las reacciones adversas que ocurrieron en al menos el 10 % de los pacientes en el grupo tratado con Pertuzumab. Las reacciones adversas más comunes (> 30 %) observadas con Pertuzumab en combinación con Trastuzumab y docetaxel fueron diarrea, alopecia, neutropenia, náuseas, fatiga, erupción y neuropatía periférica.

Las reacciones adversas más comunes de NCI-CTCAE (versión 3) de Grado 3–4 (> 2 %) fueron neutropenia, neutropenia febril, leucopenia, diarrea, neuropatía periférica, anemia, astenia y fatiga. Se observó una mayor incidencia de neutropenia febril para los pacientes asiáticos en ambos grupos de tratamiento en comparación con pacientes de otras razas y de otras regiones geográficas. Entre los pacientes asiáticos, la incidencia de neutropenia febril fue superior en el grupo tratado con Pertuzumab (26 %) en comparación con el grupo tratado con placebo (12 %).

Tabla 4: Resumen de reacciones adversas ocurridas en el ≥ 10 % de los pacientes del grupo de tratamiento con Pertuzumab en el ensayo aleatorizado

Sistema corporal/reacciones adversas	Pertuzumab + Trastuzumab + docetaxel n=407		Placebo + Trastuzumab + docetaxel n=397	
	Tasa de frecuencia %		Tasa de frecuencia %	
	Todos los grados %	Grados 3-4 %	Todos los grados %	Grados 3-4 %
Trastornos y afecciones generales en el sitio de administración				
Fatiga	37,6	2,2	36,8	3,3
Astenia	26,0	2,5	30,2	1,5
Edema periférico	23,1	0,5	30,0	0,8
Inflamación de la mucosa	27,8	1,5	19,9	1,0
Pirexia	18,7	1,2	17,9	0,5
Trastornos del tejido subcutáneo y de la piel				
Alopecia	60,9	0,0	60,5	0,3
Erupción	33,7	0,7	24,2	0,8
Trastornos en las uñas	22,9	1,2	22,9	0,3
Prurito	14,0	0,0	10,1	0,0
Piel seca	10,6	0,0	4,3	0,0
Trastornos gastrointestinales				
Diarrea	66,8	7,9	46,3	5,0
Náuseas	42,3	1,2	41,6	0,5
Vómitos	24,1	1,5	23,9	1,5
Constipación	15,0	0,0	24,9	1,0
Estomatitis	18,9	0,5	15,4	0,3
Trastornos del sistema linfático o sanguíneo				
Neutropenia	52,8	48,9	49,6	45,8

Anemia	23,1	2,5	18,9	3,5
Leucopenia	18,2	12,3	20,4	14,6
Neutropenia febril*	13,8	13,0	7,6	7,3
Trastornos del sistema nervioso				
Neuropatía periférica	32,4	3,2	33,8	2,0
Dolor de cabeza	20,9	1,2	16,9	0,5
Disgeusia	18,4	0,0	15,6	0,0
Mareos	12,5	0,5	12,1	0,0
Trastornos del tejido conectivo y osteomuscular				
Mialgia	22,9	1,0	23,9	0,8
Artralgia	15,5	0,2	16,1	0,8
Infecciones e infestaciones				
Infección del tracto respiratorio superior	16,7	0,7	13,4	0,0
Nasofaringitis	11,8	0,0	12,8	0,3

Trastornos respiratorios, torácicos y del mediastino				
Disnea	14,0	1,0	15,6	2,0
Trastornos alimenticios y del metabolismo				
Reducción del apetito	29,2	1,7	26,4	1,5
Trastornos oculares				
Aumento de lagrimeo	14,0	0,0	13,9	0,0
Trastornos psiquiátricos				
Insomnio	13,3	0,0	13,4	0,0

* En esta tabla esto denota una reacción adversa que se reportó con relación a un resultado fatal

Las siguientes reacciones adversas clínicamente pertinentes se reportaron en el < 10 % de los pacientes en el grupo tratado con Pertuzumab:

Trastornos del tejido subcutáneo y de la piel: Paroniquia (7,1 % en el grupo tratado con Pertuzumab contra 3,5 % en el grupo tratado con placebo);

Trastornos respiratorios, torácicos y del mediastino: Efusión pleural (5,2 % en el grupo tratado con Pertuzumab contra 5,8 % en el grupo tratado con placebo); **Trastornos cardíacos:** Disfunción ventricular izquierda (4,4 % en el grupo tratado con Pertuzumab contra 8,3 % en el grupo tratado con placebo) que incluye la disfunción sistólica ventricular izquierda sintomática (CHF) (1,0 % en el grupo tratado con Pertuzumab contra 1,8 % en el grupo tratado con placebo); **Trastornos del sistema inmunitario:** Hipersensibilidad (10,1 % en el grupo tratado con Pertuzumab-contra 8,6 % en el grupo tratado con placebo).

Reacciones adversas reportadas en pacientes que reciben Pertuzumab y Trastuzumab tras la interrupción de Docetaxel

En el ensayo aleatorizado, las reacciones adversas se reportaron con menos frecuencia luego de la interrupción del tratamiento con docetaxel. Todas las reacciones adversas en el grupo tratado con Pertuzumab y Trastuzumab ocurrieron en el < 10 % de los pacientes con excepción de diarrea (19,1 %), infección del tracto respiratorio superior (12,8 %), erupción (11,7 %), dolor de cabeza (11,4 %) y fatiga (11,1 %).

6.2 Inmunogenicidad

Como con todas las proteínas terapéuticas, existe la posibilidad de una respuesta inmunitaria al Pertuzumab. Los pacientes del ensayo aleatorizado se analizaron en múltiples puntos de tiempo para detectar anticuerpos del Pertuzumab. Aproximadamente 2,8 % (11/386) de los pacientes en el grupo tratado con Pertuzumab y 6,2 % (23/372) de los pacientes en el grupo tratado placebo dio positivo para anticuerpos anti-Pertuzumab. De estos 34 pacientes, ninguno experimentó las reacciones anafilácticas/de hipersensibilidad que se relacionaron claramente con los anticuerpos anti-terapéuticos (ATA). La presencia de Pertuzumab en suero de los pacientes a los niveles esperados al momento del muestreo ATA puede interferir con la capacidad de este ensayo para detectar anticuerpos anti-Pertuzumab. Además, el ensayo puede consistir en detectar anticuerpos del Trastuzumab. Como resultado, los datos pueden no reflejar de forma precisa la verdadera incidencia del desarrollo de anticuerpos anti-Pertuzumab. Los datos de inmunogenicidad son altamente dependientes de la sensibilidad y especificidad de los métodos de prueba usados. De manera

adicional, la incidencia observada de un resultado positivo en un método de prueba puede estar influenciada por varios factores, que incluyen el manejo de la muestra, el tiempo de recolección de la muestra, interferencia del fármaco, medicación concomitante y la enfermedad subyacente. Por estas razones, la comparación de la incidencia de los anticuerpos del Pertuzumab con la incidencia de los anticuerpos de otros productos puede ser engañoso.

7 Interacciones con fármacos

No se observó ninguna interacción fármaco-fármaco entre Pertuzumab y Trastuzumab, o entre Pertuzumab y docetaxel.

8 Uso en poblaciones específicas

8.1 Embarazo

Embarazo Categoría D

Resumen de riesgos

No existen estudios adecuados y bien controlados de Pertuzumab en mujeres embarazadas. Según hallazgos en estudios con animales, Pertuzumab puede provocar un daño al feto al administrarse a una mujer embarazada. Es probable que los efectos de Pertuzumab estén presentes durante todos los trimestres del embarazo. Pertuzumab administrado a monos cynomolgus embarazados provocó oligohidramnios, desarrollo tardío de los riñones del feto y muertes embrio-fetales en exposiciones clínicamente pertinentes de 2,5 a 20 veces más que la dosis humana recomendada, según $C_{\text{máx}}$. Si se administra Pertuzumab durante el embarazo, o si una paciente se embaraza mientras recibe Pertuzumab, la paciente debe evaluar el potencial riesgo al feto. Si se administra Pertuzumab durante el embarazo o si una paciente se embaraza mientras recibe Pertuzumab, reportar la exposición inmediatamente a través de la línea de eventos adversos de Genentech 1-888-835-2555. Incentivar a las mujeres que pueden estar expuestas durante el embarazo a inscribirse en el Registro de embarazos MoTHER llamando a 1-800-690-6720 [véase *Información de asesoramiento al paciente (17)*].

Datos de los animales

Se llevaron a cabo estudios de toxicología reproductiva en monos cynomolgus. Los monos embarazados se trataron el día gestacional (GD) 19 con dosis de carga de 30 a 150 mg/kg de Pertuzumab, seguidas por dosis bisemanales de 10 a 100 mg/kg. Estos niveles de dosis provocaron exposiciones clínicamente pertinentes de 2,5 a 20 veces más que la dosis humana recomendada, según $C_{m\acute{a}x}$. La administración intravenosa de Pertuzumab a partir del GD19 hasta GD50 (período de organogénesis) fue embriotóxica, con aumentos dependientes de la dosis de muertes embrio-fetales entre el GD25 y GD70. Las incidencias de pérdidas embrio-fetales fueron 33, 50 y 85 % para madres tratadas con dosis bisemanales de Pertuzumab de 10, 30 y 100 mg/kg, respectivamente (2,5 a 20 veces más que la dosis humana recomendada, según $C_{m\acute{a}x}$). En la cesárea el GD100, en todos los grupos que recibieron dosis de Pertuzumab se identificó oligohidramnios, menores pesos relativos de pulmón y riñón y prueba microscópica de hipoplasia renal coherente con el desarrollo renal tardío. Se reportó exposición al Pertuzumab en crías de todos los grupos tratados, a niveles de 29 % a 40 % de niveles en suero maternal el GD100.

8.3 Lactancia

No se conoce si Pertuzumab se excreta en la leche humana, pero la IgG humana sí se excreta en la leche humana. Debido a que muchos fármacos se secretan en la leche humana y debido a la posibilidad de reacciones adversas graves en infantes lactantes de Pertuzumab, debe tomarse una decisión acerca de si interrumpir la lactancia o interrumpir el fármaco, tomando en cuenta la semivida de eliminación de Pertuzumab y la importancia del fármaco para la madre [*Véanse las Advertencias y precauciones (5.1), Farmacología clínica (12.3)*].

8.4 Uso pediátrico

La seguridad y efectividad del Pertuzumab no han sido establecidas en pacientes pediátricos.

8.5 Uso geriátrico

De 402 pacientes que recibieron Pertuzumab en el ensayo aleatorizado, 60 pacientes (15 %) tenían ≥ 65 años de edad y 5 pacientes (1 %) tenían ≥ 75 años de edad. No se observaron diferencias generales en la eficacia y seguridad del Pertuzumab entre estos pacientes y pacientes más jóvenes. Según un análisis de farmacocinética de población, no se observó ninguna diferencia significativa en la farmacocinética del Pertuzumab entre los pacientes < 65 años ($n=306$) y los pacientes ≥ 65 años ($n=175$).

8.6 Mujeres con capacidad reproductiva

El Pertuzumab puede provocar daño embrio-fetal al administrarse durante el embarazo. Orientar a los pacientes respecto de la prevención y planificación del embarazo. Aconsejar a las mujeres con capacidad reproductiva el uso de anticoncepción eficaz mientras reciben Pertuzumab y durante 6 meses luego de la última dosis de Pertuzumab. Si se administra Pertuzumab durante el embarazo o si una paciente se embaraza mientras recibe Pertuzumab, informar la exposición inmediatamente a través de la línea de eventos adversos de Genentech 1-888-835-2555. Incentivar a las mujeres que pueden estar expuestas durante el embarazo a inscribirse en el Registro de embarazos MoTHER llamando a 1-800-690-6720 [véase *Información de asesoramiento al paciente (17)*].

8.7 Insuficiencia renal

Los ajustes de dosis de Pertuzumab no son necesarios en pacientes con insuficiencia renal leve (depuración de creatinina [CLcr] 60 a 90 mL/min) o moderada (CLcr 30 a 60 mL/min). No puede recomendarse ningún ajuste de dosis a pacientes con insuficiencia renal grave (CLcr menor que 30 mL/min) debido a los datos limitados de farmacocinética disponibles [véase *Farmacología clínica (12.3)*].

8.8 Insuficiencia hepática

No se llevó a cabo ningún estudio clínico para evaluar el efecto de la insuficiencia hepática en la farmacocinética de Pertuzumab.

10 SOBREDOSIFICACIÓN

No se reportó ninguna sobredosis con Pertuzumab a la fecha.

11 Descripción

Pertuzumab es un anticuerpo monoclonal humanizado recombinante que se dirige al dominio de dimerización extracelular (Subdominio II) de la proteína del receptor del factor de crecimiento epidérmico humano 2 (HER2). El Pertuzumab se produce por tecnología de ADN recombinante en un cultivo de células de mamífero (ovario de hámster chino) que contiene el antibiótico, gentamicina. La gentamicina no es detectable en el producto final. El Pertuzumab tiene un peso molecular aproximado de 148 kDa. El Pertuzumab es un líquido incoloro a pardo pálido, transparente a apenas opalescente y estéril para infusión intravenosa. Cada vial de uso único contiene 420 mg de Pertuzumab a una concentración de 30 mg/mL en L-histidina acetato 20 mM (pH 6,0), sacarosa 120 mM y polisorbato 20 al 0,02 %.

12 Farmacología clínica

12.1 Mecanismo de acción

El Pertuzumab se dirige al dominio de dimerización extracelular (Subdominio II) de la proteína del receptor del factor de crecimiento epidérmico humano 2 (HER2) y, por ende, bloquea la heterodimerización dependiente del ligando HER2 con otros miembros de la familia de HER, que incluyen EGFR, HER3 y HER4. Como resultado, el Pertuzumab inhibe la señalización intracelular iniciada por el ligando mediante dos vías de señalización principales, proteína activada por mitógenos (MAP) cinasa y fosfoinositida 3-cinasa (PI3K). La inhibición de estas vías de señalización puede provocar la detención del crecimiento celular y la apoptosis, respectivamente. Asimismo, el Pertuzumab media la citotoxicidad mediada por células dependientes de anticuerpos (ADCC). Mientras que el Pertuzumab solo inhibió la proliferación de células tumorales humanas, la combinación de Pertuzumab y Trastuzumab aumentó de forma considerable la actividad antitumoral en modelos de xenoinjerto que sobreexpresan HER2.

12.2 Farmacocinética

El Pertuzumab demostró una farmacocinética lineal en un intervalo de dosis de 2–25 mg/kg. Según un análisis de la PK de población que incluyó 481 pacientes, la mediana de depuración (CL) de Pertuzumab fue 0,24 L/día y la mediana de semivida fue 18 días. Con una dosis inicial de 840 mg seguida por una dosis de mantenimiento de 420 mg cada tres semanas a partir de ese momento, se logró la concentración estable de Pertuzumab luego de la primera dosis de mantenimiento. El análisis de la PK de la población no sugirió ninguna diferencia de PK según edad, sexo y raza (japoneses en comparación con no japoneses). El nivel de albúmina en suero basal y el peso corporal magro como covariantes solo tuvo una influencia menor en los parámetros de la PK. Por lo tanto, no es necesario ningún ajuste de dosis según el peso corporal o el nivel de albúmina basal. No se observaron interacciones fármaco-fármaco entre Pertuzumab y Trastuzumab, o entre Pertuzumab y docetaxel en un subestudio de 37 pacientes en el ensayo aleatorizado. No se llevó a cabo ningún ensayo de insuficiencia renal dedicado para el Pertuzumab. Según los resultados del análisis de farmacocinética de la población, la exposición a Pertuzumab en pacientes con insuficiencia renal leve (CLcr 60 a 90 mL/min, n=200) y moderada (CLcr 30 a 60 mL/min, n=71) fueron similares a los de pacientes con función renal normal (CLcr mayor que 90 mL/min, n=200). No se observó relación alguna entre CLcr y exposición a Pertuzumab durante el intervalo de CLcr observado (27 a 244 mL/min).

12.3 Electrofisiología cardíaca

Se evaluó el efecto del Pertuzumab con una dosis inicial de 840 mg seguida por una dosis de mantenimiento de 420 mg cada tres semanas en un intervalo QTc en un subgrupo de 20 pacientes con cáncer de mama HER2 positivo en el ensayo aleatorizado. No se detectaron grandes cambios en el intervalo QT promedio (es decir, mayor que 20 ms) de placebo en el ensayo según el método de corrección de Fridericia. No puede excluirse un pequeño aumento del intervalo QTc promedio (es decir, menos que 10 ms) debido a las limitaciones del diseño del ensayo.

13 TOXICOLOGÍA NO CLÍNICA

13.1 Carcinogénesis, mutagénesis, problemas de fertilidad

No se han realizado estudios a largo plazo en animales para evaluar el potencial

carcinógeno del Pertuzumab. No se han realizado estudios en animales para evaluar el potencial mutagénico del Pertuzumab. No se llevó a cabo ningún estudio de fertilidad específico para evaluar el efecto del Pertuzumab. No se observaron efectos adversos en los órganos reproductores masculino y femenino en estudios de toxicidad de dosis repetida de hasta 6 meses de duración en monos cynomolgus.

14 Estudios clínicos

14.1 Cáncer de mama metastásico

El ensayo aleatorizado fue un ensayo controlado por placebo, doble ciego, multicéntrico de 808 pacientes con cáncer de mama metastásico HER2 positivo. Fue necesario que las de tumores de mama mostraran sobreexpresión a HER2 definida como 3+ IHC o relación de amplificación FISH $\geq 2,0$ determinadas en un laboratorio central. Los pacientes se aleatorizaron 1:1 para recibir placebo más Trastuzumab y docetaxel o Pertuzumab más Trastuzumab y docetaxel. La aleatorización se estratificó por tratamiento previo (quimioterapia o terapia anti-HER2 adyuvante/neoadyuvante anterior o no anterior) y región geográfica (Europa, América del Norte, América del Sur y Asia). Fue necesario que los pacientes con terapia adyuvante y neoadyuvante anterior tuvieran un intervalo sin enfermedad mayor que 12 meses antes de inscribirse en el ensayo. Se administró Pertuzumab por vía intravenosa a una dosis inicial de 840 mg, seguida por 420 mg cada 3 semanas a partir de entonces. Se administró Trastuzumab por vía intravenosa a una dosis inicial de 8 mg/kg, seguida por 6 mg/kg cada 3 semanas a partir de entonces. Los pacientes se trataron con Pertuzumab y Trastuzumab hasta la evolución de la enfermedad, el retiro del consentimiento o toxicidad inaceptable. Se administró docetaxel a una dosis inicial de 75 mg/m² por infusión intravenosa cada 3 semanas durante al menos 6 ciclos. La dosis de docetaxel podía aumentarse hasta 100 mg/m² a criterio del investigador si la dosis inicial era bien tolerada.

Al momento del análisis primario, la cantidad promedio de ciclos de tratamiento de estudio administrados fue 16,2 en el grupo tratado con placebo y 19,9 en el grupo tratado con Pertuzumab.

El criterio de valoración principal del ensayo aleatorizado fue la supervivencia sin evolución (PFS) tal como lo evaluó un centro de revisión independiente (IRF). PFS se definió como el momento desde la fecha de aleatorización a la fecha de evolución de la enfermedad o muerte (por cualquier causa) si la muerte ocurrió no transcurridas 18 semanas desde la última evaluación tumoral. Otros puntos finales incluyeron supervivencia global (OS), PFS (evaluado por el investigador), tasa de respuesta objetiva (ORR) y duración de la respuesta.

Las características iniciales y demográficas de los pacientes estaban equilibradas entre los grupos de tratamiento. La edad promedio fue 54 (intervalo de 22 a 89 años), 59 % de raza blanca, 32 % de raza asiática y 4 % de raza negra. Todas eran mujeres con excepción de 2 pacientes. El diecisiete por ciento de los pacientes se controlaron en América del Norte, 14 % en América del Sur, 38 % en Europa y 31 % en Asia. Las características de pronóstico tumorales, que incluyen el estado del receptor hormonal (positivo 48 %, negativo 50 %), presencia de enfermedad visceral (78 %) y enfermedad no visceral solamente (22 %) fueron similares en los grupos de estudio. Aproximadamente la mitad de los pacientes recibieron quimioterapia o terapia anti-HER2 adyuvante o neoadyuvante anterior (placebo 47 %, Pertuzumab 46 %). De los pacientes con tumores con receptor hormonal positivo, 45 % recibieron terapia hormonal adyuvante anterior y 11 % recibieron terapia hormonal para enfermedad metastásica. El once por ciento de los pacientes recibieron Trastuzumab adyuvante o neoadyuvante anterior.

El ensayo aleatorizado demostró una mejor estadísticamente considerable en la PFS evaluada por IRF en el grupo tratado con Pertuzumab en comparación con el grupo tratado con placebo [relación de riesgo (HR) = 0,62 (95 % de CI: 0,51, 0,75), $p < 0,0001$] y un aumento de la PFS de 6,1 meses (PFS promedio de 18,5 meses en el grupo tratado con Pertuzumab en comparación con 12,4 meses en el grupo tratado con placebo) (véase la Figura 8). Los resultados de la PFS evaluada por el investigador fueron comparables a los observados para la PFS evaluada por IRF. Se observaron resultados consistentes en todos los diversos subgrupos de pacientes que incluyen la edad (< 65 o ≥ 65 años), raza, región geográfica, quimioterapia o terapia anti-HER2 adyuvante o neoadyuvante anterior (sí o no), y Trastuzumab adyuvante/neoadyuvante anterior (sí o no). En el subgrupo de pacientes con enfermedad con receptor hormonal negativo ($n=408$), la relación de riesgo fue 0,55 (95 % de CI: 0,42, 0,72). En el subgrupo de pacientes con

enfermedad con receptor hormonal positivo (n=388), la relación de riesgo fue 0,72 (95 % de CI: 0,55, 0,95). En el subgrupo de pacientes con enfermedad limitada a metástasis no visceral (n=178), la relación de riesgo fue 0,96 (95 % de CI: 0,61, 1,52).

Al momento del análisis de la PFS, 165 pacientes habían muerto. Ocurrieron más muertes en el grupo tratado con placebo (23,6 %) en comparación con el grupo tratado con Pertuzumab (17,2 %). En un análisis de la OS interino, los resultados no maduraron y no alcanzaron el límite de detención previamente especificado para la importancia estadística. Véanse la Tabla 5 y la Figura 10.

Tabla 5: Resumen de eficacia del ensayo aleatorizado

Parámetro	Pertuzumab + Trastuzumab + docetaxel n=402	Placebo + Trastuzumab + docetaxel n=406	HR (95 % de CI)	Valor p
Supervivencia sin evolución (revisión independiente) Cantidad de pacientes con un evento Mediana de meses	191 (47,5 %) 18,5	242 (59,6 %) 12,4	0,62 (0,51, 0,75)	< 0,0001
Supervivencia global (análisis interino) Cantidad de pacientes con un evento	69 (17,2 %)	96 (23,6 %)	0,64 (0,47, 0,88)	0,0053*

Tasa de respuesta objetiva (ORR)	343	336		
Cantidad de pacientes analizados	275 (80,2 %)	233 (69,3 %)		
	19 (5,5 %)	14 (4,2 %)		
Respuesta objetiva (CR + PR)	256 (74,6 %)	219 (65,2 %)		
Respuesta completa (CR)				
Respuesta parcial (PR)				
Mediana de duración de respuesta (meses)	20,2	12,5		

* El HR y el valor p para el análisis interino para la Supervivencia Global no cumplió con el límite de detención pre-definido ($HR \leq 0,603$, $p \leq 0,0012$).

16 Suministro/almacenamiento y manejo

16.1 Suministro

Se proporciona el Pertuzumab como una solución sin conservante que contiene un vial de uso único de 420 mg/14 mL (30 mg/mL). NDC 50242-145-01. Almacenar los viales en un refrigerador a 2 °C a 8 °C (36 °F a 46 °F) hasta el momento de uso. Mantener el vial en el envase exterior para protegerlo de la luz.

NO CONGELAR. NO AGITAR.

17 Información de asesoramiento para el paciente

Advertir a las mujeres embarazadas y mujeres con capacidad reproductiva que la exposición a Pertuzumab puede provocar un daño al feto, que incluye la muerte embrio-fetal o defectos congénitos [véase Advertencias y precauciones (5.1) y Uso en poblaciones específicas (8.1)]

Aconsejar a las mujeres con capacidad reproductiva el uso de anticoncepción eficaz mientras reciben Pertuzumab y durante 6 meses luego de la última dosis de Pertuzumab [*véase Advertencias y precauciones (5.1) y Uso en poblaciones específicas (8.6)*]

Aconsejar a las mujeres lactantes tratadas con Pertuzumab interrumpir la lactancia o interrumpir Pertuzumab, tomando en cuenta la importancia del fármaco para la madre [*véase Uso en poblaciones específicas (8.3)*].

Incentivar a las mujeres que están expuestas a Pertuzumab durante el embarazo a inscribirse en el Registro de embarazos MoTHER llamando al 1-800-690-6720 [*véase Advertencias y precauciones (5.1) y Uso en poblaciones específicas (8.1)*]

Por lo tanto, los datos de seguridad y eficacia integrales de fase III para el Pertuzumab como en el Ejemplo 3 proporcionan el artículo de fabricación en este ejemplo. Este artículo de fabricación puede usarse en un método para asegurar el uso seguro y eficaz de Pertuzumab para tratar pacientes.

EJEMPLO 5

Terapia contra el cáncer de mama de etapa temprana con Pertuzumab

Las antraciclinas (generalmente usadas en combinación con 5-FU y ciclofosfamida) tienen un rol central en el manejo del cáncer de mama. Romond et ál. *NEJM* 353(16): 1673-1684 (2005), y Poole et ál. *NEJM* 355 (18): 1851-1852 (2006).

Los taxanos son también integrales en regímenes estándar para el tratamiento del cáncer de mama, usados en combinación con antraciclinas en un régimen denominado TAC (Martin et ál. *NEJM* 352 (22): 2302-2313 (2005)) o de manera secuencial con antraciclinas en un régimen denominado AC->T (Romond et ál., *supra*; Joensuu et ál. *NEJM* 354 (8): 809-820 (2006)).

El carboplatino es un agente quimioterapéutico activo y bien tolerado y existen estudios de cáncer de mama que muestran una clara eficacia en combinación con

un taxano y Trastuzumab en un régimen denominado TCH (Slamon et ál. *BCIRG 006*. SABS (2007); Robert et ál. *J. Clin. Oncol.* 24: 2786-2792 (2006)). Sin embargo, en el cáncer de mama metastásico, existen datos negativos (Forbes et ál. *BCIRG 007 Proc. Am. Soc. Clin. Oncol.* Resumen N.º LBA516 (2006)).

Un estudio neoadyuvante anterior con Pertuzumab (NeoSphere) lo evaluó en combinación con Docetaxel y Trastuzumab (Gianni et ál. *Cancer Research* 70 (24) (Suplemento 2) (diciembre de 2010)), pero no en combinación con quimioterapia basada en antraciclina o basada en carboplatino.

En este ejemplo se evaluaron los siguientes regímenes de quimioterapia:

FEC	Terapia contra el cáncer de mama que consiste en 5- <u>f</u> luorouracilo, <u>e</u> pirrubicina y <u>c</u> iclofosfamida.
FEC ->T	Quimioterapia secuencia, que consiste en períodos de quimioterapia FEC seguidos por períodos de Docetaxel.
TCH	Combinación de régimen de quimioterapia para el cáncer de mama HER2 positivo que comprende taxano (Docetaxel), Carboplatino y Trastuzumab (HERCEPTIN®)

Los grupos de tratamiento en este estudio fueron los siguientes:

Grupo A

Períodos de 5-Fluorouracilo, Epirrubicina y Ciclofosfamida (FEC) seguidos por períodos de Docetaxel (T) (FEC ->T) con Trastuzumab y Pertuzumab administrados desde el inicio del régimen de quimioterapia (es decir, simultáneamente con la antraciclina)

5-Fluorouracilo (500 mg/m²), epirrubicina (100 mg/m²) seguidos por ciclofosfamida (600 mg/m²) durante tres ciclos, seguida por Docetaxel durante tres ciclos con Trastuzumab (8 mg/kg el día 1 del primer tratamiento con epirrubicina y 6 mg/kg cada 3 semanas a partir de ese momento) y Pertuzumab (840 mg el día 1 del primer tratamiento con FEC con 420 mg cada 3 semanas a partir de ese momento). La dosis inicial de Docetaxel es 75 mg/m² durante el ciclo 4 (primer ciclo de Docetaxel) luego 100 mg/m² durante los ciclos 5-6, si no hay toxicidad limitante de la dosis. Todos los fármacos se administrarán por vía IV.

O

Grupo B

FEC ->T con Trastuzumab y Pertuzumab administrados desde el inicio del tratamiento con taxano (es decir luego de la antraciclina)

5-Fluorouracilo (500 mg/m^2), epirrubicina (100 mg/m^2) seguidos por ciclofosfamida (600 mg/m^2) durante tres ciclos, seguida por Docetaxel durante tres ciclos con Trastuzumab (8 mg/kg el día 1 del primer tratamiento con Docetaxel y 6 mg/kg cada 3 semanas a partir de ese momento) y Pertuzumab (840 mg el día 1 del primer día de Docetaxel con 420 mg cada 3 semanas a partir de ese momento). La dosis inicial de Docetaxel es 75 mg/m^2 durante el ciclo 4 (primer ciclo de Docetaxel) luego 100 mg/m^2 durante los ciclos 5-6, si no hay toxicidad limitante de la dosis. Todos los fármacos se administrarán por vía IV.

O

Grupo C

Taxano (Docetaxel), Carboplatino y Trastuzumab (TCH) con Pertuzumab, con ambos anticuerpos administrados a partir del inicio de la quimioterapia.

Carboplatino (AUC6 usando la Fórmula de Calvert) seguido por Docetaxel el día 1 con Trastuzumab (8 mg/kg el día 1 del primer tratamiento con Carboplatino y Docetaxel y 6 mg/kg cada 3 semanas a partir de ese momento) y Pertuzumab (840 mg el día 1 con 420 mg cada 3 semanas a partir de ese momento) durante seis ciclos. La dosis de Docetaxel es 75 mg/m^2 para todos los ciclos. Todos los fármacos se administrarán por vía IV.

Todos los pacientes recibirán Trastuzumab cada tres semanas durante un total de un año desde el inicio del tratamiento (desde el ciclo 1-17 para los pacientes de los Grupos A y C y el ciclo 4-20 para los pacientes del Grupo B) independientemente de si recibieron quimioterapia adicional o no.

Objetivo principal

El principal objetivo fue evaluar cuando todos los pacientes recibieron seis ciclos de tratamiento neoadyuvante, se sometieron a cirugía y se les tomó todas las muestras necesarias o se retiraron del estudio, lo que haya sucedido antes.

Objetivos secundarios

Realizar una evaluación preliminar de la actividad asociada con cada régimen según lo indica la tasa de respuesta patológica completa.

Evaluar los perfiles de seguridad de cada régimen de tratamiento, que incluye el tratamiento preoperatorio (neoadyuvante) y postoperatorio (adyuvante).

Investigar la supervivencia global, el tiempo hasta la respuesta clínica, tiempo hasta la respuesta, supervivencia sin enfermedad y supervivencia sin evolución para cada grupo de tratamiento.

Investigar los biomarcadores que pueden estar relacionados con criterios de valoración de eficacia primarios y secundarios de acuerdo con cada grupo de tratamiento.

Investigar la tasa de cirugía conservadora de la mama para todos los pacientes con tumores T2-3 para los cuales se planificó una mastectomía al momento del diagnóstico.

Se realizará una evaluación global del riesgo y beneficio de cada régimen.

Resumen del diseño del estudio

Este fue un ensayo Fase II abierto, aleatorizado, multicéntrico para evaluar la tolerabilidad y actividad relacionada con el Trastuzumab y el Pertuzumab al usarse además de los regímenes de quimioterapia basados en antraciclina o basados en carboplatino como terapia neoadyuvante en pacientes con cáncer de mama HER2 positivo de etapa temprana y de >2 cm de diámetro o avanzado a nivel local o inflamatorio (véase la Figura 11).

Se administraron seis ciclos de quimioterapia activa. Sin embargo, si se consideró que los pacientes necesitaban más terapia luego de la cirugía, se sugirió que a los pacientes que recibieron FEC->T se les administrara CMF (ciclofosfamida, metotrexato y 5-fluorouracilo) y que a los pacientes que recibieron TCH, pero que se considera necesitan más quimioterapia, recibieran FEC (5-fluorouracilo, epirubicina y ciclofosfamida).

Luego de completar la cirugía (y tras completar la quimioterapia postoperatoria en caso de ser necesario), los pacientes recibieron radioterapia según la norma clínica local y los pacientes cuyos tumores eran receptor de estrógeno positivo recibieron manipulación de hormonas según la norma clínica local.

En resumen, todos los pacientes recibieron al menos 6 ciclos de quimioterapia activa y los dos anticuerpos, Pertuzumab y Trastuzumab más cirugía y radioterapia (según la norma local) más la manipulación de hormonas indicada (según la norma local) y continuaron recibiendo Trastuzumab por un año en total.

Los pacientes cuyo tratamiento de estudio neoadyuvante se interrumpió antes de la cirugía se trataron según la práctica local. Aproximadamente 28 días luego de la última dosis de medicación del estudio, se les pidió a los pacientes que realizaran una evaluación de seguridad final (denominada Visita final).

Población de estudio

Visión general

Pacientes mujeres, de 18 años de edad o más, con cáncer de mama HER2 positivo de etapa temprana cuyos tumores primarios eran de > 2 cm sin metástasis.

Criterios de inclusión

1. Pacientes mujeres con cáncer de mama invasivo, avanzado a nivel local, inflamatorio o de etapa temprana, unilateral y confirmado histológicamente. La evaluación inicial del cáncer de mama debe llevarse a cabo por un médico con

experiencia en cirugía de cáncer de mama. Los pacientes con cáncer de mama inflamatorio deben poder tener acceso a una biopsia con aguja gruesa.

2. Tumor primario > 2 cm de diámetro.
3. Cáncer de mama HER2 positivo confirmado por un laboratorio central. Los tumores deben ser HER2 3+ por IHC o FISH/CISH + (FISH/CISH positivo obligatorio para tumores HER2 2+).
4. Disponibilidad del tejido FFPE (se aceptará el método de formalina tamponada de fijación) para la confirmación central de elegibilidad de HER2 (el tejido tumoral FFPE se usará posteriormente para evaluar el estado de los biomarcadores).
5. Pacientes mujeres, edad ≥ 18 años.
6. LVEF inicial ≥ 55 % (medida por ecocardiografía o MUGA).
7. Estado de desempeño del ECOG ≤ 1 .
8. Al menos 4 semanas desde la cirugía principal no relacionada, con total recuperación.

Medicación y tratamiento concomitante

Terapias permitidas

Los tratamientos concomitantes son cualquier medicación prescrita, preparaciones de venta libre, remedios herbarios o radioterapia usados por un paciente en el intervalo que comienza 7 días antes de que el paciente se inscriba en el estudio y continúa durante el estudio.

Los siguientes tratamientos están permitidos durante el estudio:

1. Deben usarse métodos aceptables de anticoncepción cuando la paciente

mujer o la pareja hombre no está esterilizado quirúrgicamente o no se ajusta a la definición de estudio de posmenopáusico (≥ 12 meses de amenorrea).

2. Antagonista H_1 y H_2 (por ej., difenhidramina, cimetidina)
3. Analgésicos (por ej., paracetamol/acetaminofén, meperidina, opioides)
4. Uso a corto plazo de corticosteroides para tratar o evitar reacciones a la infusión o alérgicas
5. Antieméticos (antagonistas de serotonina profilácticos aprobados, benzodiazepinas, ondansetron, etc.)
6. Medicación para tratar diarrea (por ej., loperamida)
7. Factores estimuladores de colonias (por ej., G-CSF)
8. Antagonista del receptor de estrógeno (por ej., tamoxifeno) o inhibidores de aromatasa (por ej., anastrozol, exemestano) tras completar la quimioterapia postoperatoria según la práctica local.

Terapias excluidas

Las siguientes terapias se excluyen durante el período de tratamiento del estudio:

9. Terapias anticancerosas distintas que las administradas en este estudio, que incluyen quimioterapia citotóxica, radioterapia, (excepto por la radioterapia adyuvante para el cáncer de mama tras completar la quimioterapia o quimioterapia adyuvante adicional inmediatamente luego de la cirugía, si se considera necesario) inmunoterapia y terapia anticancerosa biológica.
10. Cualquier terapia dirigida.
11. Tratamiento con esteroides excepto por terapia de remplazo de la hormona de la tiroides y corticosteroides a corto plazo, para tratar o evitar reacciones a la infusión o alérgicas.

12. Dosis altas de corticosteroides sistémicos. Se considera dosis alta > 20 mg de dexametasona por día (o equivalente) durante > 7 días consecutivos.

13. Todo agente de investigación, excepto por los usados en este estudio.

14. Inicio de remedios herbarios. Se permiten los remedios herbarios iniciados antes del ingreso al estudio y que continúan durante el estudio y deben reportarse en el eCRF adecuado.

15. Cualesquiera métodos hormonales implantados o inyectados de anticoncepción.

RESULTADOS

Las características iniciales de los pacientes con cáncer de mama HER2 positivo de etapa temprana se proporcionan en la Tabla 6 a continuación.

Tabla 6: Características iniciales de la población de seguridad

	FEC+H+P x3 → T+H+P x3 n = 72	FEC x3 → T+H+P x3 n = 75	TCH+P x6 n = 76
Mediana de edad, años (intervalo)	49,0 (27-77)	49,0 (24-75)	50,0 (30-81)
ECOG PS 0, n (%) 1, n (%)	65 (91,5) 6 (8,5)	66 (88,0) 9 (12,0)	67 (88,2) 9 (11,8)
ER y/o PR positivo, n (%) ER y PR negativo, n (%)	39 (53,4) 34 (46,6)	35 (46,7) 40 (53,3)	40 (51,9) 37 (48,1)
Tipo de enfermedad, n (%) Operable Avanzado a nivel local Inflamatorio	53 (72,6) 15 (20,5) 5 (6,8)	54 (72,0) 17 (22,7) 4 (5,3)	49 (63,6) 24 (31,2) 4 (5,2)
HER2 IHC 0 y 1+, n (%) 2+, n (%) 3+, n (%)	1 (1,4) 5 (6,8) 67 (91,8)	- 1 (1,3) 74 (98,7)	- 2 (2,6) 75 (97,4)

HER2 FISH				
positivo, n (%)	69 (94,5)	69 (92,0)	73 (94,8)	
FISH negativo, n (%)	-	1 (1,3)	2 (2,6)	
Desconocido, n (%)	4 (5,5)	5 (6,7)	2 (2,6)	

CBE, examen clínico de mama; ECOG PS, estado de desempeño del Grupo oncológico cooperativo del este; ER, receptor de estrógeno; FEC, 5-fluorouracilo, epirrubicina, ciclofosfamida; FISH, hibridación fluorescente *in situ*; H, Trastuzumab; IHC, inmunohistoquímica; P, Pertuzumab; PR, receptor de progesterona; T, Docetaxel; TCH, Docetaxel/Carboplatino/Trastuzumab

Los datos de seguridad se muestran en la Figura 12 y en las Tablas 7 y 8 a continuación.

Tabla 7: Eventos cardíacos globales

	FEC+H+P x3 → T+H+P x3 n = 72	FEC x3 → T+H+P x3 n = 75	TCH+P x6 n = 76
LVSD sintomática (grado ≥3), n (%)	-	2 (2,7)	1 (1,3)
LVSD (todos los grados), n (%)	5 (6,9)	3 (4,0)	5 (6,6)
Disminución de LVEF ≥10 % puntos desde el inicio a <50 %, n (%)	5 (6,9)	5 (6,7)	5 (6,6)

FEC, 5-fluorouracilo, epirrubicina, ciclofosfamida; H, Trastuzumab; LVEF, fracción de eyección del ventrículo izquierdo; LVSD, disfunción sistólica ventricular izquierda; P, Pertuzumab; T, Docetaxel; TCH,

Docetaxel/Carboplatino/Trastuzumab

Tabla 8: Los diez eventos adversos más comunes durante el tratamiento neoadyuvante grado ≥ 3

Evento adverso, n (%)	FEC+H+P → T+H+P x3 n = 72	FEC T+H+P x3 → x3 n = 75	TCH+P x6 n = 76
Neutropenia	34 (47,2)	32 (42,7)	35 (46,1)
Neutropenia febril	13 (18,1)	7 (9,3)	13 (17,1)
Leucopenia	14 (19,4)	9 (12,0)	9 (11,8)
Diarrea	3 (4,2)	4 (5,3)	9 (11,8)
Anemia	1 (1,4)	2 (2,7)	13 (17,1)
Trombocitopenia	–	–	9 (11,8)
Vómitos	–	2 (2,7)	4 (5,3)
Fatiga	–	–	3 (3,9)
Inc. de la alanina aminotransferasa	–	–	3 (3,9)
Hipersensibilidad al fármaco	2 (2,8)	–	2 (2,6)

FEC, 5-fluorouracilo, epirrubicina, ciclofosfamida; H, Trastuzumab; P, Pertuzumab; T, Docetaxel; TCH, Docetaxel/Carboplatino/Trastuzumab

Se proporcionan los datos de eficacia en las Figuras 13 y 14 así como en las Tablas 9 y 10 a continuación.

Tabla 9: Tasa de respuesta clínica durante el tratamiento neoadyuvante

	FEC+H+P x3 → T+H+P x3 n = 73	FEC x3 → T+H+P x3 n = 75	TCH+P x6 n = 77
Tasa de respuesta objetiva, n (%)	67 (91,8)	71 (94,7)	69 (89,6)
Tasa de respuesta completa	37 (50,7)	21 (28,0)	31 (40,3)
Tasa de respuesta parcial	30 (41,1)	50 (66,7)	38 (49,4)
Enfermedad estable, n (%)	3 (4,1)	1 (1,3)	5 (6,5)
Enfermedad progresiva, n (%)	-	1 (1,3)	-
Sin evaluación, n (%)	3 (4,1)	2 (2,7)	3 (3,9)

FEC, 5-fluorouracilo, epirubicina, ciclofosfamida; H, Trastuzumab; P, Pertuzumab; T, Docetaxel; TCH, Docetaxel/Carboplatino/Trastuzumab

Tabla 10: Cirugía conservadora de la mama en pacientes para los cuales se planificó una mastectomía

	FEC+H+P x3 → T+H+P x3 n = 46	FEC x3 → T+H+P x3 n = 36	TCH+P x6 n = 37
Logrado, n (%) (95 % de CI)	10 (21,7) (10,9-36,4)	6 (16,7) (6,4-32,8)	10 (27,0) (13,8-44,1)
No logrado, n (%)	36 (78,3)	30 (83,3)	27 (73,0)

CI, intervalo de confianza; FEC, 5-fluorouracilo, epirubicina, ciclofosfamida; H,

Trastuzumab; P, Pertuzumab; T, Docetaxel; TCH, Docetaxel/Carboplatino/Trastuzumab

CONCLUSIONES

- Los resultados de este estudio indican una baja incidencia de LVSD sintomática y asintomática en todos los grupos
 - La administración concurrente de Pertuzumab más Trastuzumab con epirrubicina provocó una tolerabilidad cardíaca similar en comparación con la administración secuencial o el régimen sin antraciclina
- Neutropenia, neutropenia febril, leucopenia y diarrea fueron los eventos adversos más reportados (grado ≥ 3) en todos los grupos
- Independientemente de la quimioterapia elegida, la combinación de Pertuzumab con Trastuzumab en el entorno neoadyuvante provocó altas tasas de respuesta completa patológica (pCR) (57 a 66 %)
- TRYPHAENA apoya el uso de Pertuzumab y Trastuzumab más quimioterapia basada en antraciclina o basada en carboplatino en los entornos adyuvante y neoadyuvante del cáncer de mama de etapa temprana.

EJEMPLO 6

Coadministración de Pertuzumab y Trastuzumab

En los ensayos clínicos de fase III anteriores se administró Pertuzumab por infusión intravenosa (IV) en bolsas IV de solución salina a pacientes con cáncer de mama metastásico HER2 positivo seguido por Trastuzumab y el agente quimioterapéutico Docetaxel usando también infusiones IV de solución salina. El proceso de infusión IV de Pertuzumab y Trastuzumab tarda aproximadamente de 60 a 90 minutos cada uno con un período de observación del paciente de 30 a 60 minutos luego de cada fármaco. Debido a este régimen de tratamiento por

paciente, una visita puede tardar hasta 7,5 horas en total. Debido a que los costos médicos de ambos fármacos y los servicios de administración de los fármacos fueron sometidos a examen recientemente, se hizo énfasis en las prácticas comerciales para acortar el tiempo y aumentar la utilización de recursos médicos en los entornos clínicos y hospitalarios. Se espera una mayor eficacia en el cuidado del paciente, cumplimiento y tratamiento al acortar el tiempo del paciente en la clínica para cada ciclo de tratamiento.

Como parte de los ensayos clínicos de Pertuzumab de fase III, se administraron Pertuzumab y Trastuzumab por infusión intravenosa (IV) a pacientes de forma secuencial, es decir, un fármaco después del otro. Mientras que Pertuzumab se administra como dosis plana (420 mg para mantenimiento, 840 mg para carga), Trastuzumab se administra según el peso (6 mg/kg para las dosis de mantenimiento). Para aumentar la conveniencia y minimizar el tiempo en la clínica de los pacientes, se evaluó la posibilidad de coadministrar Pertuzumab con Trastuzumab en una única bolsa de infusión IV de 250 mL de poliolefina (PO) o cloruro de polivinilo (PVC) con solución salina al 0,9 %. Se demostró que los anticuerpos monoclonales individuales eran estables en bolsas de infusión (PO y/o PVC) durante 24 horas a 5 °C y 30 °C. En este estudio, se evaluó la compatibilidad y estabilidad de Pertuzumab (420 mg y 840 mg) mezclado ya sea con 420 mg de Trastuzumab (dosis de 6 mg/kg para un paciente de 70 kg) o 720 mg (6 mg/kg para un paciente de 120 kg) en bolsas IV durante hasta 24 horas a 5 °C o 30 °C. Los controles (es decir, Pertuzumab solo en una bolsa IV, Trastuzumab solo en una bolsa IV) y las muestras de mezcla de anticuerpo monoclonal (mAb) se evaluaron usando los métodos analíticos existentes de Pertuzumab y Trastuzumab, que incluyen color, apariencia y claridad (CAC), concentración y turbidez por espectroscopia ultravioleta-visible, análisis de partículas por HIAC-Royco, cromatografía de exclusión por tamaño (SEC) y cromatografía de intercambio de iones (IEC). Adicionalmente, se utilizó electroforesis capilar en zona (CZE), isoelectroenfoque capilar de imagen (iCIEF) y potencia (el ensayo anti-proliferación de Pertuzumab solo) para medir las mezclas que contenían Pertuzumab:Trastuzumab en una relación 1:1 y sus controles respectivos (420 mg de Pertuzumab solo y 420 mg de Trastuzumab solo) solo como un caso representativo.

Los resultados no mostraron diferencias observables mediante los ensayos

anteriores en las mezclas de Pertuzumab/Trastuzumab entre el control del punto cero (T0) y la mezcla almacenada hasta 24 horas a 5 °C o 30 °C. Los ensayos fisicoquímicos mencionados anteriormente pudieron detectar ambas moléculas y las variantes menores en la mezcla de fármacos, aunque se vieron algunas superposiciones de especies de anticuerpos monoclonales en los cromatogramas. Además, la mezcla de fármacos analizada mediante el ensayo de inhibición de proliferación celular específico para Pertuzumab demostró tener una potencia comparable antes y después del almacenamiento. Los resultados de este estudio demostraron que las mezclas de Pertuzumab y Trastuzumab son física y químicamente estables en una bolsa de infusión IV por hasta 24 horas a 5 °C o 30 °C y pueden usarse para la administración clínica de ser necesario.

Dosis I: 840 mg de mezcla de Pertuzumab/Trastuzumab (420 mg de Pertuzumab y 420 mg de Trastuzumab)

Preparación de muestras: Todos los procedimientos se realizaron de manera aséptica bajo una campana de flujo laminar. Se prepararon muestras de bolsas de infusión IV de PO con tres tipos de combinaciones de fármacos para este estudio: 1) mezcla de 420 mg de Pertuzumab/420 mg de Trastuzumab, 2) 420 mg de Pertuzumab solo y 3) 420 mg de Trastuzumab solo. Las muestras de Pertuzumab y Trastuzumab solos sirvieron como controles.

El Trastuzumab se reconstituyó con 20 mL de agua bacteriostática para inyección (BWFI) y se dejó en una mesa de laboratorio durante aproximadamente 15 minutos antes de su uso. Para preparar la dosis de la muestra de Pertuzumab/Trastuzumab, se diluyeron 14 mL de Pertuzumab (420 mg) directamente en la bolsa de infusión IV que contenía 250 mL ($\pm$ 25 mL de exceso) de solución salina al 0,9 % nominal, sin extraer una cantidad igual de solución salina, seguidos de 20 mL de Trastuzumab reconstituido (420 mg) usando una aguja calibre 18 a temperatura ambiente. Se esperaba que la concentración total de las dos proteínas combinadas en la bolsa IV de 250 mL fuera de aproximadamente 3 mg/mL. De manera similar, la bolsa IV de Pertuzumab (420 mg) solo se preparó con 14 mL de los 30 mg/mL de producto farmacéutico diluidos directamente en una bolsa de infusión IV. La concentración esperada final era de aproximadamente 1 mg/mL. La bolsa de infusión IV de Trastuzumab solo (420 mg) también se preparó de la misma manera, excepto que 20 mL de los 21 mg/mL de

producto farmacéutico se agregaron a la bolsa. La concentración esperada final fue de aproximadamente 1 mg/mL.

Las bolsas IV de PO se mezclaron bien manualmente mediante un movimiento de balanceo hacia atrás y hacia adelante varias veces para garantizar la homogeneidad. Luego del mezclado, 10 mL de muestra se removieron de cada bolsa con una jeringa y se almacenaron en tubos falcon de 15 cc estériles para usarse como la muestra de control diluida en el punto cero (T0). Luego las bolsas IV se almacenaron cubiertas en papel de aluminio a 30 °C durante 24 horas (T24). Inmediatamente luego del almacenamiento, el resto de la muestra se removió de cada bolsa con una jeringa y se colocó en recipientes de PETG de 250 mL estériles. Las muestras de T0 y T24 se mantuvieron por hasta 24 horas a 5 °C o se analizaron inmediatamente mediante CAC, espectroscopia ultravioleta-visible (concentración y turbidez), SEC, IEC, CZE, iCIEF, HIAC-Royco, así como también potencia. La calidad del producto de las muestras se analizó mediante los métodos de SEC e IEC específicos de producto de Pertuzumab y Trastuzumab, aunque solo se llevó a cabo el método de potencia específico para Pertuzumab. Los demás ensayos utilizados fueron métodos no específicos de producto. Todos los ensayos se calificaron para las pruebas pretendidas en sus moléculas correspondientes y se usaron sin optimización adicional del método.

Dosis II: 1560 mg de mezcla de Pertuzumab/Trastuzumab (840 mg de Pertuzumab y 720 mg de Trastuzumab)

Preparación de muestras: Se examinó el intervalo superior de la dosis de coadministración de mAb (1560 mg de mezcla total: 840 mg de Pertuzumab y 720 mg de Trastuzumab) en muestras de bolsas de infusión IV de PO y PVC. En el caso de observarse un aumento en la agregación de proteína, sería más probable que hubiera propensión de la formación de especies con alto peso molecular (HMWS) en la dosis superior de 1560 mg de mAb total en vez de la mezcla que contenía 840 mg. Para mitigar el riesgo durante las condiciones en uso en el intervalo de dosis altas, se estudiaron las bolsas de infusión IV de PO y PVC para asegurarse de no observar ninguna interacción.

Se prepararon tres tipos de combinaciones de fármacos (mezcla, 840 mg de

Pertuzumab solo, y 720 mg de Trastuzumab solo) y se manipularon de forma similar al estudio de dosis I. La mezcla de Pertuzumab/Trastuzumab contenía 28 mL de Pertuzumab (840 mg) diluido directamente en bolsas de infusión IV de PO o PVC seguido por 34 mL del Trastuzumab reconstituido (720 mg) usando una aguja calibre 18 a temperatura ambiente. Se esperaba que la concentración total de los dos mAb combinados en una única bolsa IV de 250 mL fuera de aproximadamente 5 mg/mL. Para los controles, se prepararon muestras de bolsas de infusión IV de Pertuzumab y Trastuzumab solos y se manipularon de forma similar al estudio de dosis I, excepto que 28 mL de 30 mg/mL de Pertuzumab y 34 mL de 21 mg/mL de Trastuzumab se diluyeron directamente en cada bolsa de infusión IV de PO o PVC. La concentración final esperada fue aproximadamente 3 mg/mL para las muestras de Pertuzumab (840 mg) y Trastuzumab (720 mg) solos. Las bolsas se almacenaron destapadas a 5 °C o 30 °C durante hasta 24 horas. Las muestras T0 y T24 se analizaron inmediatamente o se conservaron hasta 24 a 48 horas a 5 °C por CAC, espectroscopía ultravioleta-visible (concentración y turbidez), SEC, IEC y HIAC-Royco.

Los detalles de los tipos de dosis, bolsas de infusión IV, dosis y preparación, temperaturas de almacenamiento y ensayos se resumen en la Tabla 11.

Tabla 11: Tipo de bolsa IV, dosis, preparación y condiciones de estudio

Tipo de bolsa IV (aprox. 250 mL, NaCl al 0,9 %)	Dosis total, concentración	Dilución (en bolsa IV de aprox. 250 mL)	Temp. de almacenamiento (hasta 24 horas)	Ensayos
Dose I (n=1)				
PO	840mg, aprox 3mg/mL	Agregar 14mL de P (~30mg/mL) + 20mL de T (~21mg/mL)	30 °C	CAC, espectroscopía UV-visible (concentración y turbidez), SEC, IEC, CZE, icIEF, HIAC-Royco, potencia
	420mg ^b , aprox 2mg/mL	Agregar 14mL de P (~30mg/mL)		
	420mg ^b , aprox 1mg/mL	Agregar 20mL de T (~21mg/mL)		
Dosis II (n=1)				
PO y PVC ^a	1560mg, aprox. 5mg/mL	Agregar 28mL de P (~30mg/mL) + 34mL de T (~21mg/mL)	5 °C 30 °C	CAC, espectroscopía UV-visible (concentración y turbidez), SEC, IEC, HIAC-Royco
PO y PVC	840mg ^b , aprox. 3mg/mL	Agregar 28mL de P (~30mg/mL)		
	720mg ^b , aprox. 3mg/mL	Agregar 34mL de T (~21mg/mL)		

P= Pertuzumab; T= Trastuzumab

Ensayos

Todas las muestras se conservaron a 5 °C o se analizaron inmediatamente. Típicamente, las muestras se analizaron en el intervalo de 24 a 48 horas luego de la preparación y almacenamiento. Los siguientes ensayos se llevaron a cabo para determinar la calidad del producto y estabilidad a corto plazo de las muestras de mezcla de Pertuzumab/Trastuzumab, Pertuzumab solo y Trastuzumab solo diluidas en bolsas de infusión IV de solución salina. Debido a que varios ensayos, es decir SEC, IEC, CZE, iCIEF y potencia, no se optimizaron para la evaluación cuantitativa de las mezclas de mAb, en la presente se muestran únicamente superposiciones cromatográficas o electroferográficas de estas muestras y sus controles individuales antes y después del almacenamiento a 5 °C o 30 °C. A efectos de uniformidad, no se calculó ningún valor, por ej., porcentaje de área pico, para los tres tipos de muestra de la cromatografía líquida y ensayos electroforéticos que se llevaron a cabo.

Color, apariencia y claridad (CAC)

El color, apariencia y claridad de las muestras se determinó por inspección visual con una luz blanca fluorescente con fondo negro y blanco a temperatura ambiente. Un vial de vidrio de 3 cc se llenó con 1 mL de cada muestra para la prueba de CAC. Se usó un control negativo (agua purificada) con el volumen de muestra correspondiente a efectos comparativos.

Espectrometría UV-Vis para mediciones de concentración

La concentración se determinó mediante la medición de la absorbancia UV en un espectrofotómetro HP8453 mediante preparación de muestras volumétricas. El instrumento se borró con 0,9 % de solución salina. Se midió la absorbancia a $A_{\text{máx}}$ (278 nm o 279 nm) y 320 nm en una cubeta de cuarzo con una longitud de paso de 1 cm para cada muestra. La absorbancia a 320 nm se usó para corregir la dispersión de luz de fondo en la solución. La determinación de la concentración se calculó usando la absortividad de $1,50 \text{ (mg/mL)}^{-1}\text{cm}^{-1}$ para ambas moléculas de

Pertuzumab y Trastuzumab.

$$\text{Concentración de proteína (mg/mL)} = \frac{A_{\text{max}} - A_{320}}{1.50} \times \text{Factor de dilución} \times \frac{1}{\text{longitud de vía de cubeta}}$$

Cromatografía de exclusión por tamaño (SEC: específica para Pertuzumab y específica para Trastuzumab)

Se inyectó cada muestra en una columna G3000 SWXL de TOSOHAAS®, 7,8 X 300 mm a temperatura ambiente en un HPLC AGILENT 1100®. Los picos eluidos se monitorearon a 280 nm. Las integraciones cromatográficas se analizaron con software CHROMELEON®. La temperatura del muestreador automático se mantuvo a 2-8 °C a lo largo de la ejecución y las fases móviles usadas fueron fosfato de potasio 0,2 M, cloruro de potasio 0,25 mM, pH 6,2 y fosfato de potasio 100 mM, pH 6,8 para el ensayo con Pertuzumab y el ensayo con Trastuzumab, respectivamente. La carga de inyección recomendada tal como lo especifica el procedimiento de prueba fue 200 µg con un volumen de inyección de 20 µL. La muestra diluida de 420 mg se inyectó en una carga inferior que la cantidad recomendada debido a la baja concentración de la proteína tras la dilución en las bolsas IV. El volumen máximo de inyección del bucle de muestra HPLC fue 100 µL, que limita el volumen que se puede inyectar de una vez. Como resultado, los volúmenes de inyección se modificaron a 100 µL a 160 µg de proteína para las muestras de Pertuzumab solo y Trastuzumab solo (grupo de dosis de 420 mg) y 73 µL a 200 µg de proteína para la mezcla de Pertuzumab/Trastuzumab (grupo de dosis de 840 mg). Las modificaciones de los volúmenes de inyección se utilizaron en estudios de bolsas IV anteriores y son necesarias al manejar muestras con baja concentración.

Cromatografía de intercambio de iones (IEC)

El análisis de Pertuzumab y Trastuzumab digeridos por carboxipeptidasa B (CpB) para detectar la heterogeneidad de la carga se empleó por IEC para cada muestra. Para la IEC específica de Pertuzumab, las muestras se probaron ya sea con IEC regular ("IEC regular de Pertuzumab") o una versión "rápida" modificada

de IEC (“IEC rápida de Pertuzumab”) para el método de alta producción a los efectos de estos experimentos. Los ensayos de IEC utilizaron una columna de intercambio de iones débil WCX de DIONEX® equilibrada con el solvente A (MES 20 mM, Na₂EDTA 1mM pH 6,00) y el solvente B (cloruro de sodio 250 mM en el solvente A) monitoreados a 280 nm para IEC regular de Pertuzumab y IEC rápida de Pertuzumab, mientras que el solvente A (fosfato de sodio 10 mM, pH 7,5) y el solvente B (cloruro de sodio 100 mM en el solvente A) monitoreados a 214 nm se usaron para el Trastuzumab en un HPLC AGILENT 1100®. Los picos se eluyeron a una velocidad de flujo de 0,8 mL/min con un gradiente en aumento de 18 %-100 % de solvente B durante 35 minutos y 90 minutos para la IEC regular de Pertuzumab y la IEC rápida de Pertuzumab, respectivamente, y 15 %-100 % de solvente B durante 55 minutos para la IEC de Trastuzumab. Las temperaturas de columna se mantuvieron a 34 °C o 42 °C y ambiente para la IEC regular de Pertuzumab y la IEC rápida de Pertuzumab e IEC de Trastuzumab, respectivamente, mientras que la temperatura del muestreador automático se mantuvo a 2-8 °C a lo largo de la ejecución.

Oscurecimiento de la luz HIAC-ROYCO™ para partículas subvisibles

Los conteos de partículas en el producto de fármaco diluido se llevaron a cabo usando el Sistema de conteo de partículas líquidas HIAC-ROYCO™ modelo 9703. Las cantidades acumulativas promedio de partículas a $\geq 10 \mu\text{m}$ y $\geq 25 \mu\text{m}$ por mililitro se tabularon en cada muestra usando PHARMSPEC v2.0™. El procedimiento de prueba se modificó para un método de volumen pequeño, utilizando ya sea cuatro lecturas de 1 mL o cuatro lecturas de 0,4 mL para una sesión de prueba mientras se desechó la primera lectura de cada muestra. Las muestras HIAC-ROYCO™ se desgasificaron al vacío durante aproximadamente 10-15 minutos cada una. El tamaño inferior a $10 \mu\text{m}$ no se recogió para este conjunto de muestras.

Espectrofotometría UV-Vis para mediciones de turbidez

La densidad óptica de las muestras de la bolsa IV (1 mg/mL o 3 mg/mL) se midió en una cubeta de cuarzo con una longitud de paso de 1 cm en un espectrofotómetro HP8453. Las lecturas de la muestra se borraron con agua

purificada. Las medidas de absorbancia se registraron a 340 nm, 345 nm, 350 nm, 355 nm y 360 nm y la turbidez se expresó como un promedio de estas longitudes de onda.

Electroforesis capilar de zona, CZE

La CZE se llevó a cabo usando un sistema de electroforesis capilar PROTEOMELAB PA800™ (Beckman Coulter) con capilar recubierto neutral (50 μ m x 50 cm). El amortiguador consistió en ácido ϵ -aminocaproico/ácido acético 40 mM, pH 4,5, hidroxipropilmetilcelulosa al 0,2 % (HPMC). Las muestras se diluyeron hasta 0,5 mg/mL en agua y se inyectaron en el capilar a 1 psi durante 10 segundos. La separación se llevó a cabo usando un voltaje de 30 kV durante 15 minutos y las especies se detectaron por UV a 214 nm.

CE-SDS-LIF, reducido y no reducido

Cada muestra se derivó con 5 carboxitetrametilrodamina succinimidil éster, un tinte fluorescente. Luego de retirar el tinte libre mediante filtración en gel (usando columnas NAP-5), se prepararon muestras no reducidas agregando yodoacetamida 40 mM y se calentaron a 70 °C durante 5 minutos. Para el análisis de las muestras reducidas, las muestras derivadas se mezclaron con SDS a una concentración final de 1 % (v/v) y 10 mL de una solución que contenía DTT 1 M, y se calentaron a 70 °C durante 20 minutos. Las muestras preparadas se analizaron en un sistema Beckman Coulter ProteomeLab PA800 usando un capilar de sílice fusionado de 31,2 cm I.D 50 mm mantenido a 20 °C durante el análisis. Las muestras se introdujeron en el capilar por inyección electrocinética a 10 kV durante 40 segundos. La separación se llevó a cabo a un voltaje constante de 15 kV en el modo de polaridad inversa (negativo a positivo) usando amortiguador de ejecución CE-SDS como medio de tamizado. Se usó un láser de iones de argón a 488 nm para la excitación de la fluorescencia y la señal de emisión resultante se monitoreó a 560 nm.

iCIEF

La distribución de variantes de carga de la mezcla Pertuzumab/Trastuzumab, Pertuzumab solo y Trastuzumab solo se evaluó por iCIEF usando un analizador

iCE280™ (Convergent Bioscience) con un cartucho de capilar recubierto con fluorocarbono (100 μm x 5 cm). La solución de anfolitos consistió en una mezcla de metilcelulosa (MC) al 0,35 %, 3-10 anfolitos de portador Pharmalyte al 0,47 %, 8-10,5 anfolitos de portador Pharmalyte al 2,66 % y marcadores pI 7,05 y 9,77 al 0,20 % en agua purificada. El anolito fue ácido fosfórico 80 mM, y el catolito fue hidróxido de sodio 100 mM, ambos en metilcelulosa al 0,10 %. Las muestras se diluyeron en agua purificada y se agregó CpB a cada muestra diluida en una relación de enzima a sustrato de 1:100 seguido por la incubación a 37 °C durante 20 minutos. Las muestras tratadas con CpB se mezclaron con la solución de anfolito y luego se concentraron introduciendo una potencia de 1500 V durante un minuto, seguida por una potencia de 3000 V durante 10 minutos. Se obtuvo una imagen de las variantes de carga de Pertuzumab concentrado pasando 280 nm de luz ultravioleta a través del capilar y dentro del lente de una cámara digital con dispositivo de carga acoplado. Esta imagen se analizó luego para determinar la distribución de las diversas variantes de carga.

Ensayo antiproliferativo de potencia

Este procedimiento de prueba se basa en la capacidad de Pertuzumab de inhibir la proliferación de células humanas de carcinoma de mama MDA MB 175 VII. Brevemente, se sembraron células en placas de microtitulación de cultivo de tejido de 96 pocillos y se incubaron durante la noche a 37 °C en CO₂ al 5 % para permitir la unión celular. Al día siguiente, el medio de cultivo se retiró y se agregaron diluciones seriales de cada estándar, control y muestra a las placas. Las placas se incubaron luego durante cuatro días a 37 °C en CO₂ al 5 % y la cantidad relativa de células viables se cuantificó indirectamente usando un tinte redox, ALAMARBLUE® de acuerdo con el protocolo del fabricante. Cada muestra se ensayó por triplicado y los cambios de color medidos por fluorescencia fueron directamente proporcionales a la cantidad de células vivas en el cultivo. La absorbancia de cada pocillo se midió luego en un lector de placas fluorescente de 96 pocillos. Los resultados, expresados en unidades de fluorescencia relativa (RFU), se graficaron respecto de la concentración de anticuerpo. No se realizaron mediciones cuantitativas, o fueron posibles, debido a que no hubo referencia de la mezcla de Pertuzumab/Trastuzumab disponible. Por lo tanto, los resultados son comparaciones de las curvas de respuesta a la dosis únicamente.

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Dosis I: 840 mg de mezcla total de Pertuzumab/Trastuzumab (420 mg de Pertuzumab y 420 mg de Trastuzumab)

La calidad del producto de la mezcla total de Pertuzumab/Trastuzumab de 840 mg (420 mg de Pertuzumab y 420 mg de Trastuzumab), Pertuzumab solo (420 mg) y Trastuzumab solo (420 mg) en bolsas de infusión IV (n=1) antes y después del almacenamiento a 30 °C por un período de hasta 24 horas se evaluó mediante CAC, mediciones de concentración mediante espectroscopia ultravioleta-visible, turbidez y HIAC Royco (Tabla 12). Las bolsas de infusión IV de Pertuzumab y Trastuzumab solos se consideran controles que también se prepararon para evaluar la capacidad del ensayo de captar los atributos del producto adecuados.

Tabla 12: Dosis I 840 mg: Datos de estabilidad para la mezcla de Pertuzumab/Trastuzumab, Pertuzumab o Trastuzumab en bolsas de infusión IV de PO con solución salina al 0,9 % (n=1)

Muestra	Tipo de bolsa IV	Cantidad	Momento	Temp.	CAC ^a	Conc.	Turbidez	Oscurecimiento de luz total de partículas	
		mg	Hora/s	°C	líquido	mg/mL	AU	≥ 10µm/mL	≥ 25µm/mL
mezcla de pertuzumab/trastuzumab	PO	840	0	30	CL, CO	2.7	0.016	1	0
		840	24	30	CL, CO	2.7	0.016	6	0
pertuzumab	PO	420	0	30	CL, CO	1.4	0.012	3	0
		420	24	30	CL, CO	1.4	0.011	4	0
trastuzumab	PO	420	0	30	CL, CO	1.5	0.012	1	0
		420	24	30	CL, CO	1.5	0.011	6	0
solo solución salina		-	-	-	-	-	-	2	1

^a Color, Apariencia y Claridad. CL=transparente; SOPL=levemente opalescente; CO=incoloro.

CO = incoloro

Luego del almacenamiento, las muestras de mezcla de Pertuzumab/Trastuzumab, Pertuzumab solo y Trastuzumab solo se veían como un líquido transparente e incoloro sin partículas visibles según se observó mediante CAC. Las mediciones de concentración y turbidez no mostraron cambios mensurables en ninguno de los

tres tipos de muestras luego de 24 horas a 30 °C. El análisis del material particulado mediante HIAC Royco detectó no más de 6 partículas con un tamaño mayor o igual que 10 µm y ninguna partícula mayor que 25 µm para las muestras de mezcla de Pertuzumab/Trastuzumab, Pertuzumab solo o Trastuzumab luego del almacenamiento. Estos resultados son comparables a la solución que contiene solamente solución salina al 0,9 %. La falta de precipitación o particulados visibles indica que la mezcla y los controles son suficientemente estables luego de la dilución en las bolsas de infusión IV con solución salina al 0,9 %. La mezcla de Pertuzumab/Trastuzumab diluida en solución salina se pasó por SEC, con métodos específicos para Pertuzumab y Trastuzumab que mostraron perfiles de picos comparables entre T0 y T24 (Figuras 15 y 16). No se observaron aumentos en la especie de alto peso molecular (HMWS) ni en la especie de bajo peso molecular (LMWS). De manera similar, no se observaron cambios en el pico principal en ninguna muestra. El pico principal y el área del pico de las HMWS y LMWS se superponen y no pueden distinguirse en la mezcla de Pertuzumab/Trastuzumab debido a la similitud de tamaño entre el Pertuzumab y el Trastuzumab (peso molecular de 150 kD aproximadamente). Asimismo, la comparación de T0 y T24 tanto para la muestra de Pertuzumab y Trastuzumab solo no mostró cambios observables en el área o el perfil del pico según se detectaron mediante los dos métodos de SEC mencionados anteriormente.

Se utilizaron dos métodos de IEC específicos de producto para Pertuzumab o Trastuzumab para analizar la mezcla de Pertuzumab/Trastuzumab (Figuras 17 y 18). En los ensayos de cromatografía de intercambio de cationes, cada molécula generalmente contiene tres áreas diferenciadas que eluyen en función de la carga relativa, con las variantes ácidas de elución temprana, seguidas del pico principal y por último las variantes básicas de elución tardía. En los cromatogramas de Pertuzumab y Trastuzumab solos, se observó el perfil que mostraba las variantes ácidas, el pico principal y las variantes básicas y se consideró comparable entre el material de partida y el post-almacenamiento a 30 °C. Estos resultados también concuerdan con los estudios anteriores realizados en bolsas de infusión IV con solución salina para el Pertuzumab o el Trastuzumab solo. Para el cromatograma de la mezcla de Pertuzumab/Trastuzumab, los picos de Pertuzumab eluyen primero, seguidos de los picos de Trastuzumab. Debido a la naturaleza de la separación de intercambio de cationes y la diferencia de carga neta entre el Pertuzumab (~pI 8,7) y el Trastuzumab (~pI 8,9), se observan dos picos

principales, o especies con mayor carga, en la mezcla de Pertuzumab/Trastuzumab. Por el contrario, el ensayo SEC separa sobre la base del tamaño hidrodinámico de la molécula y muestra solo un pico principal debido a la similitud de tamaño entre el Pertuzumab y el Trastuzumab. Las regiones cargadas de cada molécula parecen superponerse entre sí en la mezcla de Pertuzumab/Trastuzumab. Específicamente, las variantes básicas de Pertuzumab que se espera que eluyan aproximadamente a los 32 minutos y a los 35 minutos parecen superponerse con el pico principal de Trastuzumab (Figuras 17 y 18). Además, las variantes ácidas de Trastuzumab que se espera que eluyan antes del pico principal de Trastuzumab coeluyen con las variantes básicas y el pico principal de Pertuzumab. Pese a que las regiones de los picos se superponen, la mezcla de Pertuzumab/Trastuzumab exhibió perfiles de picos cromatográficos comparables antes y después del almacenamiento en bolsas IV de solución salina durante 24 horas a 30 °C.

Las muestras de mezcla de Pertuzumab/Trastuzumab, Pertuzumab solo y Trastuzumab solo también se evaluaron en CE-SDS LIF en condiciones no reducidas luego del almacenamiento durante 24 horas a 30 °C. La mezcla de Pertuzumab/Trastuzumab mostró perfiles de picos consistentes sin cambios observables luego del almacenamiento en comparación con el material de partida (Figuras 19 y 20). También se observa una variación muy leve en el nivel inicial atribuida al ruido, que no afecta el área del pico. De manera similar a la SEC, la mezcla de Pertuzumab/Trastuzumab no reducida mostró solo un monómero superpuesto que constituía la especie principal tanto del Pertuzumab como del Trastuzumab. Las muestras de Pertuzumab y Trastuzumab solos no mostraron cambios en el T₀ en comparación con el T₂₄. Sin embargo, los atributos moleculares individuales, por ejemplo, especie y nivel de fragmento de pico, entre la mezcla de Pertuzumab/Trastuzumab, Pertuzumab solo y Trastuzumab solo se observaron como se esperaba.

Se detectaron dos picos principales conocidos como la cadena ligera (LC) y la cadena pesada (HC) en los minutos 17 y 21,5, respectivamente, cuando se pasó la mezcla de Pertuzumab/Trastuzumab, el Pertuzumab solo y el Trastuzumab solo por CE-SDS LIF con reducción de DTT (Figura 20). No se observó ningún aumento en la fragmentación o disminución concomitante en la LC y la HC luego del almacenamiento a 30 °C para la mezcla de Pertuzumab/Trastuzumab.

Además, no se notaron diferencias detectables en el perfil del pico en las muestras de Pertuzumab y Trastuzumab solos luego del almacenamiento.

Los ensayos de separación de carga CZE e iCIEF mostraron perfiles de picos comparables para la mezcla de Pertuzumab/Trastuzumab luego del almacenamiento a 30 °C (Figuras 21 y 22). El Pertuzumab y el Trastuzumab solos, en comparación con sus T0 respectivos también mostraron perfiles de picos consistentes sin cambios luego del almacenamiento. Además, también se observó la presencia de varias especies menores, aunque no se detectaron nuevos picos luego de la dilución en la solución salina de la bolsa IV. Como se observó en el ensayo IEC basado en la carga, se pudieron detectar dos picos principales flanqueados por picos más pequeños que se superponen, lo cual se atribuyó a la diferencia en el pI molecular.

Los resultados de potencia basados en la comparación de la curva de respuesta a la dosis no mostraron ningún impacto en la potencia de la mezcla de Pertuzumab/Trastuzumab almacenada a 30 °C durante 24 horas en comparación a su curva de respuesta a la dosis correspondiente en el T0 (Figura 23). El Trastuzumab solo mostró poca actividad en el ensayo de potencia de Pertuzumab. La curva de respuesta a la dosis de la mezcla de Pertuzumab/Trastuzumab en comparación a la curva de respuesta a la dosis de Pertuzumab o Trastuzumab solo mostró que se requerían dosis más bajas de la mezcla de Pertuzumab/Trastuzumab para inhibir el crecimiento de células en comparación al Pertuzumab solo, lo cual sugiere que puede haber un efecto aditivo o sinérgico sobre la inhibición de la proliferación celular para la mezcla.

Dosis II: 1560 mg de mezcla total de Pertuzumab/Trastuzumab (840 mg de Pertuzumab y 720 mg de Trastuzumab)

Además del estudio de la dosis I a 840 mg de mAb total, una dosis más alta de 1560 mg de mezcla (840 mg de Pertuzumab y 720 mg de Trastuzumab), y sus controles de productos farmacéuticos individuales (840 mg de Pertuzumab solo y 720 mg de Trastuzumab solo) se seleccionó para investigar el efecto de diluir estos tres tipos de mAb en bolsas de infusión IV de PO o PVC a 5 °C o 30 °C por hasta 24 horas. La calidad del producto de estas bolsas de infusión IV antes y después del almacenamiento se evaluó mediante CAC, espectroscopia

ultravioleta-visible (concentración y turbidez) y HIAC- ROYCO™, como se detalla en la Tabla 13, y mediante SEC e IEC, como se muestra en las Figuras 24-27.

Tabla 13: Dosis II 1560mg: Datos de estabilidad para la mezcla de Pertuzumab/Trastuzumab, Pertuzumab o Trastuzumab en bolsas de infusión IV de PO con solución salina al 0,9 % (n=1 para el control; n=2 para la mezcla)

Muestra	Tipo de bolsa IV	Cantidad	Temp.	Momento	CAC ^a	Conc.	Turbidez	Oscurecimiento de luz	
								total de partículas	
		mg	°C	Hora/s	líquido	mg/mL	AU	≥ 10µm/mL	≥ 2.5µm/mL
mezcla de pertuzumab/ trastuzumab	PO	1560	5	0	CL, CO	4.9	0.013	20	1
				24	CL, CO	4.7	0.016	15	1
		1560	30	0	CL, CO	5.0	0.014	8	0
				24	CL, CO	4.9	0.018	18	0
pertuzumab	PO	840	5	0	CL, CO	2.9	0.007	1	0
				24	CL, CO	2.9	0.005	6	0
		840	30	0	CL, CO	2.8	0.006	6	0
				24	CL, CO	2.8	0.004	9	0
trastuzumab	PO	720	5	0	CL, CO	2.6	0.004	4	0
				24	CL, CO	2.6	0.005	13	0
		720	30	0	CL, CO	2.5	0.007	19	0
				24	CL, CO	2.5	0.004	14	0
mezcla de pertuzumab/ trastuzumab	PVC	1560	5	0	CL, CO	4.9	0.016	18	0
				24	CL, CO	4.7	0.015	18	0
		1560	30	0	CL, CO	4.8	0.016	24	0
				24	CL, CO	4.8	0.012	17	0
pertuzumab	PVC	840	5	0	CL, CO	2.9	0.006	13	0
				24	CL, CO	2.7	0.004	10	0
		840	30	0	CL, CO	2.8	0.006	6	0
				24	CL, CO	2.8	0.006	11	0
trastuzumab	PVC	720	5	0	CL, CO	2.5	0.007	7	0
				24	CL, CO	2.5	0.004	9	0
		720	30	0	CL, CO	2.5	0.003	18	0
				24	CL, CO	2.5	0.005	19	0

^a Color, Apariencia y Claridad. CL=transparente; SOPL=levemente opalescente; CO=incoloro.

mediciones de turbidez y HIAC-Royco. Todas las muestras se veían transparentes e incoloras luego del almacenamiento a 5 °C o 30 °C por hasta 24 horas. No se observó material particulado visible y no hubo ningún cambio significativo en la turbidez luego del almacenamiento. Para la mezcla de Pertuzumab/Trastuzumab, Pertuzumab solo y Trastuzumab solo, el HIAC-Royco mostró valores de partículas comparables antes y después del almacenamiento, con un aumento de cero a 10 partículas por milímetro a $\geq 10 \mu\text{m}$ y un aumento de cero partículas por milímetro a $\geq 25 \mu\text{m}$ para ambas bolsas de infusión IV de PO y PVC almacenadas a 5 °C o bien a 30°C. De manera similar, las muestras de Pertuzumab y Trastuzumab solos tampoco exhibieron diferencias de partículas significativas antes y después del almacenamiento en bolsas de infusión IV de PO o PVC. Para los tres tipos de muestras, la espectroscopia ultravioleta-visible no mostró cambios en la concentración de proteínas fuera de la variabilidad de ensayo normal, lo cual indica la ausencia de precipitación o adsorción de proteínas en las bolsas de infusión IV entre las horas T0 y T24 del almacenamiento a 5 °C o 30 °C.

Las muestras de mezcla de Pertuzumab/Trastuzumab, Pertuzumab solo y Trastuzumab solo se analizaron usando métodos de SEC e IEC específicos para Pertuzumab o Trastuzumab para evaluar su estabilidad física y química, respectivamente, como se describió anteriormente. Para la mezcla de Pertuzumab/Trastuzumab, no se observaron cambios en la SEC en los perfiles cromatográficos entre las muestras de las horas T0 y T24 a 5 °C o 30 °C en las bolsas de infusión IV tanto de PO como de PVC (Figuras 24 y 25), de manera similar a los resultados de la dosis I de la mezcla de 840 mg. Además, no se observaron aumentos o disminuciones en la especie de alto peso molecular (HMWS), el pico principal y la especie de bajo peso molecular (LMWS), lo que indica una solución de dosificación estable en los rangos superiores de contenido proteico en la solución salina al 0,9 %. Asimismo, las muestras de Pertuzumab solo y Trastuzumab solo tampoco mostraron cambios luego del almacenamiento en las bolsas de infusión IV.

Se utilizó el análisis IEC, usando los métodos específicos para Pertuzumab o Trastuzumab, de la mezcla de Pertuzumab/Trastuzumab para evaluar la estabilidad química y mostró perfiles de picos de carga variable comparables sin cambios observados con relación al momento inicial luego de la exposición a 5 °C o 30 °C en las bolsas de infusión IV de PO o PVC (Figuras 26 y 27). Aunque se

observó una superposición significativa de las especies de carga variable de los dos mAb, estas especies de picos no se vieron afectadas por el aumento en el contenido de mAb de la bolsa de infusión IV. Las muestras de Pertuzumab solo o Trastuzumab solo en las bolsas de infusión IV de PO o PVC no mostraron cambios antes y después de la exposición a 5 °C o 30 °C. Estos resultados son coherentes con el estudio de la dosis I de 840 mg.

CONCLUSIÓN

Todos los ensayos físicoquímicos indican que no hubo cambios significativos en las mezclas (hasta 840 mg de Pertuzumab y 720 mg de Trastuzumab para una dosis total de 1560 mg) o en las bolsas de infusión IV (de PO o PVC) individuales de Pertuzumab (hasta 840 mg) y Trastuzumab (hasta 720 mg) para las horas T0 a T24 a 5 °C o 30 °C. Además, la potencia de la mezcla (hasta 840 mg) y los mAb individuales antes y después del almacenamiento fue comparable. No se observaron diferencias en las bolsas IV que contenían la mezcla de Pertuzumab y Trastuzumab al compararlas con los componentes de mAb individuales en las bolsas IV durante el transcurso de este estudio. El presente estudio también demuestra que muchos de los ensayos usados para medir los mAb individuales fueron suficientes para caracterizar cualitativamente la mezcla.

EJEMPLO 7

Coadministración de Pertuzumab y Trastuzumab y tratamiento combinado con Vinorelbina

Este es un ensayo de fase II, multicéntrico, abierto, de dos grupos, aleatorizado para evaluar el Pertuzumab en pacientes con cáncer de mama avanzado HER2 positivo (metastásico o avanzado a nivel local) que no hayan recibido anteriormente tratamiento anticáncer no hormonal sistémico en el entorno metastásico. El diseño del estudio se muestra en la Figura 28.

Los pacientes se asignan aleatoriamente con una relación 2:1 a uno de dos grupos de tratamiento:

- Pertuzumab administrado en combinación con Trastuzumab y vinorelbina

(Grupo A)

- Trastuzumab y vinorelbina (grupo de control **Grupo B**)

El **Grupo A** consistirá en dos cohortes, como se detalla a continuación:

Cohorte 1: (primeros 95 pacientes): Se administran Pertuzumab y Trastuzumab secuencialmente en bolsas de infusión separadas, seguidos de vinorelbina. Los pacientes recibirán Pertuzumab seguido de Trastuzumab secuencialmente en bolsas de infusión separadas, seguido de vinorelbina.

Pertuzumab (infusión IV)

Se administra el Día 1 del primer ciclo de tratamiento como una dosis de carga de 840 mg, seguida de 420 mg el Día 1 de cada uno de los 3 ciclos semanales posteriores.

Las infusiones iniciales de Pertuzumab se administrarán durante 90 ($\pm$ 10) minutos y los pacientes se observarán durante al menos 30 minutos desde el momento en que se termine la infusión para detectar síntomas relacionados con la infusión, como fiebre, escalofríos, etc. La interrupción o reducción de la velocidad de la infusión puede disminuir dichos síntomas. Si la infusión es bien tolerada, las infusiones posteriores pueden administrarse durante 30 ($\pm$ 10) minutos y los pacientes pueden ser observados durante 30 minutos adicionales.

Trastuzumab (infusión IV)

El Día 1 del primer ciclo de tratamiento como una dosis de carga de 8 mg/kg, seguida de 6 mg/kg el Día 1 de cada uno de los 3 ciclos semanales posteriores; a administrarse de acuerdo con la etiqueta del producto.

Vinorelbina (infusión IV después del Trastuzumab)

El Día 1 y el Día 8 del primer ciclo de tratamiento como una dosis de 25 mg/m², seguida de 30–35 mg/m² el Día 1 y el Día 8 cada uno de los 3 ciclos semanales posteriores; a administrarse de acuerdo con la etiqueta del producto.

Cohorte 2: Los segundos 95 pacientes recibirán Pertuzumab y Trastuzumab administrados juntos en una única bolsa de infusión desde el Ciclo 2 en adelante, seguidos de vinorelbina.

Dosificación del ciclo 1

Para el primer ciclo de tratamiento, se administrarán Pertuzumab y Trastuzumab en bolsas de infusión separadas, como se describió para el Cohorte 1.

Se administrará vinorelbina luego del Pertuzumab y Trastuzumab, como se describió para el Cohorte 1.

Dosificación de los ciclos posteriores

Si la administración de los tres fármacos fue bien tolerada en el Ciclo 1, el Día 1 de cada uno de los 3 ciclos de tratamiento semanales posteriores, se administrarán 420 mg de Pertuzumab y 6 mg/kg de Trastuzumab en una única bolsa de infusión.

La primera infusión combinada de Pertuzumab y Trastuzumab debe administrarse durante 90 (± 10) minutos con monitoreo cardíaco y observación cercana para detectar reacciones asociadas a la infusión durante el procedimiento, seguida de un período de observación de 60 minutos. Si esta primera infusión combinada es bien tolerada, las infusiones combinadas posteriores pueden administrarse durante 60 (± 10) minutos seguidas de un período de observación de 30 minutos con monitoreo cardíaco.

Se administrará vinorelbina luego del Pertuzumab y Trastuzumab, como se describió para el Cohorte 1.

Grupo de control - Grupo B

Un total de 95 pacientes se asignarán aleatoriamente al grupo B.

Trastuzumab (infusión IV)

El Día 1 del primer ciclo de tratamiento como una dosis de carga de 8 mg/kg, seguida de 6 mg/kg el Día 1 cada uno de los 3 ciclos semanales posteriores; a administrarse de acuerdo con la etiqueta del producto.

Vinorelbina (infusión IV después del Trastuzumab)

El Día 1 y el Día 8 del primer ciclo de tratamiento como una dosis de 25 mg/m², seguida de 30–35 mg/m² el Día 1 y el Día 8 de cada uno de los 3 ciclos semanales posteriores; a administrarse de acuerdo con la etiqueta del producto.

Resultados de eficacia:

Principales

- Comparar las tasas de respuesta general objetiva (ORR) evaluadas por un comité de revisión independiente (IRC) ciego del Pertuzumab administrado en combinación con Trastuzumab y vinorelbina con respecto a Trastuzumab y vinorelbina

Secundarios

- Dentro del grupo de tratamiento con Pertuzumab, comparar la eficacia y la seguridad de Pertuzumab y Trastuzumab administrados juntos en una única bolsa de infusión con respecto a la administración secuencial convencional en bolsas de infusión separadas.
- Comparar el Pertuzumab administrado en combinación con Trastuzumab y vinorelbina con respecto a Trastuzumab y vinorelbina en relación con:
 - ORR evaluada por el investigador
 - Tiempo hasta la respuesta evaluado por el IRC y el investigador
 - Duración de la respuesta evaluada por el IRC y el investigador
 - Supervivencia sin evolución (PFS)
 - Tiempo hasta la evolución (TTP)
 - Supervivencia global (OS)
 - Seguridad y tolerabilidad

Calidad de vida (cuestionarios EQ-5D y FACT-B)

Criterios de inclusión

Los pacientes deben cumplir con los siguientes criterios para poder ser elegidos para este estudio de acuerdo con los tiempos del Esquema de Evaluación:

1. Pacientes femeninos o masculinos de 18 años de edad o mayores
2. Adenocarcinoma de mama con enfermedad metastásica o avanzada a nivel local no tratable por resección curativa confirmada histológica o citológicamente y documentada
3. HER2 positivo (definido como inmunohistoquímica (IHC) 3+ o hibridación in situ (ISH) positiva) según la evaluación de un laboratorio local de un tumor primario o metastásico (la positividad de ISH se define como una relación de 2,0 o mayor para el número de copias génicas de HER2 al número de señales para CEP17 o, para pruebas de sonda única, un conteo génico de HER2 mayor que 4)
4. Al menos una lesión medible y/o enfermedad no medible evaluable de acuerdo con los Criterios de Evaluación de Respuesta en Tumores Sólidos (RECIST), versión 1.1
5. Estado de desempeño del ECOG de 0 o 1
6. Fracción de eyección del ventrículo izquierdo (LVEF) de al menos 50 %
7. Prueba de embarazo negativa en mujeres con capacidad reproductiva (premenopáusicas o con menos de 12 meses de amenorrea postmenopausia y que no se hayan sometido a esterilización quirúrgica)
8. Para las mujeres con capacidad reproductiva que estén sexualmente activas, consentimiento a usar una forma de anticoncepción no hormonal de alta eficacia o dos formas de anticoncepción no hormonal eficaces durante el tratamiento del estudio y durante al menos 6 meses luego de este

9. Hombres con disposición a usar medios de anticoncepción no hormonales eficaces (método anticonceptivo de barrera junto con gelatina espermicida, o esterilización quirúrgica) durante el tratamiento del estudio y durante al menos 6 meses luego de este

10. Expectativa de vida de al menos 12 semanas

Criterios de exclusión

Los pacientes que cumplan con cualquiera de los siguientes criterios de exclusión no calificarán para este estudio:

1. Tratamiento anticáncer no hormonal sistémico previo en el entorno del cáncer de mama metastásico o avanzado a nivel local
2. Agentes anti-HER2 investigativos o aprobados previos en cualquier entorno de tratamiento contra el cáncer de mama, excepto Trastuzumab en el entorno adyuvante o neoadyuvante
3. Evolución de la enfermedad mientras se recibe Trastuzumab en el entorno adyuvante o neoadyuvante
4. Intervalo sin enfermedad desde la finalización el tratamiento no hormonal sistémico adyuvante o neoadyuvante hasta la enfermedad recurrente menor que 6 meses
5. Antecedentes de toxicidad hematológica persistente de grado 2 o mayor (NCI-CTC, Versión 4.0) como resultado de un tratamiento adyuvante o neoadyuvante posterior
6. Prueba radiográfica de metástasis en el sistema nervioso central (CNS) según la evaluación mediante CT o MRI
7. Neuropatía periférica presente de grado 3 o mayor (NCI-CTC, Versión 4.0)
8. Antecedentes de otra neoplasia maligna en los últimos 5 años, excepto

carcinoma in situ de cuello de útero o carcinoma de células basales

9. Enfermedad concomitante no controlada grave que tendía como contraindicación el uso de cualquiera de los fármacos investigacionales usados en este estudio o que implicaría un riesgo alto para el paciente de complicaciones relacionadas con el tratamiento

10. Función de órganos inadecuada, indicada por los siguientes resultados de laboratorio:

- Conteo absoluto de neutrófilos <1500 células/mm³
- Conteo de plaquetas <100.000 células/mm³
- Hemoglobina <9 g/dL
- Bilirrubina total mayor que el límite superior de la normalidad (ULN) (salvo que el paciente tenga síndrome de Gilbert documentado)
- AST (SGOT) o ALT (SGPT) $>2,5 \times$ ULN
- AST (SGOT) o ALT (SGPT) $>1,5 \times$ ULN con fosfatasa alcalina en suero concurrente $>2,5 \times$ ULN; la fosfatasa alcalina en suero puede ser $>2,5 \times$ ULN solo si hay metástasis en los huesos y la AST (SGOT) y ALT (SGPT) $<1,5 \times$ ULN
- Creatinina en suero $>2,0$ mg/dL o 177 μ mol/L
- Relación normalizada internacional (INR) y tiempo de tromboplastina parcial activada o tiempo de tromboplastina parcial (aPTT o PTT) $>1,5 \times$ ULN (salvo durante la coagulación terapéutica)

11. Hipertensión no controlada (sistólica >150 mm Hg y/o diastólica >100 mm Hg) o enfermedad cardiovascular clínicamente significativa (es decir, activa): accidente cerebrovascular (CVA)/apoplejía o infarto de miocardio dentro de los 6 meses previos a la primera medicación del estudio, angina inestable, insuficiencia cardíaca congestiva (CHF) de grado II o mayor según la Asociación Cardíaca de Nueva York (NYHA), o arritmia cardíaca grave que requiera medicación

12. Infección por HIV, HBV o HCV conocida presente

13. Disnea de reposo a causa de complicaciones de una neoplasia maligna avanzada u otra enfermedad que requiera terapia con oxígeno continua
14. Procedimiento quirúrgico importante o lesión traumática importante dentro de los 28 días previos a la aleatorización o previsión de la necesidad de una intervención quirúrgica importante durante el transcurso del tratamiento del estudio
15. Recepción de antibióticos intravenosos (IV) para una infección dentro de los 14 días previos a la aleatorización
16. Tratamiento diario crónico con corticosteroides presente (dosis igual o mayor que 10 mg/día de metilprednisolona), excluyendo esteroides inhalados
17. Hipersensibilidad conocida a cualquiera de las medicaciones del estudio o a excipientes de anticuerpos humanos o humanizados recombinantes
18. Antecedentes de recibir cualquier tratamiento investigacional dentro de los 28 días previos a la aleatorización
19. Participación simultánea en cualquier ensayo clínico

Se prevé que el tratamiento de la presente demostrará la seguridad y la eficacia de la coadministración de pertuzumab y Trastuzumab desde la misma bolsa intravenosa (IV) a pacientes con cáncer HER2 positivo (ejemplificado por el cáncer de mama HER2 positivo), así como la seguridad y la eficacia del Pertuzumab combinado con vinorelbina de acuerdo con uno o más cualesquiera de los resultados de eficacia primarios o secundarios anteriores.

EJEMPLO 8

Pertuzumab combinado con inhibidores de aromatasa

Este ejemplo es un estudio de fase II, abierto, de dos grupos, aleatorizado que demuestra la eficacia y la seguridad del Pertuzumab administrado en combinación con Trastuzumab más un inhibidor de aromatasa en pacientes de primera línea con cáncer de mama avanzado (metastásico o avanzado a nivel local) HER2

positivo o positivo para el receptor de hormonas. El diseño del estudio se muestra en la Figura 29.

Objetivos principales

Comparar la supervivencia sin evolución (PFS) del Pertuzumab administrado en combinación con Trastuzumab más un inhibidor de aromatasas (AI) con respecto al Trastuzumab más un AI.

Objetivos secundarios

Comparar el Pertuzumab administrado en combinación con Trastuzumab más un AI con respecto a Trastuzumab más un AI en relación con:

- Supervivencia global (OS)
- Tasa de respuesta general (ORR)
- Tasa de beneficio clínico (CBR)
- Duración de la respuesta
- Tiempo hasta la respuesta
- Seguridad y tolerabilidad
- Calidad de vida (cuestionarios EQ-5D)

Diseño del ensayo

Los pacientes se asignan aleatoriamente con una relación 1:1 a uno de dos grupos de tratamiento:

- Pertuzumab en combinación con Trastuzumab más un AI (**Grupo A**).
- Trastuzumab más un AI (grupo de control **Grupo B**)

A criterio del investigador, los pacientes también pueden recibir quimioterapia de inducción (un taxano, ya sea Docetaxel o paclitaxel), en combinación con el anticuerpo monoclonal del grupo de tratamiento asignado hasta las primeras 18 semanas del período de tratamiento. En los pacientes que reciban la quimioterapia de inducción, el tratamiento con el AI comenzará luego de la fase de quimioterapia de inducción.

Los factores de estratificación para el análisis serán:

- Seleccionado para recibir quimioterapia de inducción (sí/no).
- Tiempo desde el tratamiento hormonal adyuvante (<12 meses, ≥12 meses o sin tratamiento hormonal previo).

Pacientes con cáncer de mama avanzado (metastásico o avanzado a nivel local) HER2 positivo o positivo para el receptor de hormonas (positivo para el receptor de estrógeno (ER) y/o positivo para el receptor de progesterona (PgR)) que no hayan recibido anteriormente tratamiento anticáncer no hormonal sistémico en el entorno metastásico.

Criterios de inclusión

1. Edad mayor o igual que 18 años.
2. Estado postmenopáusico >1 año (en cumplimiento de uno o más de los criterios de guía de la Red Oncológica Nacional Integral (NCCN), Versión 2.2011).
3. Adenocarcinoma de mama con enfermedad metastásica o avanzada a nivel local no tratable por resección curativa confirmada histológica o citológicamente y documentada.
4. HER2 positivo (definido como IHC 3+ o ISH positiva) según la evaluación de un laboratorio local de un tumor primario o metastásico (la positividad de ISH se define como una relación de 2,0 o mayor para el número de copias génicas de HER2 al número de señales para CEP17 o, para pruebas de sonda única, un conteo génico de HER2 mayor que 4).
5. Positivo para el receptor de hormonas, definido como positivo para ER y/o positivo para PgR evaluado localmente según se define en los criterios institucionales.
6. Al menos una lesión medible y/o enfermedad no medible evaluable de acuerdo con los Criterios de Evaluación de Respuesta en Tumores Sólidos (RECIST),

versión 1.1.

7. Estado de desempeño del ECOG de 0 o 1.

8. Fracción de eyección del ventrículo izquierdo (LVEF) de al menos 50 %.

9. Expectativa de vida de al menos 12 semanas.

Criterios de exclusión

1. Tratamiento anticáncer no hormonal sistémico previo en el entorno del cáncer de mama metastásico o avanzado a nivel local.

2. Intervalo sin enfermedad desde la finalización el tratamiento no hormonal sistémico adyuvante o neoadyuvante hasta la recurrencia dentro de los 6 meses.

3. Agentes anti-HER2 investigativos o aprobados previos en cualquier entorno de tratamiento contra el cáncer de mama, excepto Trastuzumab y/o lapatinib en el entorno neoadyuvante o adyuvante.

4. Evolución de la enfermedad mientras se recibe Trastuzumab y/o lapatinib en el entorno adyuvante.

5. Antecedentes de toxicidad hematológica persistente de grado 2 o mayor (NCI-CTC, Versión 4.0) como resultado de un tratamiento adyuvante o neoadyuvante posterior.

6. Prueba radiográfica de metástasis en el sistema nervioso central (CNS) según la evaluación mediante CT o MRI.

7. Neuropatía periférica presente de grado 3 o mayor (NCI-CTC, Versión 4.0).

8. Antecedentes de otra neoplasia maligna en los últimos 5 años, excepto carcinoma *in situ* de cuello de útero o carcinoma de células basales.

9. Enfermedad concomitante no controlada grave que tendía como

contraindicación el uso de cualquiera de los fármacos investigacionales usados en este estudio o que implicaría un riesgo alto para el paciente de complicaciones relacionadas con el tratamiento.

10. Función de órganos inadecuada, indicada por los siguientes resultados de laboratorio:

- Conteo absoluto de neutrófilos <1500 células/mm³
- Conteo de plaquetas <100.000 células/mm³
- Hemoglobina <9 g/dL
- Bilirrubina total mayor que el límite superior de la normalidad (ULN) (salvo que el paciente tenga síndrome de Gilbert documentado)
- AST (SGOT) o ALT (SGPT) $>2,5 \times$ ULN
- AST (SGOT) o ALT (SGPT) $>1,5 \times$ ULN con fosfatasa alcalina en suero concurrente $>2,5 \times$ ULN; la fosfatasa alcalina en suero puede ser $>2,5 \times$ ULN solo si hay metástasis en los huesos y la AST (SGOT) y ALT (SGPT) $<1,5 \times$ ULN
- Creatinina en suero $>2,0$ mg/dL o 177 μ mol/L
- Relación normalizada internacional (INR) y tiempo de tromboplastina parcial activada (aPTT) o tiempo de tromboplastina parcial (PTT) $>1,5 \times$ ULN (salvo durante la coagulación terapéutica)

11. Hipertensión no controlada (sistólica >150 mm Hg y/o diastólica >100 mm Hg) o enfermedad cardiovascular clínicamente significativa (es decir, activa): accidente cerebrovascular (CVA)/apoplejía o infarto de miocardio dentro de los 6 meses previos a la primera medicación del estudio, angina inestable, insuficiencia cardíaca congestiva (CHF) de grado II o mayor según la Asociación Cardíaca de Nueva York (NYHA), o arritmia cardíaca grave que requiera medicación.

12. Infección por HIV, HBV o HCV conocida presente.

13. Disnea de reposo a causa de complicaciones de una neoplasia maligna avanzada u otra enfermedad que requiera terapia con oxígeno continua.

14. Procedimiento quirúrgico importante o lesión traumática importante dentro de los 28 días previos a la aleatorización o previsión de la necesidad de una intervención quirúrgica importante durante el transcurso del tratamiento del

estudio.

15. Falta de integridad física del tracto gastrointestinal superior, síndrome de malabsorción clínicamente significativa o incapacidad de tomar medicación por vía oral.

16. Recepción de antibióticos intravenosos para una infección dentro de los 14 días previos a la aleatorización.

17. Tratamiento diario crónico con corticosteroides presente (dosis de 10 mg/día de equivalente de metilprednisolona), excluyendo esteroides inhalados.

18. Hipersensibilidad conocida a cualquiera de las medicaciones del estudio o a excipientes de anticuerpos humanos o humanizados recombinantes.

19. Antecedentes de recibir cualquier tratamiento investigacional dentro de los 28 días previos a la aleatorización.

20. Participación simultánea en cualquier ensayo clínico.

Grupo A

Pertuzumab (infusión IV)

Se administra el Día 1 del primer ciclo de tratamiento como una dosis de carga de 840 mg, seguida de 420 mg el Día 1 de cada uno de los 3 ciclos semanales posteriores.

Las infusiones iniciales de Pertuzumab se administrarán durante 90 ($\pm$ 10) minutos y los pacientes se observarán durante al menos 30 minutos desde el momento en que se termine la infusión para detectar síntomas relacionados con la infusión, como fiebre, escalofríos, etc. La interrupción o reducción de la velocidad de la infusión puede disminuir dichos síntomas. Si la infusión es bien tolerada, las infusiones posteriores pueden administrarse durante 30 ($\pm$ 10) minutos y los pacientes pueden ser observados durante 30 minutos adicionales.

Se administra Trastuzumab (infusión IV administrada después del Pertuzumab) el Día 1 del primer ciclo de tratamiento como una dosis de carga de 8 mg/kg, seguida de 6 mg/kg el Día 1 de cada uno de los 3 ciclos semanales posteriores; a administrarse de acuerdo con la etiqueta del producto.

AI (oral)

Administrado de acuerdo con la etiqueta del producto (anastrozol: 1 mg una vez al día; letrozol: 2,5 mg una vez al día).

Quimioterapia de inducción

Los pacientes que reciben quimioterapia de inducción hasta las primeras 18 semanas del período de tratamiento recibirán un taxano (Docetaxel cada 3 semanas o paclitaxel semanalmente), administrado de acuerdo con la etiqueta del producto respectivo. La quimioterapia se administrará luego de las infusiones de anticuerpo monoclonal (Pertuzumab y/o Trastuzumab).

En los pacientes que reciban la quimioterapia de inducción, el tratamiento con el AI comenzará luego de la fase de quimioterapia de inducción.

Grupo de control - Grupo B

Trastuzumab (infusión IV)

El Día 1 del primer ciclo de tratamiento como una dosis de carga de 8 mg/kg, seguida de 6 mg/kg el Día 1 de cada uno de los 3 ciclos semanales posteriores; a administrarse de acuerdo con la etiqueta del producto.

AI (oral)

Administrado de acuerdo con la etiqueta del producto (anastrozol: 1 mg una vez al día; letrozol: 2,5 mg una vez al día).

Quimioterapia de inducción

Igual que para el grupo investigacional.

Resultado de eficacia primario

PFS (definida como el tiempo desde la aleatorización hasta la primera evolución de la enfermedad documentada radiográficamente o la muerte por cualquier causa, la que ocurra primero).

Resultado de eficacia secundario

- OS
- ORR
- CBR
- Duración de la respuesta
- Tiempo hasta la respuesta

Seguridad

- Incidencia y gravedad de los eventos adversos (AE) y eventos adversos graves (SAE)
- Incidencia de CHF
- LVEF durante el transcurso del estudio
- Anomalías en las pruebas de laboratorio

Se prevé que la combinación de Pertuzumab, Trastuzumab y AI será segura y eficaz en la población de pacientes y que la adición de Pertuzumab al Trastuzumab y un AI extenderá la supervivencia sin evolución (PFS) en comparación con el Trastuzumab más un AI sin Pertuzumab.

EJEMPLO 9

Pertuzumab para mejorar la supervivencia global (OS) en pacientes con cáncer

Antecedentes: En el estudio CLEOPATRA del Ejemplo 3 anterior, 808 pacientes con cáncer de mama metastásico (MBC) de primera línea (1L) HER2 positivo se

asignaron aleatoriamente al tratamiento con Placebo+Trastuzumab+Docetaxel (Pla+T+D) o Pertuzumab+Trastuzumab+Docetaxel (P+T+D). El criterio de evaluación principal de la supervivencia sin evolución evaluada de manera independiente mejoró significativamente con P+T+D en comparación a Pla+T+D (índice de riesgo (HR)=0,62; $P<0,0001$; medianas, 18,5 frente a 12,4 meses) (Ejemplo 3 anterior). Este ejemplo incluye un segundo análisis interino de la supervivencia global (OS) luego de un seguimiento más extendido.

Métodos: Este análisis interino de la supervivencia global (OS) se realizó aplicando la función de gasto alfa Lan-DeMets con el límite de detención de O'Brien-Fleming (OBF) para mantener el error de tipo I general en 5 %. Sobre la base del número de eventos de OS observados, el límite OBF para la significancia estadística en este análisis fue $P\leq 0,0138$. Se utilizó la prueba log-rank, estratificada según el estado de tratamiento previo y la región geográfica, para comparar la OS entre grupos en la población con intención de tratamiento. Se utilizó el enfoque de Kaplan-Meier para estimar la mediana de OS en ambos grupos; se utilizó un modelo de riesgo proporcional de Cox para estimar el HR y los CI de 95 %. Los análisis de OS de los subgrupos se realizaron para los factores de estratificación y otras características de referencia clave.

Resultados: Al momento de este análisis, la mediana del seguimiento era de 30 meses y habían ocurrido 267 muertes (69 % de los eventos planificados para el análisis final). Los resultados mostraron una mejora estadísticamente significativa en la OS a favor del P+T+D (HR=0,66; intervalo de confianza (CI) del 95 %, 0,52-0,84; $P=0,0008$). Este HR representa una disminución del 34 % en el riesgo de muerte. El análisis logró una significancia estadística y, por lo tanto, se considera el análisis de OS confirmatorio. La mediana de OS fue de 37,6 meses en el grupo Pla y aún no se ha alcanzado en el grupo P. El efecto del tratamiento fue generalmente consistente en los subgrupos predefinidos en función de las variables de referencia y los factores de estratificación, incluyendo: tratamiento (neo)adyuvante previo (HR=0,66; CI del 95 %, 0,46-0,94); sin tratamiento (neo)adyuvante previo (HR=0,66; CI del 95 %, 0,47-0,93); T (neo)adyuvante previo (HR=0,68; CI del 95 %, 0,30-1,55); enfermedad negativa para el receptor de hormonas (HR=0,57; CI del 95 %, 0,41-0,79); y enfermedad positiva para el receptor de hormonas (HR=0,73; CI del 95 %, 0,50-1,06). Las estimaciones de Kaplan-Meier de las tasas de OS muestran un beneficio de supervivencia con

P+T+D de 1, 2 y 3 años.

Tabla 14: Beneficio de supervivencia global con Pertuzumab

	Pla+T+D	P+T+D	Δ
	Tasas de supervivencia, %		
1 año	89,0	94,4	5,4
2 años	69,4	80,7	11,3
3 años	50,4	65,8	15,4

La mayoría de los pacientes recibió tratamiento anticáncer luego de la interrupción del tratamiento del estudio (64 % del grupo Pla, 56 % del grupo P). El tratamiento posterior con agentes dirigidos a HER2 (T, lapatinib, T emtansina) estuvo equilibrado entre los grupos. Las causas de muerte no variaron desde el primer análisis interino de OS, siendo la enfermedad progresiva la causa más común. Los eventos adversos con la muerte como resultado fueron raros y estuvieron equilibrados entre los grupos.

Conclusiones: El tratamiento de pacientes con MBC 1L HER2 positivo con P+T+D en comparación con Pla+T+D se asoció con una mejora en la OS, que fue tanto significativa estadísticamente como importante clínicamente. Estos resultados muestran que la combinación del bloqueo de HER2 y la quimioterapia usando el régimen P+T+D puede considerarse un estándar de cuidado para los pacientes con MBC HER2 positivo en el entorno de 1L.

Estos datos relativos a la OS pueden incluirse en el prospecto con información de receta sobre el Pertuzumab en un artículo de fabricación como en el Ejemplo 4 anterior, por ejemplo.

EJEMPLO 10

Pertuzumab y Trastuzumab con un taxano como terapia de primera línea para pacientes con cáncer de mama avanzado HER2 positivo (PERUSE)

Antecedentes: El Pertuzumab (P), un anticuerpo monoclonal humanizado, inhibe la señalización posterior de HER2 mediante la unión al dominio de dimerización del receptor y la prevención de la heterodimerización con otros miembros de la familia HER. El epítipo reconocido por P es distinto de aquel al que se une el Trastuzumab (H) y, por lo tanto, sus mecanismos de acción complementarios dan

como resultado un bloqueo de HER2 más amplio. Los datos del ensayo de fase III CLEOPATRA mostraron una PFS mejorada significativamente en los pacientes (pts) que recibieron P + H + docetaxel en comparación con H + docetaxel + placebo como tratamiento de primera línea para el cáncer de mama (BC) metastásico HER2 positivo.

Diseño del ensayo: Este es un estudio de fase IIIb, multicéntrico, abierto, de grupo único en pacientes con BC metastásico o recurrente a nivel local HER2 positivo que no han sido tratados con tratamiento anticáncer no hormonal sistémico para el cáncer metastásico. Los pacientes recibirán, P: dosis inicial de 840 mg, 420 mg cada tres semanas IV; H: dosis inicial de 8 mg/kg, 6 mg/kg cada tres semanas IV; taxano: docetaxel, paclitaxel o nab-paclitaxel de acuerdo con las pautas locales. El tratamiento se administrará hasta la evolución de la enfermedad o la toxicidad inaceptable. Un cambio en el protocolo planificado permitirá que los pacientes positivos para el receptor de hormonas reciban tratamiento endócrino junto con P+H luego de la finalización del tratamiento con taxano, de acuerdo con la práctica clínica.

Criterio de elegibilidad: Al comienzo del estudio, los pacientes deben tener una LVEF ≥ 50 %, una PS del ECOG de 0, 1 o 2, un intervalo sin enfermedad ≥ 6 meses, y no deben haber recibido agentes anti-HER2 para el tratamiento del BC metastásico anteriormente. El uso anterior de H y/o lapatinib en el entorno (neo)adyuvante está permitido, siempre que no haya habido una evolución de la enfermedad durante el tratamiento. Los pacientes no deben haber experimentado otras neoplasias malignas en los últimos 5 años, excepto carcinoma *in situ* de cuello de útero o carcinoma de células basales. No debe haber pruebas clínicas o radiográficas de metástasis en el CNS o enfermedad cardiovascular clínicamente significativa.

Objetivos específicos: Dado que el H no estaba disponible en gran medida en el entorno (neo)adyuvante antes del reclutamiento para CLEOPATRA, una proporción relativamente baja de pacientes en el CLEOPATRA habían recibido H previamente. PERUSE evaluará la seguridad y tolerabilidad de P+H+opción de taxano como tratamiento de primera línea para los pacientes con BC metastásico o avanzado a nivel local HER2 positivo en una población de pacientes con probabilidad de haber experimentado una mayor exposición al tratamiento previo

con H.

Métodos estadísticos: Los criterios de valoración primarios del estudio PERUSE son la seguridad y la tolerabilidad. Los criterios de valoración secundarios incluyen PFS, OS, ORR, CBR, duración de la respuesta, tiempo hasta la respuesta y calidad de vida. El análisis final se llevará a cabo cuando a 1500 pacientes se les haya realizado un seguimiento durante al menos 12 meses luego de que el último paciente haya recibido el último tratamiento del estudio, salvo que no se hayan seguido, hayan retirado el consentimiento o hayan muerto, o que el estudio sea cancelado de manera anticipada por el patrocinador. Los análisis de seguridad se planifican luego de la inscripción de ~350, 700 y 1000 pacientes. Adicionalmente, una junta de control de datos y seguridad revisará los datos de seguridad luego de la inscripción de ~50 pacientes y luego cada 6 meses.

Se prevé que el Pertuzumab y Trastuzumab con un taxano serán eficaces como tratamiento de primera línea para los pacientes con cáncer de mama avanzado HER2 positivo de acuerdo con el protocolo en este ejemplo.

EJEMPLO 11

Pertuzumab combinado con quimioterapia en el cáncer de ovario con HER3 bajo

El cáncer de ovario epitelial, junto con el carcinoma peritoneal primario y el carcinoma de trompas de falopio, es la quinta causa principal de muertes relacionadas con el cáncer en mujeres en Europa (Bray et ál. *Int. J. Cancer* 113:977-90 (2005)). A menudo el cáncer de ovario no se diagnostica hasta que ha evolucionado a una etapa avanzada, momento en el cual el tratamiento estándar es la resección quirúrgica seguida de quimioterapia. Aunque la adición de taxanos a la quimioterapia basada en platino ha dado como resultado que aproximadamente un 80 % de los pacientes logre una respuesta completa (CR), la enfermedad reaparece en la mayoría de los pacientes, y más del 50 % de los pacientes a los que se les diagnostica cáncer de ovario epitelial finalmente mueren a causa de su enfermedad (Du Bois et ál. *Cancer* 115:1234-1244 (2009)). Al fallar la quimioterapia basada en platino, existen unas pocas opciones terapéuticas. Los pacientes con una enfermedad sensible al platino (la reaparición de la enfermedad ocurre más de 6 meses después del último ciclo de quimioterapia basada en

platino) a menudo son tratados con terapia basada en platino y tienen una supervivencia sin evolución (PFS) de aproximadamente 9-10; sin embargo, para los pacientes con una enfermedad primaria resistente al platino, el pronóstico es sustancialmente peor. Para estos pacientes, la repetición del tratamiento con terapia basada en platino o la intervención quirúrgica no es razonable; por el contrario, los pacientes con una enfermedad resistente al platino a menudo son tratados con quimioterapia de agente único, como topotecán, doxorubicina liposomal pegilada (PLD), paclitaxel y gemcitabina.

La tasa de respuesta objetiva para los pacientes con una enfermedad resistente al platino oscila entre 10 y 20 %, mientras que la mediana de supervivencia sin evolución (PFS) oscila entre 3,5 y 4 meses. La enfermedad resistente al platino no tiene cura; los objetivos del tratamiento para estos pacientes incluyen la paliación de los síntomas, la supervivencia prolongada y las mejoras en la calidad de vida (QoL). En general, los resultados de los ensayos clínicos principales realizados en los últimos 20 años muestran que la mediana de PFS para los pacientes con enfermedad avanzada oscila entre 16 y 23 meses, mientras que la mediana de supervivencia global (OS) oscila entre 31 y 65 meses.

La mayoría de las líneas celulares de cáncer de ovario y muchas muestras de biopsias de cáncer de ovario expresan todos los miembros de la familia de receptores HER ((Campiglio et ál. *J. Cell Biochem* 73:522-32 (1999)). Los más estudiados han sido EGFR y HER2, y se han sometido a prueba múltiples agentes dirigidos a los receptores tirosina cinasa o tirosina cinasas intracelulares asociadas.

En un estudio reciente, los análisis cuantitativos de la proteína HER2 demostraron que los tumores de ovario malignos tienen niveles de HER2 significativamente más altos en comparación con los tumores de ovario benigno y los ovarios normales. Además, se ha observado una correlación entre los niveles de las proteínas HER2 y HER3 (Steffensen et ál. *Int J Oncol.* 33:195-204 (2008)). Los estudios en sistemas de cultivo celular han demostrado que los heterodímeros de HER3–HER2 activados por herregulina provocan las respuestas proliferativas y de transformación más fuertes de cualquier combinación de receptores posible (Pinkas-Kramarski et ál. *EMBO J.* 15:2452-67 (1996); Riese et ál. *Mol Cell Biol* 15:5770-6 (1995). Errata en: *Mol Cell Biol* 16:735 (1996)). La potencia de estas

respuestas biológicas probablemente es el resultado de la activación doble y eficaz de las vías de la cinasa MAP y la cinasa PI3. Además, HER3 es el activador más potente de la vía de cinasa PI3/AKT (Olayioye et ál. *EMBO J* 19:3159-67 (2000)). Los estudios en líneas celulares de cáncer de mama con amplificación de HER2 muestran que HER3 pero no EGFR es fundamental para la señalización de HER2, y que HER3 inhibe el crecimiento en cultivo tridimensional e induce la regresión tumoral rápida de xenoinjertos *in vivo* (Lee-Hoeflich et ál. *Cancer Res* 68:5878-87 (2008)).

Adicionalmente, la expresión de HER3 se ha considerado como un posible factor de riesgo en el cáncer de ovario (Tanner et ál. *J Clin Oncol* 24:4317-23 (2006)).

En un ensayo de fase II multicéntrico (TOC2689g) en pacientes con cáncer de ovario avanzado que reapareció después del tratamiento con quimioterapia basada en platino o que era resistente a este, los pacientes que se inscribieron en el Cohorte 1 (n=61) recibieron una dosis de carga de 840 mg de Pertuzumab, seguida de 420 mg de Pertuzumab el Día 1 de cada ciclo de 3 semanas, y los pacientes en el Cohorte 2 (n=62) recibieron 1050 mg de Pertuzumab el Día 1 de cada ciclo de 3 semanas. Se observaron resultados similares en ambos cohortes en términos de tasa de respuesta general y mediana de PFS. Ocho pacientes (4 en cada cohorte) tenían indicios de enfermedad estable (SD) de al menos 6 meses de duración. Las medianas de PFS y OS fueron de 6,6 semanas y 52,7 semanas, respectivamente, para la población general.

Los resultados de este estudio llevaron a dos ensayos de fase II aleatorizados en poblaciones sensibles al platino y resistentes al platino. En el estudio TOC3258g, se evaluaron la eficacia y la seguridad de gemcitabina + Pertuzumab frente a gemcitabina + placebo en pacientes con cáncer de trompas de falopio, peritoneal primario o de ovario avanzado que era resistente a la quimioterapia basada en platino (Amler et ál. *J Clin Oncol* 26:5552 (2008)). El estudio permitía que los pacientes se cruzaran para recibir Pertuzumab al momento de la evolución de la enfermedad. La mediana de PFS fue de 2,6 meses en el grupo de gemcitabina + placebo y de 2,9 meses en el grupo de gemcitabina + Pertuzumab. La mediana de OS fue similar entre los grupos del tratamiento. De los eventos adversos (AE) más comunes, los que aumentaron (en al menos 6 pacientes) en el cohorte tratado con Pertuzumab incluyeron fatiga, náuseas, diarrea, dolor de espalda, dispepsia,

estomatitis, dolor de cabeza, epistaxis, rinorrea, erupción y neutropenia de grado 3-4.

En el estudio BO17931, 149 pacientes con cáncer de ovario que experimentaron una reaparición 6 meses después del tratamiento basado en platino se aleatorizaron para recibir una combinación de paclitaxel y carboplatino o gemcitabina con o sin Pertuzumab. Luego de 6 ciclos de tratamiento, se suspendió la quimioterapia y los pacientes en el grupo de quimioterapia + Pertuzumab continuaron recibiendo Pertuzumab solo por hasta 11 ciclos adicionales (total de 17 ciclos de Pertuzumab). No hubo diferencias significativas en la PFS o en la OS para el grupo total. La mediana de PFS fue de 34,1 semanas para el grupo de quimioterapia + Pertuzumab frente a 31,3 para el grupo de quimioterapia solo; sin embargo, un análisis exploratorio de subconjuntos de la expresión de ARNm de HER3 con un intervalo sin tratamiento de 6-12 meses indicó una tendencia hacia el beneficio clínico en pacientes que expresan niveles más altos de ARNm de HER3 (Kaye et ál. *J Clin Oncol* 26:5520 (2008)).

Se examinaron las muestras de tejido de archivo de pacientes inscriptos en ambos estudios de fase II aleatorizados mediante reacción en cadena de la polimerasa de transcriptasa inversa (qRT-PCR) para determinar los niveles de expresión de ARNm de los receptores HER EGFR, HER2, HER3 y dos ligandos de HER: anfirregulina y betacelulina.

Solo la expresión de ARNm de HER3 tumoral se asoció con una diferencia significativa en la PFS. Para los pacientes que alcanzaron una respuesta clínica, se observaron PR en 9 pacientes en el grupo de gemcitabina + Pertuzumab y 3 en el grupo de gemcitabina + placebo. Seis de los pacientes tratados con gemcitabina + Pertuzumab con PR tenían niveles de ARNm de HER3 tumoral menores que la mediana del nivel. Por el contrario, ninguno de los pacientes en el grupo de gemcitabina + placebo cuyos niveles de ARNm de HER3 tumoral eran menores que la mediana del nivel de la población del estudio experimentó una PR. 6 pacientes adicionales alcanzaron PR, todos los cuales tenían niveles de ARNm de HER3 tumoral iguales o mayores que la mediana del nivel de la población del estudio. De estos pacientes, 3 recibieron gemcitabina + Pertuzumab y 3 recibieron gemcitabina + placebo, lo que sugiere que el Pertuzumab no tuvo ningún efecto en esta población.

Los pacientes con una expresión de ARNm de HER3 baja (menor que la mediana del nivel de la población del estudio) demostraron un índice de riesgo (HR) de PFS de 0,32 frente a 1,68 para los pacientes con expresión de ARNm de HER3 mayor o igual que la mediana de nivel; es decir, el efecto de agregar Pertuzumab tuvo una tendencia en la dirección opuesta. No se detectó ningún beneficio significativo en la OS para los pacientes con expresión de ARNm de HER3 baja; sin embargo, se observó una tendencia hacia una mayor OS en los pacientes que recibieron Pertuzumab. Los pacientes con una expresión de ARNm de HER3 alta demostraron una OS con un HR de 1,59.

Para evaluar el valor pronóstico, la expresión de ARNm de HER3 se correlacionó con la PFS y la OS para los pacientes en el grupo de gemcitabina + placebo. La mediana de PFS fue de 1,4 meses para los pacientes con expresión de ARNm de HER3 baja (n = 35), en comparación con 5,5 meses para los pacientes con expresión de ARNm de HER3 alta (n = 24). De manera similar, la mediana de OS para los pacientes con expresión de ARNm de HER3 baja fue de 8,4 meses, en comparación con 18,2 meses para los pacientes con expresión de ARNm de HER3 alta.

En el estudio BO17931, no se observó ningún efecto del tratamiento en los pacientes con expresión de ARNm de HER3 baja (menor que la mediana del nivel de esta población de estudio). Sin embargo, en un análisis exploratorio de los pacientes con un intervalo sin tratamiento de 6-12 meses, hubo una tendencia hacia el beneficio para la combinación de quimioterapia con Pertuzumab en términos de PFS.

Resumen de este estudio

Este es un ensayo multicéntrico de dos partes: una Parte 1 de preinclusión de seguridad no aleatorizada y una Parte 2 doble ciego aleatorizada.

La **Parte 1** se realizará para evaluar la seguridad y la tolerabilidad del Pertuzumab en una combinación nueva con dos agentes quimioterapéuticos (topotecán o paclitaxel). La Parte 2 del ensayo es un posible ensayo multicéntrico, de dos grupos, controlado con placebo, doble ciego, aleatorizado del Pertuzumab en

combinación con quimioterapia (topotecán, paclitaxel o gemcitabina). Los pacientes recibirán la medicación del ensayo hasta la evolución de la enfermedad según los Criterios de Evaluación de Respuestas en Tumores Sólidos (RECIST), versión 1.1, la evolución de la enfermedad de acuerdo con los criterios del Intergrupo de Cáncer Ginecológico (GCIG) de enfermedad evaluable por CA-125, la toxicidad inaceptable, el retiro del consentimiento o la muerte. La PFS se evaluará en la Parte 1 del ensayo, pero debido al número reducido de pacientes y eventos de PFS por cohorte, los resultados serán meramente descriptivos. El diseño del ensayo para la Parte 1 del estudio se proporciona en la Figura 30.

En la **Parte 2** del ensayo, los pacientes se asignarán de manera aleatoria con una relación 1:1 para recibir ya sea:

- **Grupo A:** Pertuzumab en combinación con quimioterapia (topotecán, paclitaxel o gemcitabina), o
- **Grupo B:** Pertuzumab-placebo más quimioterapia (topotecán, paclitaxel o gemcitabina).

La asignación de la medicación del estudio será doble ciego con respecto a si el paciente recibe Pertuzumab o Pertuzumab-placebo. El agente de quimioterapia asignado quedará a criterio del investigador.

Los factores de estratificación para la Parte 2 del ensayo serán:

- Cohorte de quimioterapia seleccionada (topotecán frente a paclitaxel frente a gemcitabina).
- Tratamiento antiangiogénico anterior (sí o no). Si el paciente ya ha participado en un ensayo ciego con un agente antiangiogénico, el paciente se inscribirá en el mismo estrato que los pacientes que se sabe han recibido un agente antiangiogénico con anterioridad.
- Intervalo sin tratamiento (TFI) desde el tratamiento con platino (estrictamente menor que 3 meses frente a 3-6 meses inclusive, antes del primer tratamiento del estudio).

El diseño del ensayo para la Parte 2 del estudio se proporciona en la Figura 31.

Objetivos principales del estudio:

Parte 1: El objetivo principal para la Parte 1 de este estudio es determinar la seguridad y tolerabilidad del Pertuzumab en combinación con el topotecán o bien con el paclitaxel.

Parte 2: El objetivo principal de la Parte 2 de este estudio es determinar si el Pertuzumab más quimioterapia es superior al placebo más quimioterapia, según la medición mediante la PFS.

Objetivos secundarios del estudio:

Parte 1: El objetivo secundario para la Parte 1 de este estudio es evaluar descriptivamente la PFS del Pertuzumab en combinación con el topotecán o bien con el paclitaxel.

Parte 2: Los objetivos secundarios para la Parte 2 de este estudio son determinar si el Pertuzumab más quimioterapia es superior al placebo más quimioterapia con respecto a:

- OS
- tasa de respuesta objetiva
- intervalo sin evolución biológica (PFI_{BIO})
- seguridad y tolerabilidad
- QoL.

Mediciones de resultados de eficacia

Las siguientes mediciones de resultados de eficacia se tomarán en la **Parte 1** del ensayo:

- PFS, que se define como el tiempo desde la aleatorización en la Parte 1 del ensayo, hasta la evolución de la enfermedad según RECIST versión 1.1 o de

acuerdo con los criterios de GCIG de enfermedad evaluable por CA-125 o la muerte por cualquier causa, la que ocurra primero.

Las mediciones de resultados de eficacia para la **Parte 2** de este ensayo son las siguientes:

- PFS, que se define como el tiempo desde la aleatorización en la Parte 2 del ensayo, hasta la evolución de la enfermedad según RECIST versión 1.1 o de acuerdo con los criterios de GCIG de enfermedad evaluable por CA-125 o la muerte por cualquier causa, la que ocurra primero.
- OS, definida como el tiempo desde la aleatorización en la Parte 2 del ensayo hasta la muerte por cualquier causa.
- Tasa de respuesta objetiva (ORR), que se basará en RECIST versión 1.1 y se evaluará mediante la mejor respuesta general (confirmada) (BOR), definida como la mejor respuesta registrada desde el comienzo del tratamiento en la Parte 2 del ensayo hasta la evolución/recurrencia de la enfermedad (tomando como referencia para la PD las menores mediciones registradas desde el comienzo del tratamiento en la Parte 2 del ensayo). Los pacientes deben tener dos evaluaciones consecutivas de respuesta parcial (PR) o respuesta completa (CR) para ser un respondedor. La PR o CR debe confirmarse por dos evaluaciones de tumor consecutivas con al menos 4 semanas de diferencia. Solo los pacientes con una enfermedad medible al comienzo del estudio se incluirán en el análisis de la respuesta objetiva.
- Los pacientes que tengan una respuesta según RECIST versión 1.1 y usando los criterios de respuesta del 50 % para CA-125 se definen como respondedores, mientras que los pacientes que solo tengan una respuesta como se define según RECIST se definen como respondedores RECIST. Los pacientes que no tengan una respuesta según RECIST, pero que tengan una respuesta definida usando los criterios de respuesta del 50 % para CA-125 se definen como respondedores CA-125.
- La PFI_{BIO}, definida en función de un aumento en serie progresivo de CA-125 en suero (evaluado de acuerdo con los criterios del CGIG) como el tiempo desde la

fecha de la aleatorización en la Parte 2 del ensayo hasta el primer aumento documentado en los niveles de CA-125 a: dos veces el límite superior de la normalidad (para los pacientes con CA-125 previo al tratamiento normal o CA-125 previo al tratamiento elevado y normalización inicial durante el tratamiento), o dos veces el valor nadir (para los pacientes con CA-125 elevado al comienzo del estudio que no se normalizó durante el tratamiento).

Mediciones de resultados de seguridad

En la Parte 1 del estudio se evaluarán la seguridad y la tolerabilidad luego de que todos los pacientes hayan recibido 3 ciclos de tratamiento.

Además, las mediciones de resultados de seguridad para este estudio se evaluarán tanto en la Parte 1 como la 2 del estudio, y son las siguientes:

- incidencia, naturaleza y gravedad de todos los AE, eventos adversos graves (SAE), AE con NCI-CTCAE versión 4.0 con grados ≥ 3 y AE que causen la interrupción anticipada de la medicación del estudio
- interrupción anticipada del estudio y el tratamiento del estudio
- trastornos cardíacos/incidencia de insuficiencia cardíaca congestiva
- anomalías en las pruebas de laboratorio
- fracción de eyección del ventrículo izquierdo

Criterios de inclusión

1. Pacientes femeninos de 18 años de edad o mayores.
2. Niveles de expresión de ARNm de HER3 bajos (relación de concentración igual o menor que 2,81, según se evalúa mediante qRT-PCR en un instrumento COBAS z480®).
3. Cáncer de ovario epitelial histológica o citológicamente confirmado y

documentado que sea resistente al platino o refractario al platino (definido como la evolución dentro de los 6 meses posteriores a la finalización de un mínimo de 4 ciclos de tratamiento con platino o evolución durante el tratamiento con platino).

4. Al menos una lesión medible y/o enfermedad no medible de acuerdo con RECIST versión 1.1, o enfermedad evaluable por el antígeno de cáncer 125 (CA-125) de acuerdo con los criterios del Intergrupo de Cáncer Ginecológico (GCIg). Los siguientes tipos histológicos son elegibles:

- Adenocarcinoma no especificado de otra manera.
- Adenocarcinoma de células claras.
- Adenocarcinoma endometriode.
- Tumor de Brenner maligno.
- Carcinoma epitelial mixto, incluidos los tumores müllerianos mixtos malignos.
- Adenocarcinoma mucinoso.
- Adenocarcinoma seroso.
- Carcinoma de células transicionales.
- Carcinoma no diferenciado.

5. Estado de desempeño del Grupo Oncológico Cooperativo del Este (ECOG) de 0 a 2.

6. LVEF mayor o igual que 55 %.

Dosificación y administración de Pertuzumab

Se administrarán Pertuzumab y Pertuzumab-placebo como una infusión intravenosa el Día 1 del primer ciclo de tratamiento como una dosis de carga de 840, seguida de 420 mg el Día 1 de cada uno de los 3 ciclos semanales posteriores. La infusión inicial de Pertuzumab/Pertuzumab-placebo se administrará durante 60 minutos seguida de un período observacional de 60 minutos en una posición sentada. Si la infusión es bien tolerada, las siguientes infusiones pueden administrarse durante 30 minutos, seguidas de un período observacional de 30 minutos, luego del cual se administrará el agente de quimioterapia. La medicación previa debe implementarse de acuerdo con las prácticas locales y la quimioterapia

seleccionada.

Dosificación y administración de topotecán

El topotecán debe administrarse como una infusión intravenosa de 1,25 mg/m² durante 30 minutos diariamente los Días 1-5 cada tres semanas, según las instrucciones en el resumen de las características del producto.

Dosificación y administración de Paclitaxel

El Paclitaxel debe administrarse como una infusión intravenosa de 80 mg/m² durante una hora los Días 1, 8, 15 y 22. Los farmacéuticos deben seguir el resumen de las características del producto para la preparación y la administración de la dosis de 80 mg/m².

Dosificación y administración de Gemcitabina

La Gemcitabina (Parte 2 del estudio solamente) debe administrarse como una infusión intravenosa de 1000 mg/m² durante 30 minutos los Días 1 y 8 cada tres semanas según las instrucciones descritas en el resumen de las características del producto.

Expresión de ARNm de HER3

Se les solicitará a los pacientes que consientan específicamente a la recolección y prueba de muestras de tejido de tumores primarios para evaluar el nivel de ARNm de HER3, incluyendo los niveles de ARNm y proteínas de otros receptores de la familia HER, por ejemplo, HER2, antes de que den su consentimiento para participar en el ensayo. Solo los pacientes que tengan tumores que expresen niveles bajos de ARNm de HER3 serán elegibles para participar en el ensayo.

Durante el análisis inicial de los niveles de ARNm de HER3, se evaluarán el nivel de ARNm y/o el nivel de proteínas de otros receptores de la familia HER (por ejemplo, EGFR, HER2 o HER4) en paralelo a la evaluación de HER3, a fin de obtener una descripción más completa del estado de los receptores de la familia HER según el nivel de ARNm.

El límite definido para la elegibilidad del estudio se define como una relación de concentración $\leq 2,81$ según la evaluación mediante qRT-PCR en un instrumento COBAS z480® usando el “ensayo de expresión de ARNm de HER2 & HER3 (qRT-PCR) COBAS®” proporcionado por Roche Molecular Diagnostics. La base para la definición del límite se basa en un modelo de límite de estudios anteriores, así como en una función de transformación que tuvo que introducirse dado que el ensayo se cambió a un nuevo instrumento, el COBAS z480®. Se prevé que el 40-50 % de los pacientes analizados tendrán niveles de ARNm de HER3 por debajo del límite de 2,81 y que 30 % de los pacientes que expresen niveles bajos de ARNm de HER3 no serán elegibles para la inscripción debido a otros criterios de inclusión/exclusión.

A todos los pacientes se les requerirá la presentación de una muestra de un tumor fijado con formalina y contenido en parafina del tumor primario de la cirugía original antes del análisis; no podrán presentarse muestras de citología en su lugar. Se evaluará el nivel de expresión de ARNm de HER3 de los pacientes, así como los niveles de expresión de ARNm y expresión de proteínas de otros receptores de la familia HER usando un ensayo qRT-PCR e IHC. Dicha evaluación de la expresión de ARNm/proteína de los receptores HER ocurrirá luego de obtener el consentimiento informado del paciente en cualquier momento posterior a la cirugía primaria y anterior al análisis.

Se prevé que el Pertuzumab en combinación con topotecán o paclitaxel será seguro y eficaz en pacientes con cáncer de ovario epitelial, peritoneal primario o de trompas de falopio.

Además, se prevé que el Pertuzumab más quimioterapia (topotecán, paclitaxel o gemcitabina) será superior al placebo más quimioterapia en pacientes con cáncer de ovario epitelial, peritoneal primario o de trompas de falopio cuando la eficacia se mida según la PFS.

REIVINDICACIONES

1. Un método para extender la supervivencia sin evolución en una población de pacientes con cáncer de mama HER2 positivo en 6 meses o más que comprende administrar Pertuzumab, Trastuzumab y quimioterapia a los pacientes de la población.
2. El método de la reivindicación 1, que da como resultado una tasa de respuesta objetiva de 80 % o más en los pacientes de la población.
3. El método de la reivindicación 1 o la reivindicación 2, donde la quimioterapia comprende taxano.
4. El método de la reivindicación 3, donde el taxano es Docetaxel.
5. El método de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, donde el cáncer de mama es metastásico o recurrente a nivel local, cáncer de mama inoperable o enfermedad *de novo* en etapa IV.
6. El método de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, donde los pacientes de la población no han recibido tratamiento previo o han recaído después de una terapia adyuvante.
7. El método de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, donde el cáncer de mama HER2 positivo se define como inmunohistoquímica (IHC) 3+ y/o relación de amplificación de hibridación fluorescente *in situ* (FISH) $\geq 2,0$.
8. El método de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, donde los pacientes de la población tienen una fracción de eyección del ventrículo izquierdo (LVEF) ≥ 50 % al comienzo del estudio.
9. El método de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, donde los pacientes de la población tienen un estado de desempeño del Grupo Oncológico Cooperativo del Este (ECOG PS) de 0 o 1.
10. Un método para combinar dos anticuerpos HER2 para tratar el cáncer

HER2 positivo sin aumentar la toxicidad cardíaca en una población de pacientes con cáncer HER2 positivo, que comprende administrar Pertuzumab, Trastuzumab y quimioterapia a los pacientes de la población.

11. El método de la reivindicación 10, donde la toxicidad cardíaca en la población de pacientes se monitorea para detectar la incidencia de la disfunción sistólica ventricular izquierda (LVSD) sintomática o la insuficiencia cardíaca congestiva (CHF), o la disminución en la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (LVEF).

12. El método de la reivindicación 10 o la reivindicación 11, donde el cáncer HER2 positivo es cáncer de mama.

13. El método de cualquiera de las reivindicaciones 10 a 12, donde el cáncer de mama es metastásico o recurrente a nivel local, cáncer de mama inoperable o enfermedad *de novo* en etapa IV.

14. Un artículo de fabricación que comprende un vial que contiene Pertuzumab y un prospecto, donde el prospecto proporciona los datos de seguridad de la Tabla 3 o la Tabla 4.

15. El artículo de fabricación de la reivindicación 14, donde el prospecto proporciona los datos de eficacia de la Tabla 2, la Tabla 5, la Figura 8 o la Figura 10.

16. El artículo de fabricación de la reivindicación 14 o la reivindicación 15, donde el vial es un vial de dosis única que contiene alrededor de 420 mg de Pertuzumab.

17. Un método para producir un artículo de fabricación que comprende envasar juntos un vial que contiene Pertuzumab y un prospecto, donde el prospecto proporciona los datos de seguridad de la Tabla 3 o la Tabla 4.

18. Un método para asegurar el uso seguro y eficaz de Pertuzumab que comprende envasar juntos un vial que contiene Pertuzumab y un prospecto, donde el prospecto proporciona los datos de seguridad de la Tabla 3 o la Tabla 4 y los

datos de eficacia de la Tabla 2, la Tabla 5, la Figura 8 o la Figura 10.

19. Un método para el tratamiento del cáncer de mama HER2 positivo de etapa temprana que comprende administrar Pertuzumab, Trastuzumab y quimioterapia a un paciente con cáncer de mama, donde la quimioterapia comprende quimioterapia basada en antraciclina o quimioterapia basada en carboplatino.

20. El método de la reivindicación 19 donde la quimioterapia comprende quimioterapia basada en antraciclina que comprende 5-FU, epirrubicina y ciclofosfamida (FEC).

21. El método de la reivindicación 20, donde el Pertuzumab se administra de manera simultánea con la quimioterapia basada en antraciclina.

22. El método de la reivindicación 19, donde la quimioterapia comprende quimioterapia basada en carboplatino, que comprende Docetaxel y Carboplatino.

23. El método de la reivindicación 22, donde el Pertuzumab se administra de manera simultánea con la quimioterapia basada en carboplatino.

24. El método de cualquiera de las reivindicaciones 19 a 23, donde la administración de Pertuzumab no aumenta la toxicidad cardíaca con respecto al tratamiento sin Pertuzumab.

25. El método de cualquiera de las reivindicaciones 19 a 24, que comprende un tratamiento neoadyuvante o adyuvante.

26. Un método para tratar el cáncer HER2 positivo en un paciente que comprende coadministrarle al paciente una mezcla de Pertuzumab y Trastuzumab desde la misma bolsa intravenosa.

27. El método de la reivindicación 26, que comprende además administrarle quimioterapia al paciente.

28. Una bolsa intravenosa (IV) que contiene una mezcla estable de Pertuzumab y Trastuzumab adecuada para la administración a un paciente con cáncer.

29. La bolsa IV de la reivindicación 28, donde la mezcla está en solución salina.
30. La bolsa IV de la reivindicación 29, donde la solución salina comprende NaCl a alrededor de 0,9 % o NaCl a alrededor de 0,45 %.
31. La bolsa IV de cualquiera de las reivindicaciones 28 a 30, que es una bolsa de infusión de poliolefina o cloruro de polivinilo con solución salina al 0,9 % de 250 mL.
32. La bolsa IV de cualquiera de las reivindicaciones 28 a 31, que contiene una mezcla de alrededor de 420 mg o de alrededor de 840 mg de Pertuzumab y de alrededor de 200 mg a alrededor de 1000 mg de Trastuzumab.
33. La bolsa IV de cualquiera de las reivindicaciones 28 a 32, donde la mezcla es estable por hasta 24 horas a 5 °C o 30 °C.
34. La bolsa IV de cualquiera de las reivindicaciones 28 a 33, donde se ha evaluado la estabilidad mediante un ensayo seleccionado del grupo que consiste en: color, apariencia y claridad (CAC), análisis de concentración y turbidez, análisis de material particulado, cromatografía de exclusión por tamaño (SEC), cromatografía de intercambio de iones (IEC), electroforesis capilar en zona (CZE), isoelectroenfoque capilar de imagen (iCIEF) y ensayo de potencia.
35. Un método para tratar el cáncer gástrico HER2 positivo en un sujeto humano, que comprende administrarle Pertuzumab, Trastuzumab y quimioterapia al sujeto con cáncer gástrico HER2 positivo.
36. El método de la reivindicación 35, donde el cáncer gástrico comprende cáncer gástrico inoperable avanzado a nivel local, o cáncer gástrico metastásico, o cáncer gástrico avanzado recurrente luego de la operación, que no es tratable por tratamiento curativo mediante métodos conocidos, o adenocarcinoma del estómago o la unión gastroesofágica.
37. El método de la reivindicación 35 o la reivindicación 36, donde el paciente no ha recibido anteriormente tratamiento anticáncer para el cáncer gástrico

metastásico, tiene un estado de desempeño en la escala del Grupo Oncológico Cooperativo del Este (ECOG PS) de 0-1, o tiene un estado HER2 positivo de IHC 3+ o IHC2+/ISH+.

38. El método de cualquiera de las reivindicaciones 35 a 37, donde la quimioterapia comprende platino (cisplatino) y/o fluoropirimidina (capecitabina o 5-fluorouracilo (5-FU)).

39. El método de la reivindicación 38, donde se administra Pertuzumab, Trastuzumab, cisplatino y capecitabina o 5-FU.

40. El método de cualquiera de las reivindicaciones 35 a 39, donde el Pertuzumab se administra a una dosis de 840 mg en todos los ciclos de tratamiento.

41. El método de cualquiera de las reivindicaciones 35 a 40, que mejora la supervivencia global (OS) con respecto a un paciente tratado con Trastuzumab y la quimioterapia solamente, o mejora la supervivencia sin evolución (PFS) o la tasa de respuesta (RR) con respecto al tratamiento con Trastuzumab y quimioterapia solamente.

42. Un método para tratar el cáncer gástrico en un sujeto humano que comprende administrarle Pertuzumab al sujeto con cáncer gástrico, donde el Pertuzumab se administra a una dosis de 840 mg en todos los ciclos de tratamiento.

43. El método de la reivindicación 42, donde el Pertuzumab se administra a la dosis de 840 mg en los seis ciclos de tratamiento.

44. El método de la reivindicación 42 o la reivindicación 43, que mantiene los niveles mínimos de Pertuzumab por encima de alrededor de 20 µg/mL en el sujeto.

45. El método de cualquiera de las reivindicaciones 42 a 44, que comprende además administrarle Trastuzumab y quimioterapia al sujeto.

46. Un método para tratar el adenocarcinoma metastásico o inoperable HER2 positivo del estómago o la unión gastroesofágica en un paciente humano que no recibió quimioterapia previa para la enfermedad metastásica, excepto un tratamiento adyuvante o neoadyuvante anterior finalizado más de seis meses antes del tratamiento actual, que comprende administrarle Pertuzumab, Trastuzumab, cisplatino y capecitabina y/o fluorouracilo (5-FU) al paciente en una cantidad para mejorar la supervivencia sin evolución (PFS) y/o la supervivencia global (OS), donde el paciente tiene un estado de desempeño en la escala del Grupo Oncológico Cooperativo del Este (ECOG PS) de 0-1.
47. Un método para mejorar la supervivencia sin evolución (PFS) en un paciente humano con adenocarcinoma del estómago o la unión gastroesofágica metastásico o inoperable HER2 positivo, que comprende administrarle Pertuzumab al paciente en combinación con Trastuzumab y quimioterapia.
48. Un método para tratar el cáncer de mama HER2 positivo en un paciente, que comprende administrarle Pertuzumab, Trastuzumab y vinorelbina al paciente.
49. El método de la reivindicación 48, donde el Pertuzumab y el Trastuzumab se administran de manera conjunta al paciente desde una única bolsa intravenosa.
50. El método de la reivindicación 48 o la reivindicación 49, donde el cáncer de mama es metastásico o avanzado a nivel local.
51. El método de cualquiera de las reivindicaciones 48 a 50, donde el paciente no ha recibido anteriormente tratamiento anticáncer no hormonal sistémico en el entorno metastásico.
52. Un método para tratar el cáncer de mama HER2 positivo en un paciente, que comprende administrarle Pertuzumab, Trastuzumab e inhibidor de aromatasa al paciente.
53. El método de la reivindicación 52, donde el inhibidor de aromatasa es anastrozol o letrozol.

54. El método de la reivindicación 52 o la reivindicación 53, donde el cáncer de mama es cáncer de mama avanzado positivo para el receptor de hormonas.
55. El método de la reivindicación 54, donde el receptor de hormonas es receptor de estrógeno (ER) y/o receptor de progesterona (PgR).
56. El método de cualquiera de las reivindicaciones 52 a 55, donde el paciente no ha recibido anteriormente tratamiento anticáncer no hormonal sistémico en el entorno metastásico.
57. El método de cualquiera de las reivindicaciones 52 a 56, donde el paciente recibe quimioterapia de inducción.
58. El método de la reivindicación 57, donde la quimioterapia de inducción comprende un taxano.
59. El método de la reivindicación 17 o la reivindicación 18, donde el prospecto comprende además el cuadro de advertencia del Ejemplo 4.
60. Un método para tratar un paciente con cáncer que comprende administrarle al paciente una dosis inicial de 840 mg de Pertuzumab seguida cada 3 semanas desde entonces de una dosis de 420 mg de Pertuzumab, y que comprende además volver a administrarle al paciente una dosis de 840 mg de Pertuzumab si el tiempo entre dos dosis secuenciales de 420 mg es de 6 semanas o más.
61. El método de la reivindicación 60, que comprende adicionalmente la administración de 420 mg de Pertuzumab cada 3 semanas tras la readministración de la dosis de 840 mg.
62. El método de la reivindicación 60 o la reivindicación 61, donde el paciente con cáncer tiene cáncer de mama HER2 positivo.
63. El método de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13, que disminuye el riesgo de muerte en alrededor de 34 % o más con relación a un paciente tratado con Trastuzumab y la quimioterapia.

64. El método de la reivindicación 17 o la reivindicación 18, donde el prospecto comprende además los datos de eficacia de la Supervivencia Global (OS) del Ejemplo 9 o la Tabla 14.
65. Un método para tratar el cáncer de mama recurrente a nivel local o metastásico HER2 positivo en un paciente, que comprende administrarle Pertuzumab, Trastuzumab y taxoide al paciente, donde el paciente se ha tratado previamente con Trastuzumab y/o lapatinib como tratamiento adyuvante o neoadyuvante.
66. El método de la reivindicación 65, donde el taxoide es Docetaxel, Paclitaxel o *nab*-paclitaxel.
67. El método de la reivindicación 65, donde el taxoide es Paclitaxel o *nab*-paclitaxel.
68. El método de cualquiera de las reivindicaciones 65 a 67, donde el paciente se ha tratado anteriormente con Trastuzumab como terapia neoadyuvante.
69. Un método para tratar el cáncer de ovario, peritoneal primario o de las trompas de falopio con HER3 bajo en un paciente, que comprende administrarle Pertuzumab y quimioterapia al paciente, donde el cáncer con HER3 bajo expresa ARNm de HER3 a una relación de concentración igual o menor que alrededor de 2,81, según la evaluación por reacción en cadena de la polimerasa (PCR).
70. El método de la reivindicación 69, donde la quimioterapia comprende gemcitabina, carboplatino, paclitaxel, docetaxel, topotecán o doxorubicina liposomal pegilada (PLD).
71. El método de la reivindicación 70, donde la quimioterapia comprende paclitaxel o topotecán.
72. El método de cualquiera de las reivindicaciones 69 a 71, donde el cáncer es cáncer de ovario epitelial que es resistente al platino o refractario al platino.

RESUMEN

La presente solicitud describe usos y artículos de fabricación que incluyen Pertuzumab, un inhibidor de la dimerización de HER2 primero en su clase. En particular, la solicitud describe métodos para prolongar la supervivencia sin evolución en una población de pacientes con cáncer de mama HER2 positivo; combinar dos anticuerpos HER2 para tratar el cáncer HER2 positivo sin aumentar la toxicidad cardíaca; tratar el cáncer de mama HER2 positivo en etapa temprana; tratar el cáncer HER2 positivo mediante la administración conjunta de una mezcla de Pertuzumab y Trastuzumab desde la misma bolsa intravenosa; tratar el cáncer gástrico metastásico HER2 positivo; tratar el cáncer de mama HER2 positivo con Pertuzumab, Trastuzumab y Vinorelbina; tratar el cáncer de mama HER2 positivo con Pertuzumab, Trastuzumab e inhibidor de aromatasa; y tratar el cáncer de ovario, peritoneal primario o de trompas de falopio con HER3 bajo. También describe un artículo de fabricación que comprende un vial que contiene Pertuzumab y un prospecto que proporciona datos de seguridad y/o eficacia; un método para producir un artículo de fabricación; y un método para asegurar el uso seguro y eficaz del Pertuzumab relacionado con este. Además, la solicitud describe una bolsa intravenosa (IV) que contiene una mezcla estable de Pertuzumab y Trastuzumab adecuada para la administración a un paciente con cáncer.

2 / 34

Variable ligera				
	10	20	30	40
2C4	DTVMTQSHKIMSTSVGDRVSI	T[C	[KASQDVSIGVA]	WYQQR
	**	**** *	*	*
574	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTIT	C	[KASQDVSIGVA]	WYQQR
			* ** *	
hum KI	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTIT	C	[RASQISINYL]	WYQQR
	50	60	70	80
2C4	GQSPKLLIY [SASYRYT]	GVPDRFTGSGSGTDFTLTIS	SVQA	
	**	* *	* *	*
574	GKAPKLLIY [SASYRYT]	GVPDRFTGSGSGTDFTLTIS	SVQA	
	* ****			
hum KI	GKAPKLLIY [AASSLES]	GVPDRFTGSGSGTDFTLTIS	SVQA	
	90	100		
2C4	EDLAVIYC [QYYIYPYT]	FGGGTKLEIK (SEQ ID NO:5)		
	* *	* *		
574	EDFATIYC [QYYIYPYT]	FGGGTKVEIK (SEQ ID NO:7)		
	*** *			
hum KI	EDFATIYC [QYNSLPWT]	FGGGTKVEIK (SEQ ID NO:9)		

FIG. 2A

Variable pesada				
	10	20	30	40
2C4	EVQLQDSGGPELVKPGTSTKISK	AS [GFTFTDYM]	WVKQS	
	**	** * * *	*	*
574	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLS	CAAS [GFTFTDYM]	WVRQA	
			** *	
hum III	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLS	CAAS [GFTFTSYAMS]	WVRQA	
	50	60	70	80
2C4	HGKSLDWIG [DVPNSGGSIYNQR	FKG] KASLTVDSSRIIVYM		
	* *	**	*** *	**** *
574	PGKSLDWVA [DVPNSGGSIYNQR	FKG] RFTLSVDRSKNTLYL		
	*****	*** *	*	*
hum III	PGKSLDWVA [VISGDSGSIYNQR	FKG] RFTLSVDRSKNTLYL		
	abc	90	100ab	110
2C4	ELRSLTFEDTAVYYCAR [NLGPSFY	PDY] WQGGTLTVSS (SEQ ID NO:6)		
	*** **			
574	QMNSLRADTAVYYCAR [NLGPSFY	PDY] WQGGTLTVSS (SEQ ID NO:8)		

hum III	QMNSLRADTAVYYCAR [GRVGSY	LDY] WQGGTLTVSS (SEQ ID NO:10)		

FIG. 2B

Secuencia de aminoácidos para cadena ligera de Pertuzumab

1	10	20	30	40	50	60
DIQMTQSPSSLSASVGDRTITCKASQDVSI	GVAVYQQKPKAPKLLIYS	ASYRTGVPS				
70	80	90	100	110	120	
RFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYC	QQYIYPYTFGQGT	VEIKRTVAAPSVEIFPP				
130	140	150	160	170	180	
SDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDS	TYLSSTLT					
190	200	210				
LSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC						

(SEQ ID NO: 11)

FIG. 3A

Secuencia de aminoácidos para cadena pesada de Pertuzumab

1	10	20	30	40	50	60
EVQLVESGGGLVQPGGSLRLS	CAASGFTFTD	YTM	DWVRQAPGK	GLEWVADVN	PN	SGGSIT
70	80	90	100	110	120	
NQRFKGRFTLSVDRSKNTLYLQMNSLRAEDTAVVYCARNL	GPSFYPDYWGQ	GLTV	VSSA			
130	140	150	160	170	180	
STKGPSVFP	LAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSG					
190	200	210	220	230	240	
LYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPEL	LGGE					
250	260	270	280	290	300	
SVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQ	YNS					
310	320	330	340	350	360	
TYRVVSVLTVQLHQLDGLNGKEYCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPS	REEM					
370	380	390	400	410	420	
TKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSR	WQ					
430	440	448				
QGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG						

(SEQ ID NO: 12)

FIG. 3B

Cadena ligera de Trastuzumab

1

DIQNTQSPSSL

15

46

↓

45

30

SVGDRVTITCRASQDVNTAVAWYQQKPK

45

60

LLIYASPLYSGVPSRPSGSRSGTDFTLTISSLQPEDFAITYYCCQ

90

105

HYTPTPTFGQGTKVEIKR

120

135

TVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVC

150

165

LNHFYPREAKVKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSYSLSTLT

180

195

LSKADYEEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

210

214

(SEQ ID NO: 13)

FIG. 4A

Cadena pesada de Trastuzumab

1 EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTNIKDTYIHWVRQAPGKGL 45
46 EWVARIYPTNGYTTRYADSVKGRFTISADTSKNTAYLQMNSLRAED 90
91 TAVYCSRWGGDGFYAMDYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFFLAPSS 135
136 KSTSGGTAAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTPFAVLQSS 180
181 GLYSLSVTVTPSSSLGTTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDK 225
226 THTCPPCPAPELGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVS 270
271 HEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQD 315
316 WLNQKEYCKVSNKALPAPIEKTIISKAKGQPREPQVYTLPPSREE 360
361 MTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDG 405
406 SFFLYSKLTVDKSRWQQGNVVFSCSVMHHEALHNHYTQKSLSLSPG 449
(SEQ ID NO: 14)

FIG. 4B

Cadena ligera de variante de Pertuzumab

1 V H S D I Q M T Q S P S S L S A S V G D R V T I T C K A S Q D V S I G V A W Y Q Q K P G K 45
46 A P K L L I Y S A S Y R Y T G V P S R F S G S G T D E T L T I S S L Q P E D F A T Y Y 90
91 C Q Q Y Y I Y P Y T F G Q G T K V E I K R T V A A P S V F I F P S D E Q L K S G T A S V 135
136 V C L L N N F Y P R E A K V Q W K V D N A L Q S G N S Q E S V T E Q D S K D S T Y S L S S 180
181 T L T L S K A D Y E K H K V Y A C E V T H Q G L S S F V T K S F N R G E C (SEQ ID NO: 15) 217

FIG. 5A

Cadena pesada de variante de Pertuzumab

1 EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFTDYTMDMVVRQAPGKGL 45
15 30
46 EWVADEVNPNSSGGSIYNQRFKGRFTLSVDRSENFLYLQMNSLRAED 90
60 75
91 TAVYYCARNLGPSFYFDYWGQGTLVTVSSASTKGPSTVPLAPSSK 135
105 120
136 STSGGTAAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLIQSSG 180
150 165
181 LYSLSSTVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKKVKVEPKSKCKT 225
195 210
226 HTCPPCPAPELGGPSVFLPFPKPKD TLMISRTPPEVTCVVVDVSH 270
240 255
271 EDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDW 315
285 300
316 LNKGEYKCKVSNKALPAPIEKKTISKAKGQPREPQVYITLPPSRERM 360
320 345
361 TKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEHESNGQPENNYKTTTPVLDSDGS 405
375 390
406 FFLYSKLTVDKSRWQQGNVFPSCSVMH EALHNHYTQERSLSLSPGK 449
420 435
(SEQ ID NO: 16)

FIG. 5B

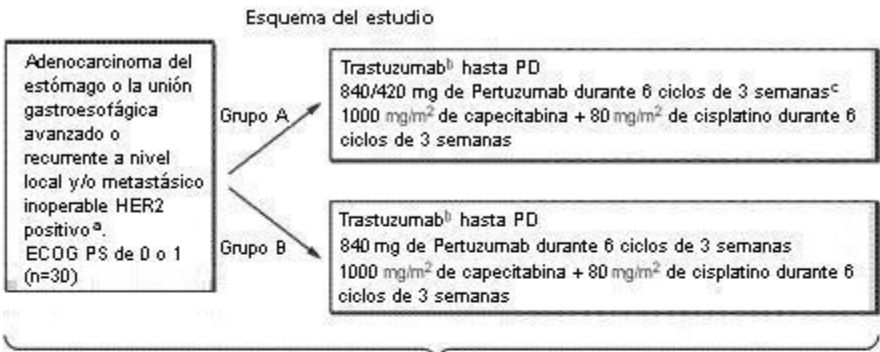


FIG. 6

Esquema de dosificación en pacientes con cáncer de mama neoadyuvante HER2 positivo con factores de riesgo cardíaco bajo

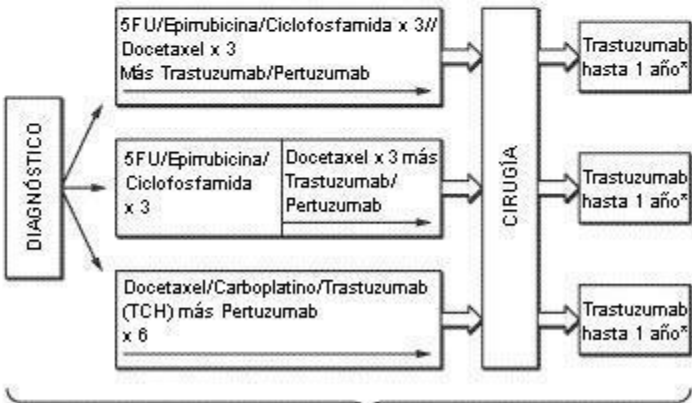
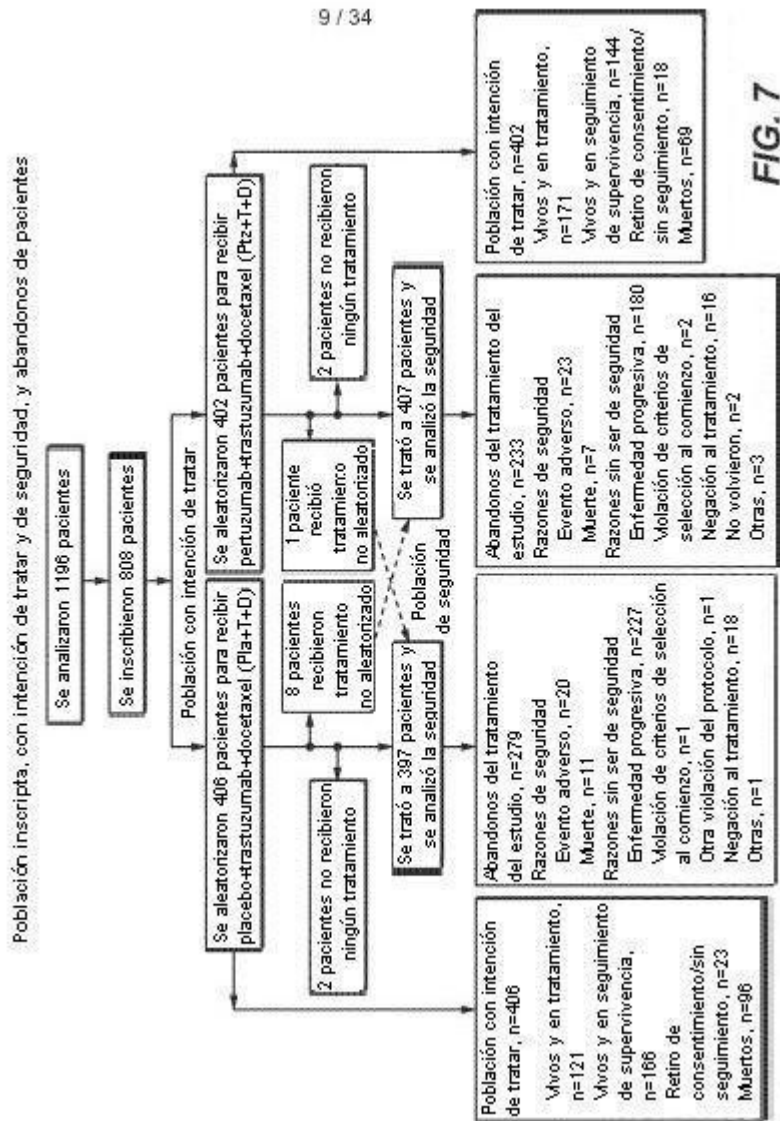


FIG. 11



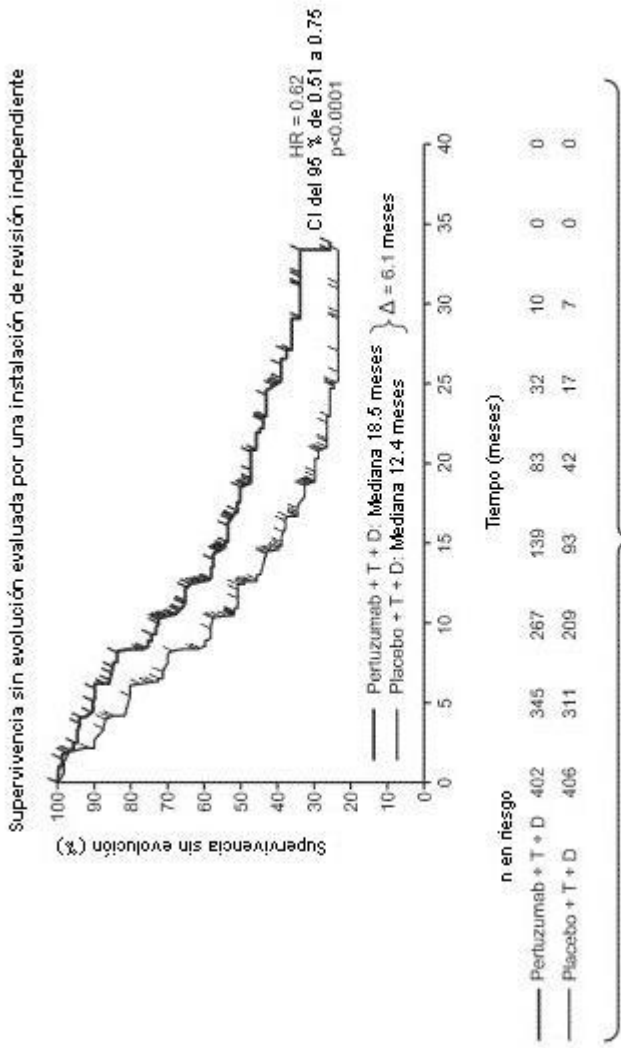
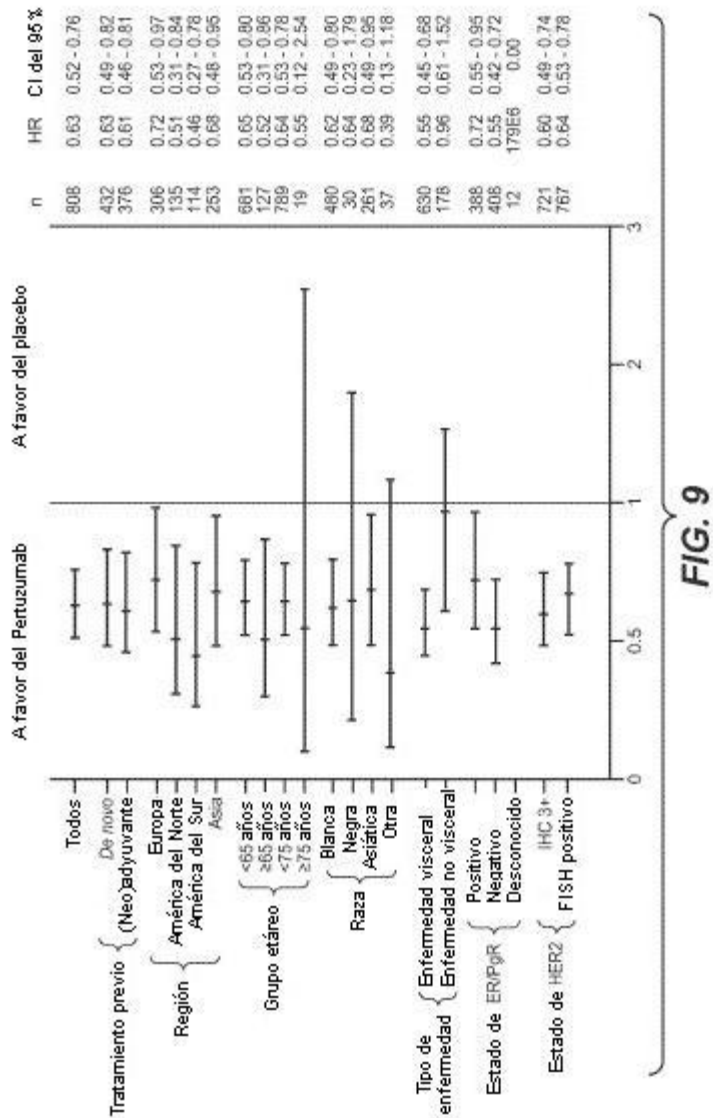
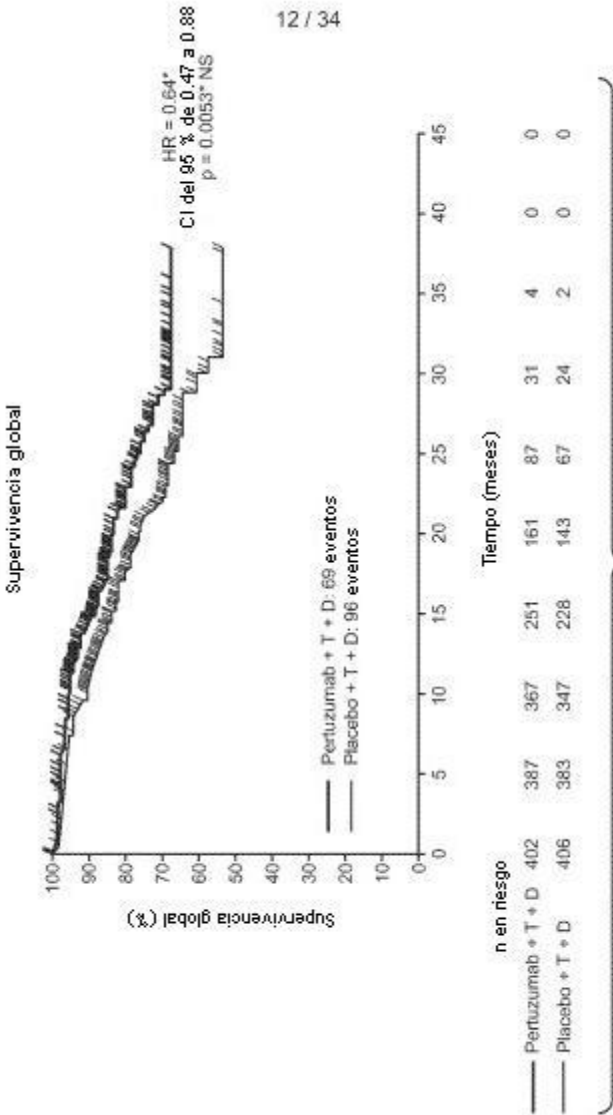
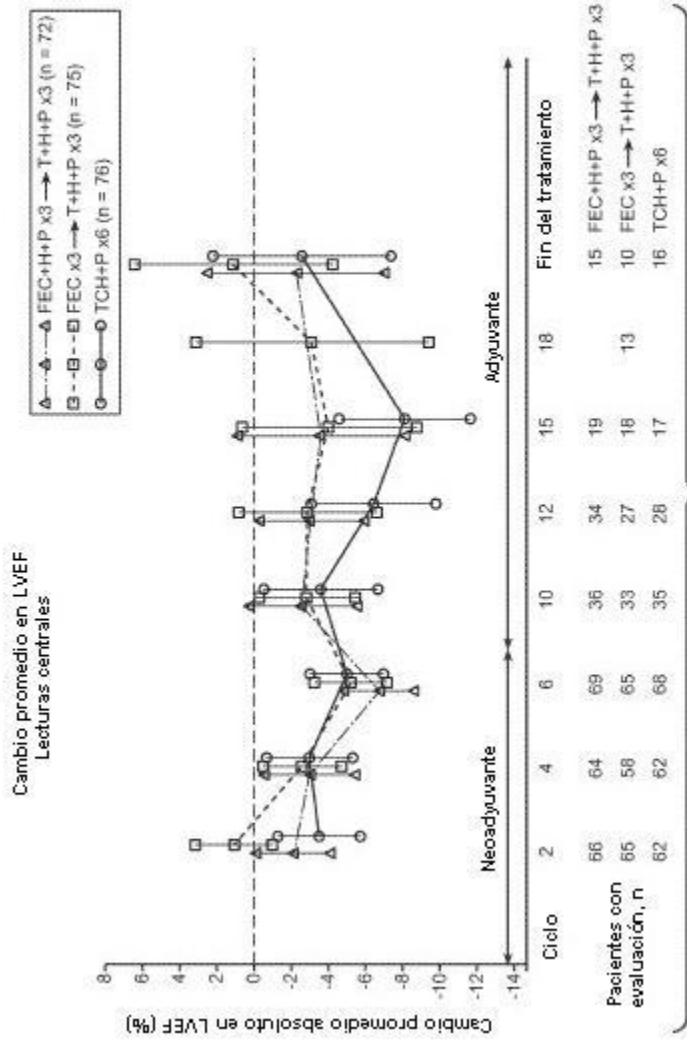


FIG. 8







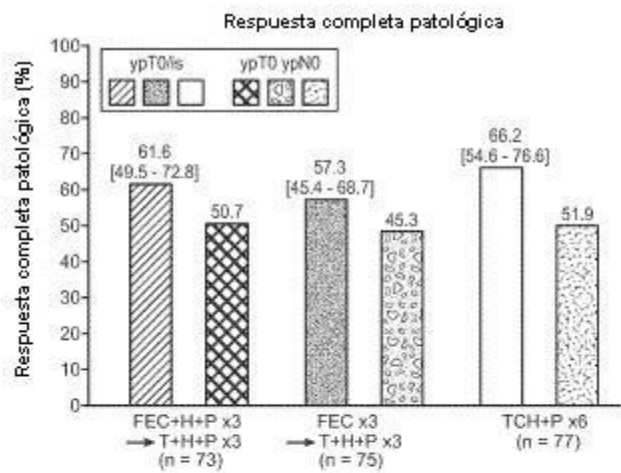


FIG. 13

Respuesta completa patológica en función del estado del receptor de hormonas

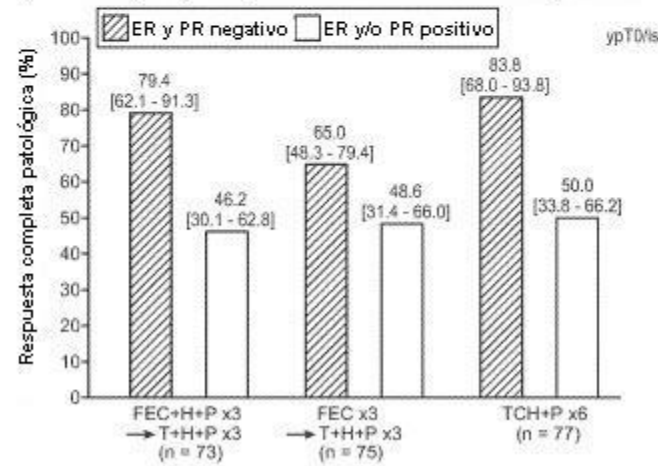


FIG. 14

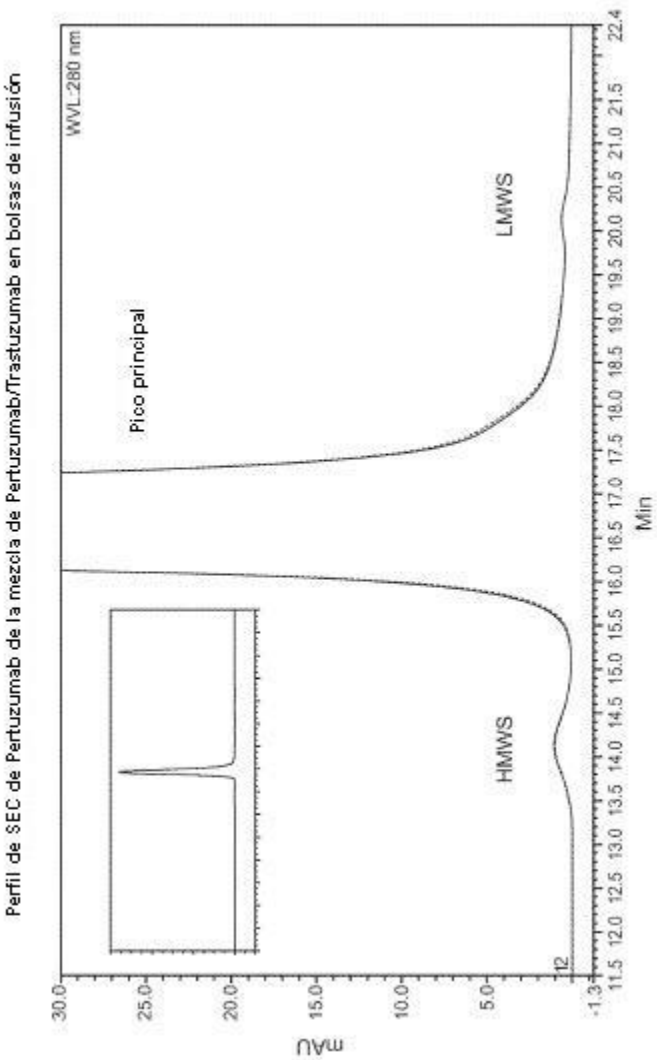


FIG. 15

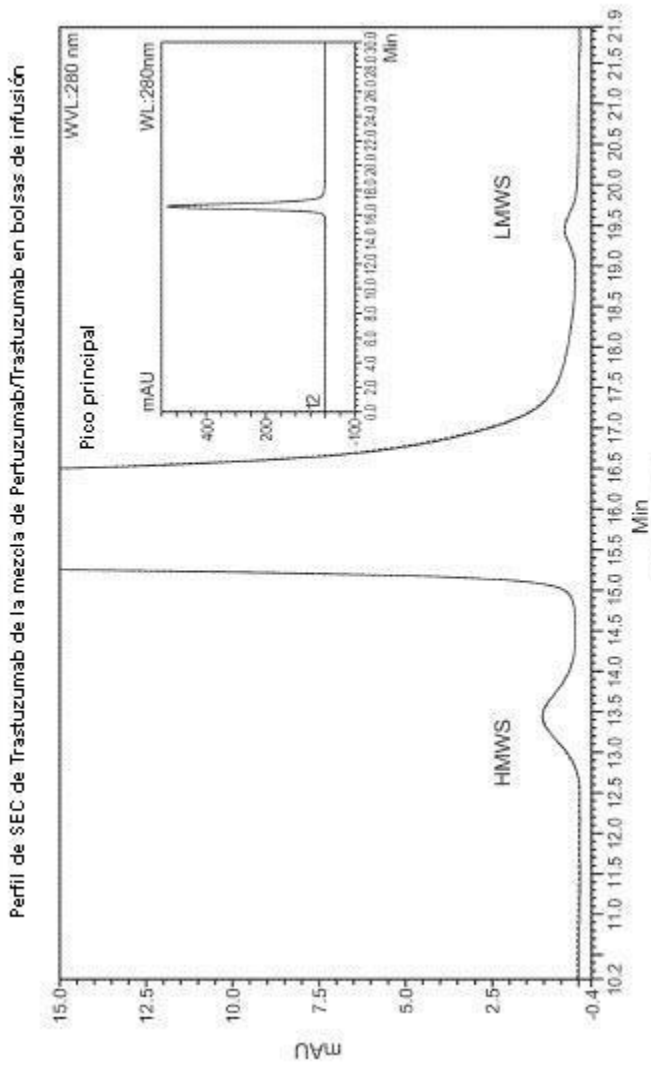


FIG. 16

Perfil de IEC de Pertuzumab de la mezcla de Pertuzumab/Trastuzumab en bolsas de infusión

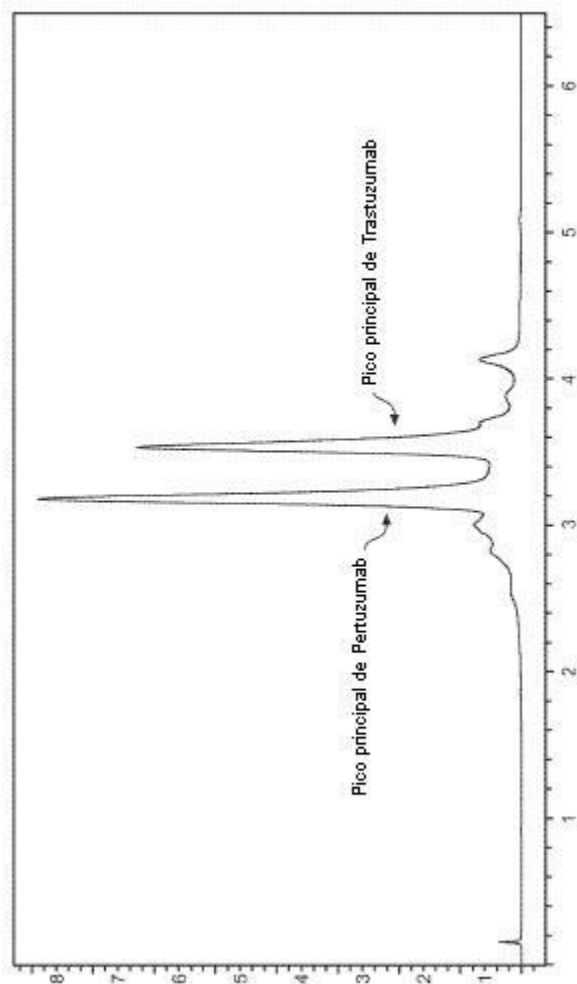


FIG. 17

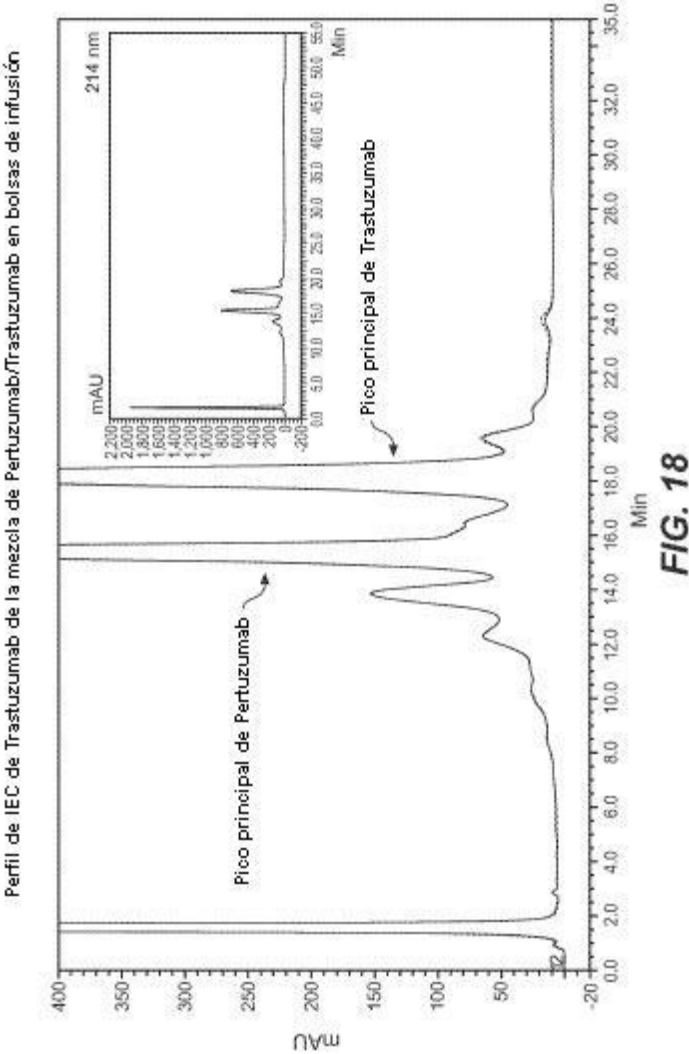
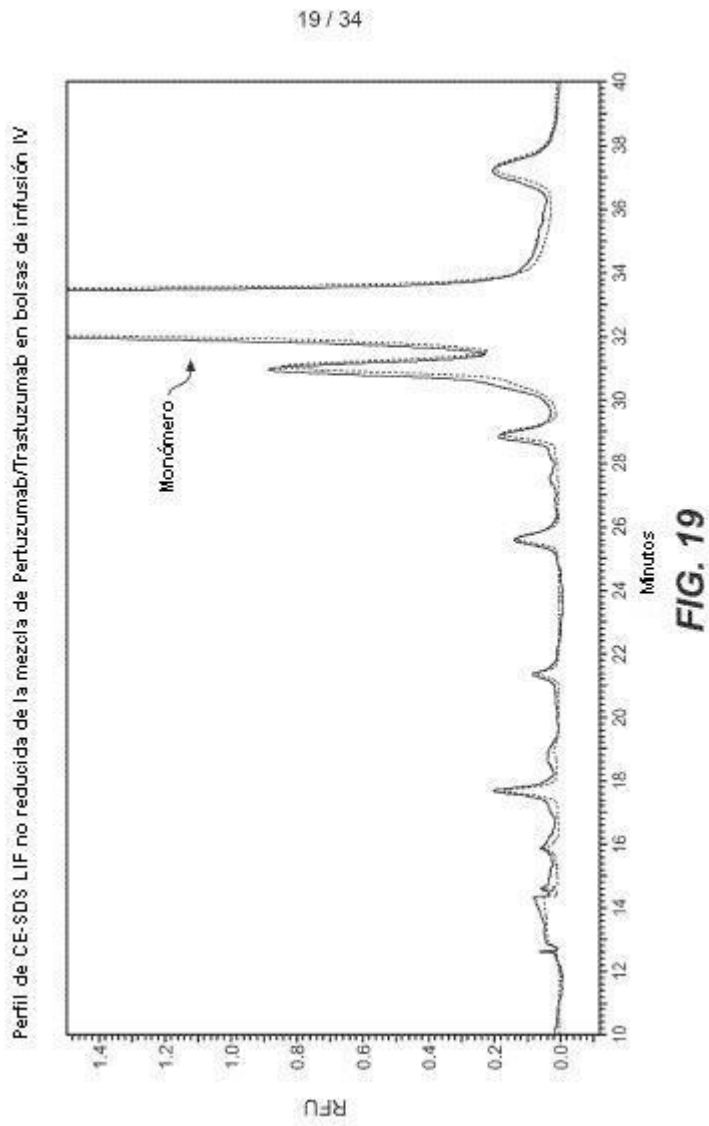


FIG. 18



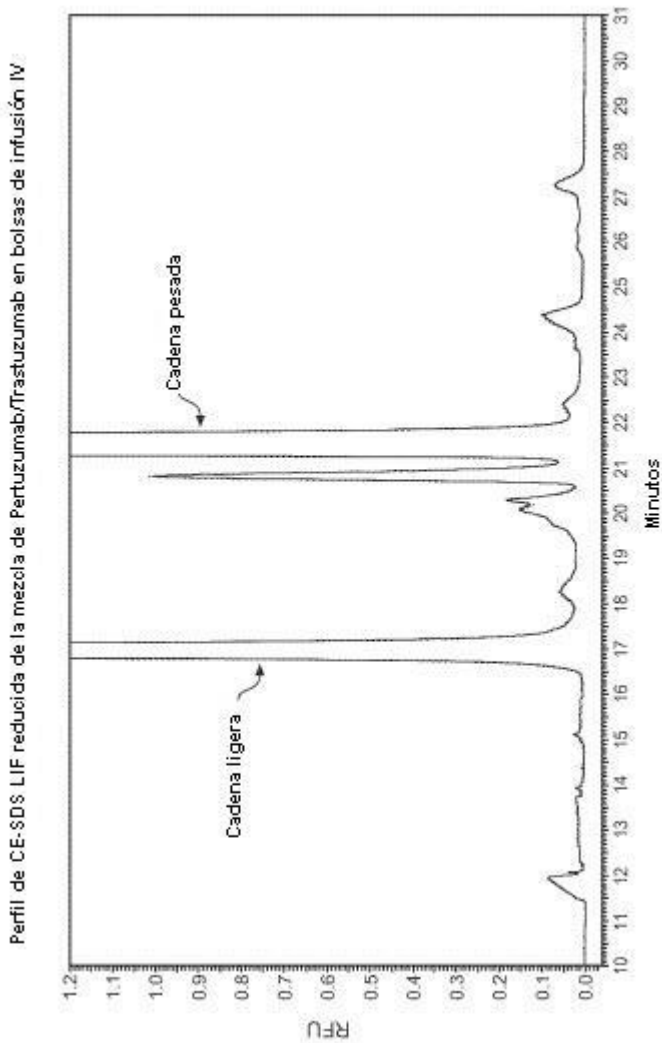


FIG. 20

CZE de la mezcla de Pertuzumab/Trastuzumab en bolsas de infusión IV

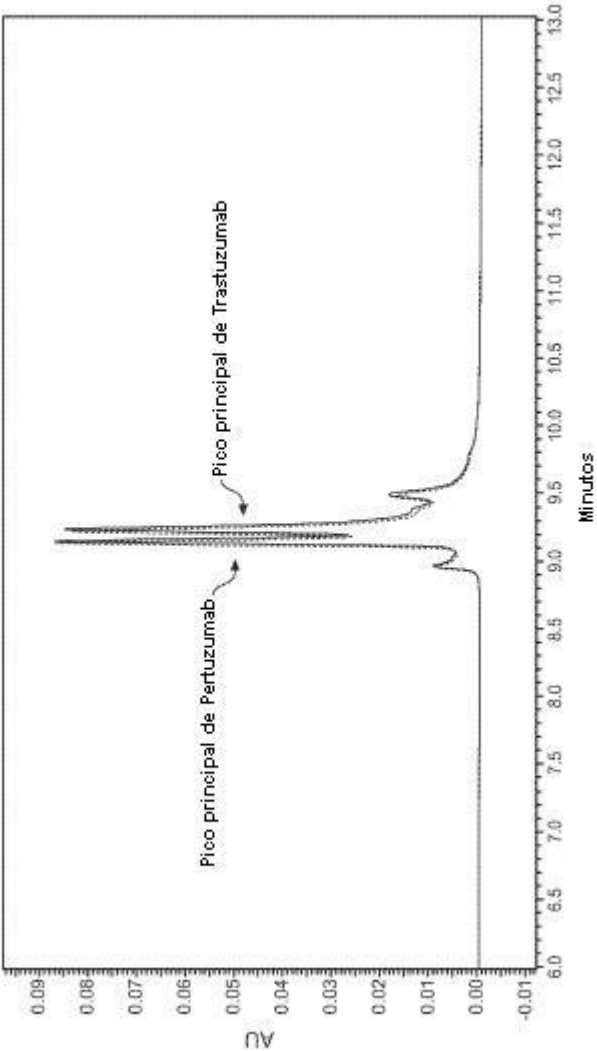


FIG. 21

ICIEF de la mezcla de Pertuzumab/Trastuzumab en bolsas de infusión IV

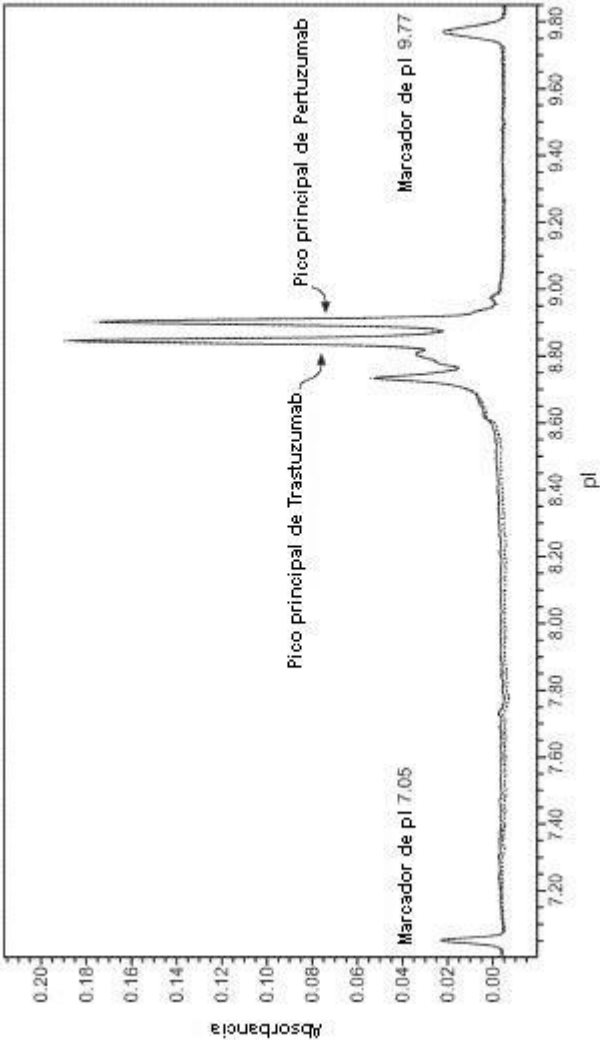


FIG. 22

Curvas de potencia de respuesta a la dosis de la mezcla de Pertuzumab/Trastuzumab, Pertuzumab solo y Trastuzumab solo en bolsas de infusión

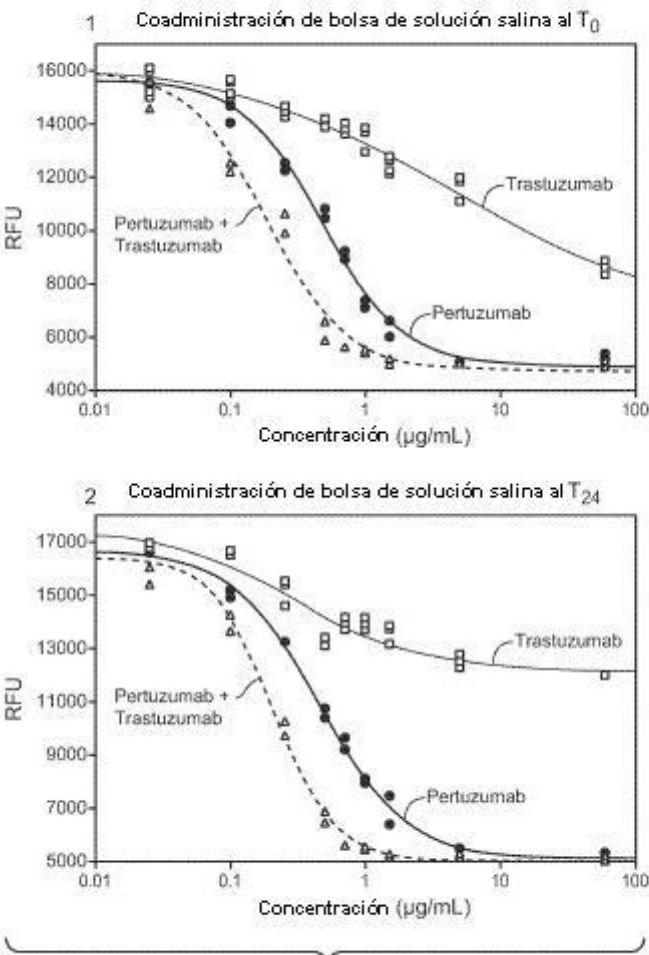
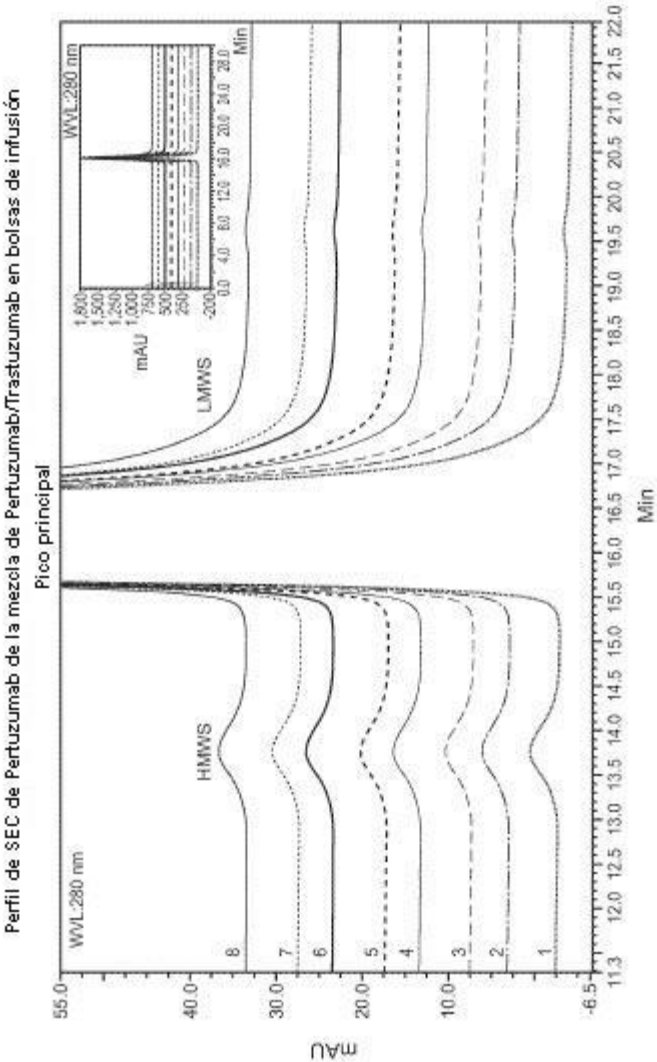
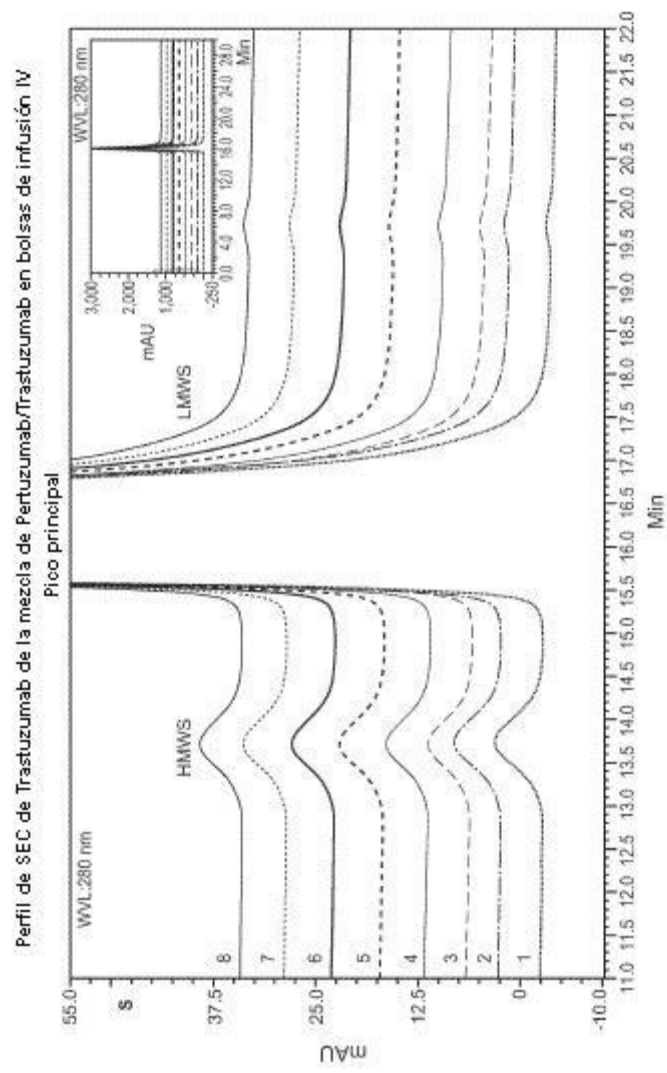


FIG. 23





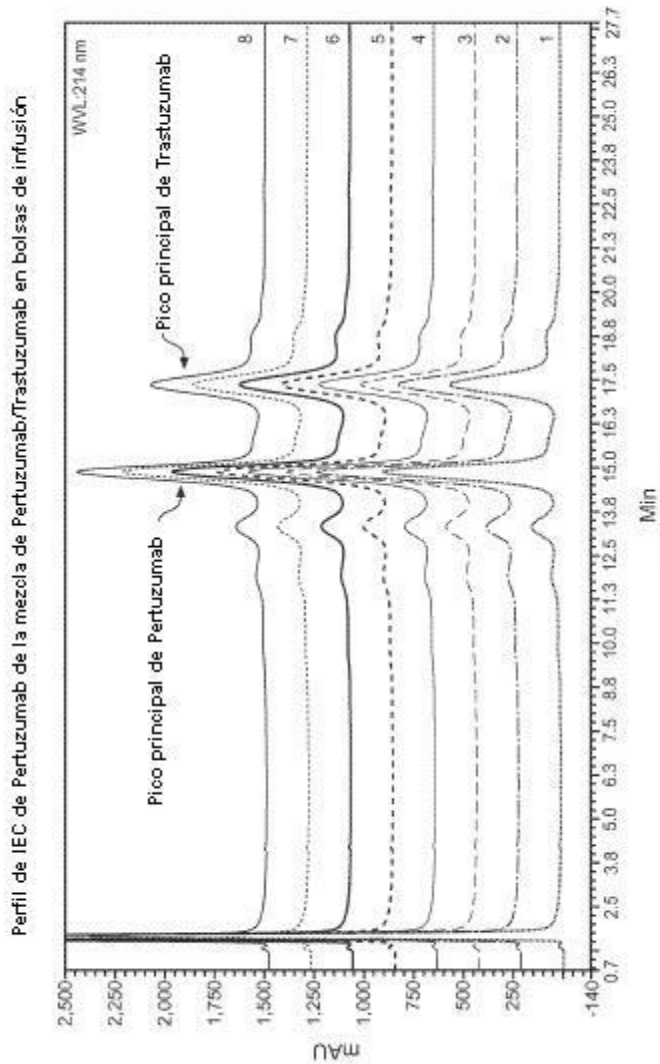
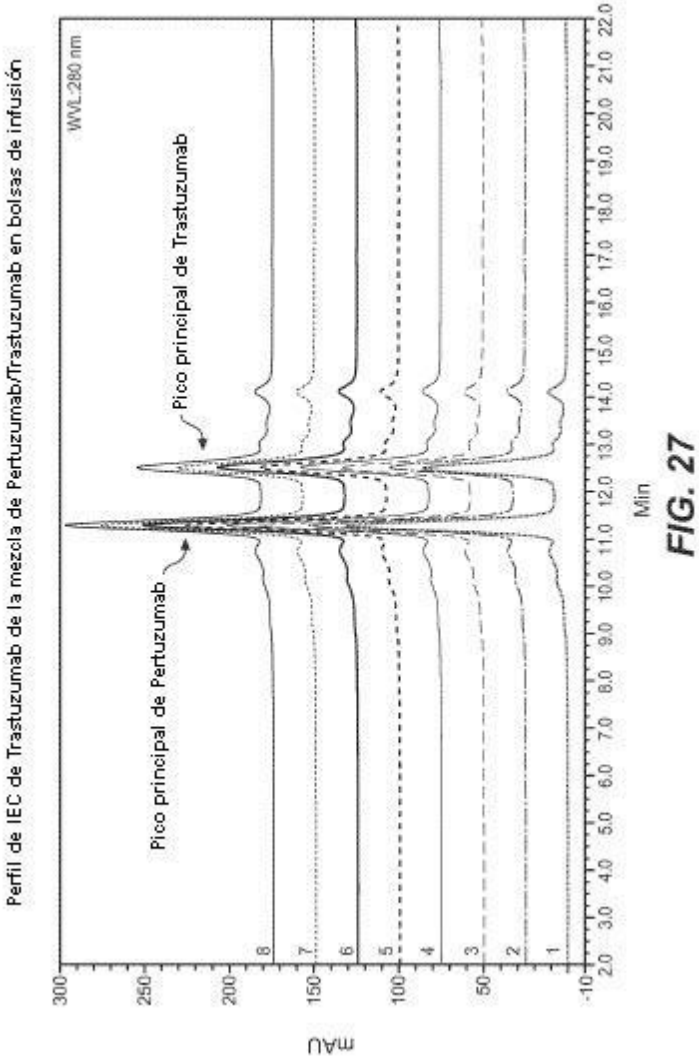
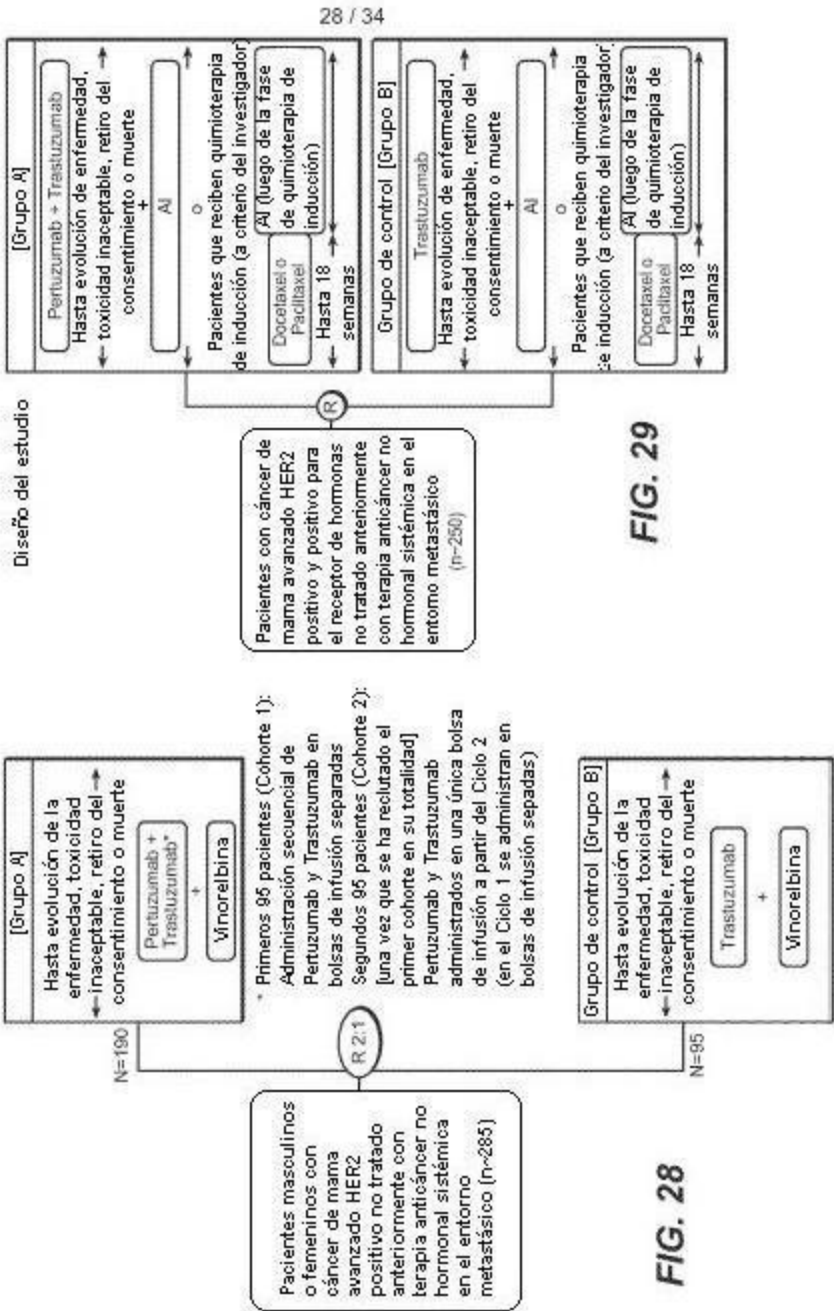


FIG. 26





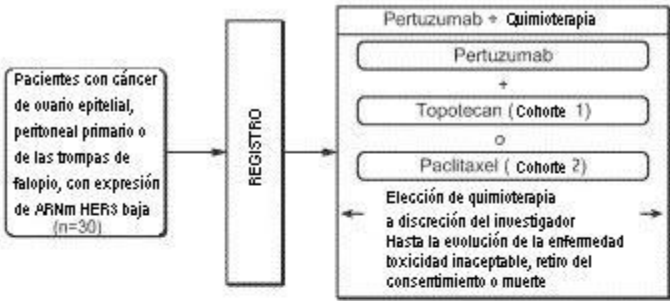


FIG. 30

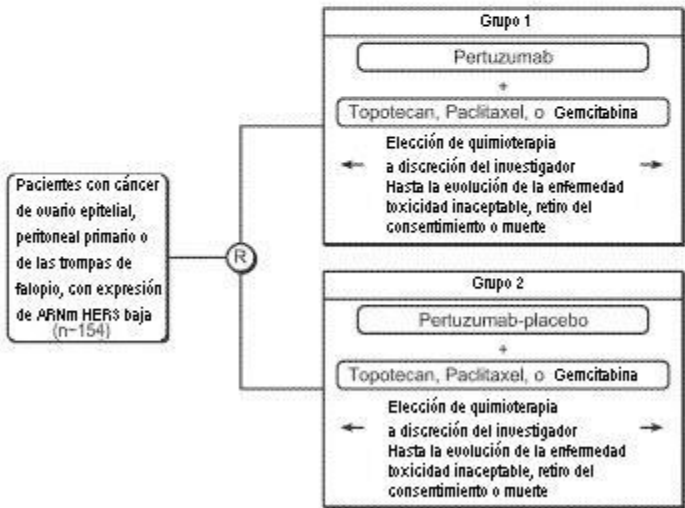
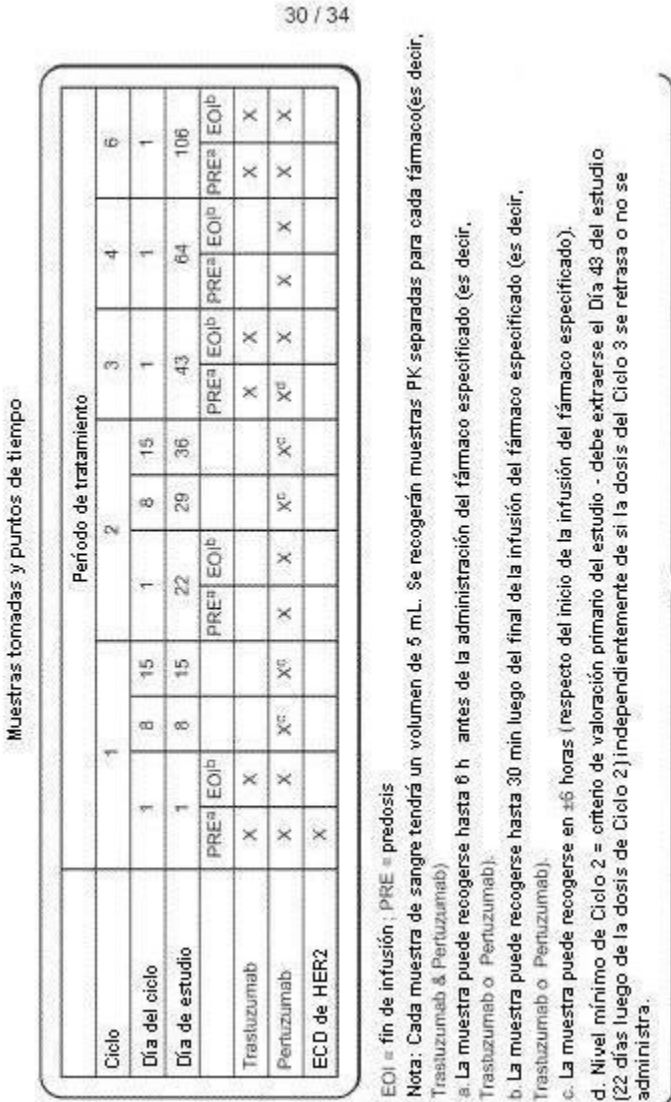


FIG. 31



	Grupo A 420mg (N=15)	Grupo B 840mg (N=15)
Edad (años)		
Promedio (SD)	60.6 (14.7)	57.3 (11.5)
Mediana	67.0	59.0
Mín-máx	29-76	27-72
<65 (%)	6 (40.0)	10 (66.7)
≥65 (%)	9 (60.0)	5 (33.3)
Sexo		
Hombre (%)	14 (93.3)	10 (66.7)
Mujer (%)	1 (6.7)	5 (33.3)
Raza		
Asiático (%)	9 (60.0)	8 (53.5)
Blanco (%)	6 (40.0)	7 (46.7)
Peso (kg) al inicio		
Promedio (SD)	67.55 (8.64)	67.69 (11.68)
Mediana	67.00	66.80
ECOG		
0	10 (66.7)	6 (40.0)
1	5 (33.3)	9 (60.0)

FIG. 33

32 / 34

Antecedentes de cáncer gástrico

	Pertuzumab 420mg (N=15)	Pertuzumab 840mg (N=15)
Alcance de la enfermedad al inicio		
n	15	15
Enfermedad metastásica	13 (86.7%)	12 (80.0%)
Enfermedad avanzada a nivel local inoperable	2 (13.3%)	3 (20.0%)
Sitio primario		
n	15	15
Estómago	12 (80.0%)	13 (86.7%)
Unión gastroesofágica	3 (20.0%)	2 (13.3%)
Mensurabilidad		
n	15	15
Enfermedad mensurable	11 (73.3%)	13 (86.7%)
Enfermedad evaluable no mensurable solo	4 (26.7%)	2 (13.3%)
Subtipos histológicos		
n	15	15
Intestinal	6 (40.0%)	5 (33.3%)
Difuso	1 (6.7%)	3 (20.0%)
Desconocido	8 (53.3%)	7 (46.7%)

FIG. 34

Disposición de pacientes

	Grupo A Pertuzumab 840mg (N=15)	Grupo B Pertuzumab 840mg (N=15)
Seis ciclos completos de pertuzumab (%)	5 (33.3)	5 (33.3)
Tratamiento interrumpido (%)	1 (6.7)	3 (20.0)
Seguridad (%)	0	2 (13.3)
Evento adverso (%)	0	1 (6.7)
Muerte (%)	0	1 (6.7)
Sin ser seguridad (%)	1 (6.7)	1 (6.7)
Decisión del médico (%)	0	1 (6.7)
Evolución de la enfermedad (%)	1 (6.7)	0

FIG. 35

33 / 34

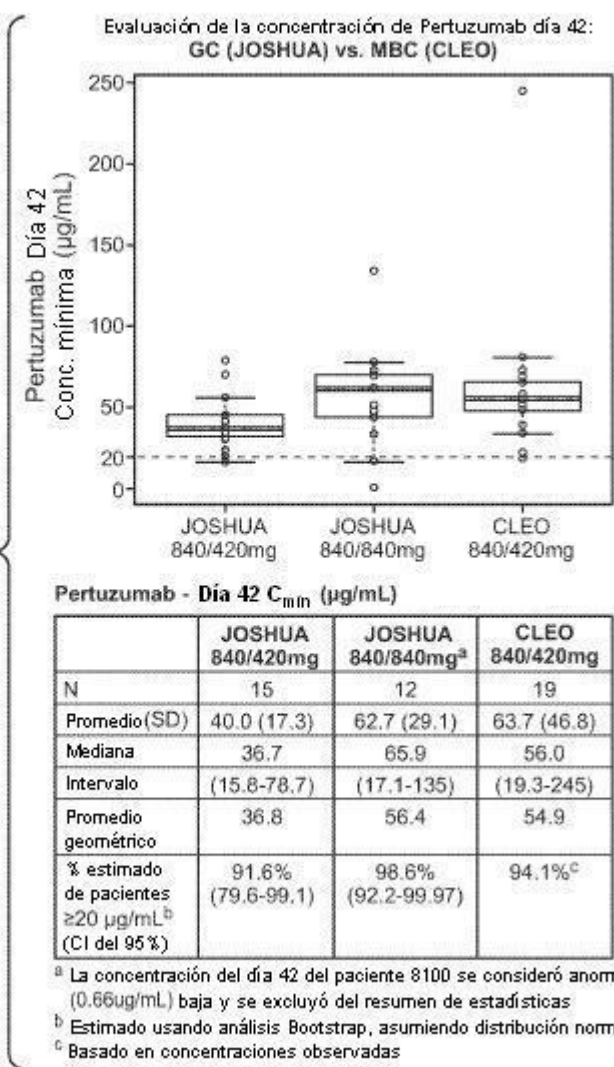
Tasa de respuesta global

	Grupo A Pertuzumab 420mg (N=15)	Grupo B Pertuzumab 840mg (N=15)
Cantidad total de pacientes con evaluación tumoral al inicio	15	15
Fin del Ciclo 3		
n	12	8
Respuesta parcial (%)	8 (66.7)	5 (62.5)
Enfermedad estable (%)	2 (16.7)	2 (25.0)
Respuesta incompleta/enfermedad no progresiva (%) ^a	1 (8.3)	1 (12.5)
Enfermedad progresiva (%)	1 (8.3)	0
Fin del Ciclo 6		
n	4	4
Respuesta parcial (%)	3 (75.0)	3 (75.0)
Enfermedad estable (%)	1 (25.0)	1 (25.0)

^a Respuesta incompleta/enfermedad no progresiva es una enfermedad estable en pacientes con una enfermedad no mensurable.

FIG. 36

FIG. 37



Listado de secuencias

<110> Genentech, Inc.

<120> USOS Y ARTÍCULO DE FABRICACIÓN QUE INCLUYE EL INHIBIDOR DE LA DIMERIZACIÓN DE HER2 PERTUZUMAB

<130> P4753R1

<141> 2012-10-11

<150> US 61/547,535

<151> 2011-10-14

<150> US 61/567,015

<151> 2011-12-05

<150> US 61/657,669

<151> 2012-06-08

<150> US 61/682,037

<151> 2012-08-10

<150> US 61/694,584

<151> 2012-08-29

<160> 22

<210> 1

<211> 195

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 1

Thr	Gln	Val	Cys	Thr	Gly	Thr	Asp	Met	Lys	Leu	Arg	Leu	Pro	Ala
1				5					10					15

Ser	Pro	Glu	Thr	His	Leu	Asp	Met	Leu	Arg	His	Leu	Tyr	Gln	Gly
				20					25					30

Cys	Gln	Val	Val	Gln	Gly	Asn	Leu	Glu	Leu	Thr	Tyr	Leu	Pro	Thr
				35					40					45

Asn	Ala	Ser	Leu	Ser	Phe	Leu	Gln	Asp	Ile	Gln	Glu	Val	Gln	Gly
				50					55					60

Tyr	Val	Leu	Ile	Ala	His	Asn	Gln	Val	Arg	Gln	Val	Pro	Leu	Gln
				65					70					75

Arg	Leu	Arg	Ile	Val	Arg	Gly	Thr	Gln	Leu	Phe	Glu	Asp	Asn	Tyr
				80					85					90

Ala	Leu	Ala	Val	Leu	Asp	Asn	Gly	Asp	Pro	Leu	Asn	Asn	Thr	Thr
-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----

				95					100					105
Pro	Val	Thr	Gly	Ala	Ser	Pro	Gly	Gly	Leu	Arg	Glu	Leu	Gln	Leu
				110					115					120
Arg	Ser	Leu	Thr	Glu	Ile	Leu	Lys	Gly	Gly	Val	Leu	Ile	Gln	Arg
				125					130					135
Asn	Pro	Gln	Leu	Cys	Tyr	Gln	Asp	Thr	Ile	Leu	Trp	Lys	Asp	Ile
				140					145					150
Phe	His	Lys	Asn	Asn	Gln	Leu	Ala	Leu	Thr	Leu	Ile	Asp	Thr	Asn
				155					160					165
Arg	Ser	Arg	Ala	Cys	His	Pro	Cys	Ser	Pro	Met	Cys	Lys	Gly	Ser
				170					175					180
Arg	Cys	Trp	Gly	Glu	Ser	Ser	Glu	Asp	Cys	Gln	Ser	Leu	Thr	Arg
				185					190					195

<210> 2

<211> 124

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 2

Thr	Val	Cys	Ala	Gly	Gly	Cys	Ala	Arg	Cys	Lys	Gly	Pro	Leu	Pro
1				5					10					15
Thr	Asp	Cys	Cys	His	Glu	Gln	Cys	Ala	Ala	Gly	Cys	Thr	Gly	Pro
				20					25					30
Lys	His	Ser	Asp	Cys	Leu	Ala	Cys	Leu	His	Phe	Asn	His	Ser	Gly
				35					40					45
Ile	Cys	Glu	Leu	His	Cys	Pro	Ala	Leu	Val	Thr	Tyr	Asn	Thr	Asp
				50					55					60
Thr	Phe	Glu	Ser	Met	Pro	Asn	Pro	Glu	Gly	Arg	Tyr	Thr	Phe	Gly
				65					70					75
Ala	Ser	Cys	Val	Thr	Ala	Cys	Pro	Tyr	Asn	Tyr	Leu	Ser	Thr	Asp
				80					85					90
Val	Gly	Ser	Cys	Thr	Leu	Val	Cys	Pro	Leu	His	Asn	Gln	Glu	Val
				95					100					105
Thr	Ala	Glu	Asp	Gly	Thr	Gln	Arg	Cys	Glu	Lys	Cys	Ser	Lys	Pro
				110					115					120
Cys	Ala	Arg	Val											

<210> 3
<211> 169
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 3
Cys Tyr Gly Leu Gly Met Glu His Leu Arg Glu Val Arg Ala Val
1 5 10 15
Thr Ser Ala Asn Ile Gln Glu Phe Ala Gly Cys Lys Lys Ile Phe
20 25 30
Gly Ser Leu Ala Phe Leu Pro Glu Ser Phe Asp Gly Asp Pro Ala
35 40 45
Ser Asn Thr Ala Pro Leu Gln Pro Glu Gln Leu Gln Val Phe Glu
50 55 60
Thr Leu Glu Glu Ile Thr Gly Tyr Leu Tyr Ile Ser Ala Trp Pro
65 70 75
Asp Ser Leu Pro Asp Leu Ser Val Phe Gln Asn Leu Gln Val Ile
80 85 90
Arg Gly Arg Ile Leu His Asn Gly Ala Tyr Ser Leu Thr Leu Gln
95 100 105
Gly Leu Gly Ile Ser Trp Leu Gly Leu Arg Ser Leu Arg Glu Leu
110 115 120
Gly Ser Gly Leu Ala Leu Ile His His Asn Thr His Leu Cys Phe
125 130 135
Val His Thr Val Pro Trp Asp Gln Leu Phe Arg Asn Pro His Gln
140 145 150
Ala Leu Leu His Thr Ala Asn Arg Pro Glu Asp Glu Cys Val Gly
155 160 165

Glu Gly Leu Ala

<210> 4
<211> 142
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 4
Cys His Gln Leu Cys Ala Arg Gly His Cys Trp Gly Pro Gly Pro
1 5 10 15
Thr Gln Cys Val Asn Cys Ser Gln Phe Leu Arg Gly Gln Glu Cys
20 25 30

Val	Glu	Glu	Cys	Arg	Val	Leu	Gln	Gly	Leu	Pro	Arg	Glu	Tyr	Val	
				35					40					45	
Asn	Ala	Arg	His	Cys	Leu	Pro	Cys	His	Pro	Glu	Cys	Gln	Pro	Gln	
				50					55					60	
Asn	Gly	Ser	Val	Thr	Cys	Phe	Gly	Pro	Glu	Ala	Asp	Gln	Cys	Val	
				65					70					75	
Ala	Cys	Ala	His	Tyr	Lys	Asp	Pro	Pro	Phe	Cys	Val	Ala	Arg	Cys	
				80					85					90	
Pro	Ser	Gly	Val	Lys	Pro	Asp	Leu	Ser	Tyr	Met	Pro	Ile	Trp	Lys	
				95					100					105	
Phe	Pro	Asp	Glu	Glu	Gly	Ala	Cys	Gln	Pro	Cys	Pro	Ile	Asn	Cys	
				110					115					120	
Thr	His	Ser	Cys	Val	Asp	Leu	Asp	Asp	Lys	Gly	Cys	Pro	Ala	Glu	
				125					130					135	
Gln	Arg	Ala	Ser	Pro	Leu	Thr									
				140											

<210> 5
 <211> 107
 <212> PRT
 <213> Mus musculus

<400> 5

Asp	Thr	Val	Met	Thr	Gln	Ser	His	Lys	Ile	Met	Ser	Thr	Ser	Val	
1				5					10					15	
Gly	Asp	Arg	Val	Ser	Ile	Thr	Cys	Lys	Ala	Ser	Gln	Asp	Val	Ser	
				20					25					30	
Ile	Gly	Val	Ala	Trp	Tyr	Gln	Gln	Arg	Pro	Gly	Gln	Ser	Pro	Lys	
				35					40					45	
Leu	Leu	Ile	Tyr	Ser	Ala	Ser	Tyr	Arg	Tyr	Thr	Gly	Val	Pro	Asp	
				50					55					60	
Arg	Phe	Thr	Gly	Ser	Gly	Ser	Gly	Thr	Asp	Phe	Thr	Phe	Thr	Ile	
				65					70					75	
Ser	Ser	Val	Gln	Ala	Glu	Asp	Leu	Ala	Val	Tyr	Tyr	Cys	Gln	Gln	
				80					85					90	
Tyr	Tyr	Ile	Tyr	Pro	Tyr	Thr	Phe	Gly	Gly	Gly	Thr	Lys	Leu	Glu	
				95					100					105	
Ile	Lys														

<210> 6
<211> 119
<212> PRT
<213> Mus musculus

<400> 6
Glu Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Pro Glu Leu Val Lys Pro Gly
1 5 10 15
Thr Ser Val Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly Phe Thr Phe Thr
20 25 30
Asp Tyr Thr Met Asp Trp Val Lys Gln Ser His Gly Lys Ser Leu
35 40 45
Glu Trp Ile Gly Asp Val Asn Pro Asn Ser Gly Gly Ser Ile Tyr
50 55 60
Asn Gln Arg Phe Lys Gly Lys Ala Ser Leu Thr Val Asp Arg Ser
65 70 75
Ser Arg Ile Val Tyr Met Glu Leu Arg Ser Leu Thr Phe Glu Asp
80 85 90
Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Asn Leu Gly Pro Ser Phe Tyr
95 100 105
Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr Leu Thr Val Ser Ser
110 115

<210> 7
<211> 107
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> La secuencia se sintetiza.

<400> 7
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val
1 5 10 15
Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Lys Ala Ser Gln Asp Val Ser
20 25 30
Ile Gly Val Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys
35 40 45
Leu Leu Ile Tyr Ser Ala Ser Tyr Arg Tyr Thr Gly Val Pro Ser
50 55 60

Arg	Phe	Ser	Gly	Ser	Gly	Ser	Gly	Thr	Asp	Phe	Thr	Leu	Thr	Ile
				65					70					75
Ser	Ser	Leu	Gln	Pro	Glu	Asp	Phe	Ala	Thr	Tyr	Tyr	Cys	Gln	Gln
				80					85					90
Tyr	Tyr	Ile	Tyr	Pro	Tyr	Thr	Phe	Gly	Gln	Gly	Thr	Lys	Val	Glu
				95					100					105

Ile Lys

<210> 8
 <211> 119
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> La secuencia se sintetiza.

<400> 8

Glu	Val	Gln	Leu	Val	Glu	Ser	Gly	Gly	Gly	Leu	Val	Gln	Pro	Gly
1				5					10					15
Gly	Ser	Leu	Arg	Leu	Ser	Cys	Ala	Ala	Ser	Gly	Phe	Thr	Phe	Thr
				20					25					30
Asp	Tyr	Thr	Met	Asp	Trp	Val	Arg	Gln	Ala	Pro	Gly	Lys	Gly	Leu
				35					40					45
Glu	Trp	Val	Ala	Asp	Val	Asn	Pro	Asn	Ser	Gly	Gly	Ser	Ile	Tyr
				50					55					60
Asn	Gln	Arg	Phe	Lys	Gly	Arg	Phe	Thr	Leu	Ser	Val	Asp	Arg	Ser
				65					70					75
Lys	Asn	Thr	Leu	Tyr	Leu	Gln	Met	Asn	Ser	Leu	Arg	Ala	Glu	Asp
				80					85					90
Thr	Ala	Val	Tyr	Tyr	Cys	Ala	Arg	Asn	Leu	Gly	Pro	Ser	Phe	Tyr
				95					100					105
Phe	Asp	Tyr	Trp	Gly	Gln	Gly	Thr	Leu	Val	Thr	Val	Ser	Ser	
				110					115					

<210> 9
 <211> 107
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> La secuencia se sintetiza.

```

<400> 9
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val
 1          5          10          15

Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser
          20          25          30

Asn Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys
          35          40          45

Leu Leu Ile Tyr Ala Ala Ser Ser Leu Glu Ser Gly Val Pro Ser
          50          55          60

Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile
          65          70          75

Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln
          80          85          90

Tyr Asn Ser Leu Pro Trp Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu
          95          100          105

```

Ile Lys

```

<210> 10
<211> 119
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

```

```

<220>
<223> La secuencia se sintetiza.

```

```

<400> 10
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly
 1          5          10          15

Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser
          20          25          30

Ser Tyr Ala Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu
          35          40          45

Glu Trp Val Ala Val Ile Ser Gly Asp Gly Gly Ser Thr Tyr Tyr
          50          55          60

Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser
          65          70          75

Lys Asn Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp
          80          85          90

Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Gly Arg Val Gly Tyr Ser Leu

```

					95					100					105
Tyr	Asp	Tyr	Trp	Gly	Gln	Gly	Thr	Leu	Val	Thr	Val	Ser	Ser		
				110					115						

<210> 11
 <211> 214
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

 <220>
 <223> La secuencia se sintetiza.

 <400> 11

Asp	Ile	Gln	Met	Thr	Gln	Ser	Pro	Ser	Ser	Leu	Ser	Ala	Ser	Val
1				5					10					15
Gly	Asp	Arg	Val	Thr	Ile	Thr	Cys	Lys	Ala	Ser	Gln	Asp	Val	Ser
				20					25					30
Ile	Gly	Val	Ala	Trp	Tyr	Gln	Gln	Lys	Pro	Gly	Lys	Ala	Pro	Lys
				35					40					45
Leu	Leu	Ile	Tyr	Ser	Ala	Ser	Tyr	Arg	Tyr	Thr	Gly	Val	Pro	Ser
				50					55					60
Arg	Phe	Ser	Gly	Ser	Gly	Ser	Gly	Thr	Asp	Phe	Thr	Leu	Thr	Ile
				65					70					75
Ser	Ser	Leu	Gln	Pro	Glu	Asp	Phe	Ala	Thr	Tyr	Tyr	Cys	Gln	Gln
				80					85					90
Tyr	Tyr	Ile	Tyr	Pro	Tyr	Thr	Phe	Gly	Gln	Gly	Thr	Lys	Val	Glu
				95					100					105
Ile	Lys	Arg	Thr	Val	Ala	Ala	Pro	Ser	Val	Phe	Ile	Phe	Pro	Pro
				110					115					120
Ser	Asp	Glu	Gln	Leu	Lys	Ser	Gly	Thr	Ala	Ser	Val	Val	Cys	Leu
				125					130					135
Leu	Asn	Asn	Phe	Tyr	Pro	Arg	Glu	Ala	Lys	Val	Gln	Trp	Lys	Val
				140					145					150
Asp	Asn	Ala	Leu	Gln	Ser	Gly	Asn	Ser	Gln	Glu	Ser	Val	Thr	Glu
				155					160					165
Gln	Asp	Ser	Lys	Asp	Ser	Thr	Tyr	Ser	Leu	Ser	Ser	Thr	Leu	Thr
				170					175					180
Leu	Ser	Lys	Ala	Asp	Tyr	Glu	Lys	His	Lys	Val	Tyr	Ala	Cys	Glu
				185					190					195

Val	Thr	His	Gln	Gly	Leu	Ser	Ser	Pro	Val	Thr	Lys	Ser	Phe	Asn
				200					205					210

Arg Gly Glu Cys

<210> 12

<211> 448

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> La secuencia se sintetiza.

<400> 12

Glu	Val	Gln	Leu	Val	Glu	Ser	Gly	Gly	Gly	Leu	Val	Gln	Pro	Gly
1				5					10					15

Gly	Ser	Leu	Arg	Leu	Ser	Cys	Ala	Ala	Ser	Gly	Phe	Thr	Phe	Thr
				20					25					30

Asp	Tyr	Thr	Met	Asp	Trp	Val	Arg	Gln	Ala	Pro	Gly	Lys	Gly	Leu
				35					40					45

Glu	Trp	Val	Ala	Asp	Val	Asn	Pro	Asn	Ser	Gly	Gly	Ser	Ile	Tyr
				50					55					60

Asn	Gln	Arg	Phe	Lys	Gly	Arg	Phe	Thr	Leu	Ser	Val	Asp	Arg	Ser
				65					70					75

Lys	Asn	Thr	Leu	Tyr	Leu	Gln	Met	Asn	Ser	Leu	Arg	Ala	Glu	Asp
				80					85					90

Thr	Ala	Val	Tyr	Tyr	Cys	Ala	Arg	Asn	Leu	Gly	Pro	Ser	Phe	Tyr
				95					100					105

Phe	Asp	Tyr	Trp	Gly	Gln	Gly	Thr	Leu	Val	Thr	Val	Ser	Ser	Ala
				110					115					120

Ser	Thr	Lys	Gly	Pro	Ser	Val	Phe	Pro	Leu	Ala	Pro	Ser	Ser	Lys
				125					130					135

Ser	Thr	Ser	Gly	Gly	Thr	Ala	Ala	Leu	Gly	Cys	Leu	Val	Lys	Asp
				140					145					150

Tyr	Phe	Pro	Glu	Pro	Val	Thr	Val	Ser	Trp	Asn	Ser	Gly	Ala	Leu
				155					160					165

Thr	Ser	Gly	Val	His	Thr	Phe	Pro	Ala	Val	Leu	Gln	Ser	Ser	Gly
				170					175					180

Leu	Tyr	Ser	Leu	Ser	Ser	Val	Val	Thr	Val	Pro	Ser	Ser	Ser	Leu
				185					190					195

Gly	Thr	Gln	Thr	Tyr	Ile	Cys	Asn	Val	Asn	His	Lys	Pro	Ser	Asn
				200					205					210
Thr	Lys	Val	Asp	Lys	Lys	Val	Glu	Pro	Lys	Ser	Cys	Asp	Lys	Thr
				215					220					225
His	Thr	Cys	Pro	Pro	Cys	Pro	Ala	Pro	Glu	Leu	Leu	Gly	Gly	Pro
				230					235					240
Ser	Val	Phe	Leu	Phe	Pro	Pro	Lys	Pro	Lys	Asp	Thr	Leu	Met	Ile
				245					250					255
Ser	Arg	Thr	Pro	Glu	Val	Thr	Cys	Val	Val	Val	Asp	Val	Ser	His
				260					265					270
Glu	Asp	Pro	Glu	Val	Lys	Phe	Asn	Trp	Tyr	Val	Asp	Gly	Val	Glu
				275					280					285
Val	His	Asn	Ala	Lys	Thr	Lys	Pro	Arg	Glu	Glu	Gln	Tyr	Asn	Ser
				290					295					300
Thr	Tyr	Arg	Val	Val	Ser	Val	Leu	Thr	Val	Leu	His	Gln	Asp	Trp
				305					310					315
Leu	Asn	Gly	Lys	Glu	Tyr	Lys	Cys	Lys	Val	Ser	Asn	Lys	Ala	Leu
				320					325					330
Pro	Ala	Pro	Ile	Glu	Lys	Thr	Ile	Ser	Lys	Ala	Lys	Gly	Gln	Pro
				335					340					345
Arg	Glu	Pro	Gln	Val	Tyr	Thr	Leu	Pro	Pro	Ser	Arg	Glu	Glu	Met
				350					355					360
Thr	Lys	Asn	Gln	Val	Ser	Leu	Thr	Cys	Leu	Val	Lys	Gly	Phe	Tyr
				365					370					375
Pro	Ser	Asp	Ile	Ala	Val	Glu	Trp	Glu	Ser	Asn	Gly	Gln	Pro	Glu
				380					385					390
Asn	Asn	Tyr	Lys	Thr	Thr	Pro	Pro	Val	Leu	Asp	Ser	Asp	Gly	Ser
				395					400					405
Phe	Phe	Leu	Tyr	Ser	Lys	Leu	Thr	Val	Asp	Lys	Ser	Arg	Trp	Gln
				410					415					420
Gln	Gly	Asn	Val	Phe	Ser	Cys	Ser	Val	Met	His	Glu	Ala	Leu	His
				425					430					435
Asn	His	Tyr	Thr	Gln	Lys	Ser	Leu	Ser	Leu	Ser	Pro	Gly		
				440					445					

<210> 13

<211> 214
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> La secuencia se sintetiza.

<400> 13
 Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val
 1 5 10 15
 Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Asp Val Asn
 20 25 30
 Thr Ala Val Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys
 35 40 45
 Leu Leu Ile Tyr Ser Ala Ser Phe Leu Tyr Ser Gly Val Pro Ser
 50 55 60
 Arg Phe Ser Gly Ser Arg Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile
 65 70 75
 Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln
 80 85 90
 His Tyr Thr Thr Pro Pro Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu
 95 100 105
 Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro
 110 115 120
 Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu
 125 130 135
 Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val
 140 145 150
 Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu
 155 160 165
 Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr
 170 175 180
 Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu
 185 190 195
 Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn
 200 205 210
 Arg Gly Glu Cys

<210> 14
 <211> 449
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> La secuencia se sintetiza.

<400> 14
 Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly
 1 5 10 15
 Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Asn Ile Lys
 20 25 30
 Asp Thr Tyr Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu
 35 40 45
 Glu Trp Val Ala Arg Ile Tyr Pro Thr Asn Gly Tyr Thr Arg Tyr
 50 55 60
 Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Ala Asp Thr Ser
 65 70 75
 Lys Asn Thr Ala Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp
 80 85 90
 Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ser Arg Trp Gly Gly Asp Gly Phe Tyr
 95 100 105
 Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
 110 115 120
 Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser
 125 130 135
 Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys
 140 145 150
 Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala
 155 160 165
 Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser
 170 175 180
 Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser
 185 190 195
 Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser
 200 205 210
 Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys
 215 220 225

Thr	His	Thr	Cys	Pro	Pro	Cys	Pro	Ala	Pro	Glu	Leu	Leu	Gly	Gly	230	235	240
Pro	Ser	Val	Phe	Leu	Phe	Pro	Pro	Lys	Pro	Lys	Asp	Thr	Leu	Met	245	250	255
Ile	Ser	Arg	Thr	Pro	Glu	Val	Thr	Cys	Val	Val	Val	Asp	Val	Ser	260	265	270
His	Glu	Asp	Pro	Glu	Val	Lys	Phe	Asn	Trp	Tyr	Val	Asp	Gly	Val	275	280	285
Glu	Val	His	Asn	Ala	Lys	Thr	Lys	Pro	Arg	Glu	Glu	Gln	Tyr	Asn	290	295	300
Ser	Thr	Tyr	Arg	Val	Val	Ser	Val	Leu	Thr	Val	Leu	His	Gln	Asp	305	310	315
Trp	Leu	Asn	Gly	Lys	Glu	Tyr	Lys	Cys	Lys	Val	Ser	Asn	Lys	Ala	320	325	330
Leu	Pro	Ala	Pro	Ile	Glu	Lys	Thr	Ile	Ser	Lys	Ala	Lys	Gly	Gln	335	340	345
Pro	Arg	Glu	Pro	Gln	Val	Tyr	Thr	Leu	Pro	Pro	Ser	Arg	Glu	Glu	350	355	360
Met	Thr	Lys	Asn	Gln	Val	Ser	Leu	Thr	Cys	Leu	Val	Lys	Gly	Phe	365	370	375
Tyr	Pro	Ser	Asp	Ile	Ala	Val	Glu	Trp	Glu	Ser	Asn	Gly	Gln	Pro	380	385	390
Glu	Asn	Asn	Tyr	Lys	Thr	Thr	Pro	Pro	Val	Leu	Asp	Ser	Asp	Gly	395	400	405
Ser	Phe	Phe	Leu	Tyr	Ser	Lys	Leu	Thr	Val	Asp	Lys	Ser	Arg	Trp	410	415	420
Gln	Gln	Gly	Asn	Val	Phe	Ser	Cys	Ser	Val	Met	His	Glu	Ala	Leu	425	430	435
His	Asn	His	Tyr	Thr	Gln	Lys	Ser	Leu	Ser	Leu	Ser	Pro	Gly		440	445	

<210> 15
 <211> 217
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

 <220>
 <223> La secuencia se sintetiza.

<400> 15

Val	His	Ser	Asp	Ile	Gln	Met	Thr	Gln	Ser	Pro	Ser	Ser	Leu	Ser
1				5					10					15
Ala	Ser	Val	Gly	Asp	Arg	Val	Thr	Ile	Thr	Cys	Lys	Ala	Ser	Gln
				20					25					30
Asp	Val	Ser	Ile	Gly	Val	Ala	Trp	Tyr	Gln	Gln	Lys	Pro	Gly	Lys
				35					40					45
Ala	Pro	Lys	Leu	Leu	Ile	Tyr	Ser	Ala	Ser	Tyr	Arg	Tyr	Thr	Gly
				50					55					60
Val	Pro	Ser	Arg	Phe	Ser	Gly	Ser	Gly	Ser	Gly	Thr	Asp	Phe	Thr
				65					70					75
Leu	Thr	Ile	Ser	Ser	Leu	Gln	Pro	Glu	Asp	Phe	Ala	Thr	Tyr	Tyr
				80					85					90
Cys	Gln	Gln	Tyr	Tyr	Ile	Tyr	Pro	Tyr	Thr	Phe	Gly	Gln	Gly	Thr
				95					100					105
Lys	Val	Glu	Ile	Lys	Arg	Thr	Val	Ala	Ala	Pro	Ser	Val	Phe	Ile
				110					115					120
Phe	Pro	Pro	Ser	Asp	Glu	Gln	Leu	Lys	Ser	Gly	Thr	Ala	Ser	Val
				125					130					135
Val	Cys	Leu	Leu	Asn	Asn	Phe	Tyr	Pro	Arg	Glu	Ala	Lys	Val	Gln
				140					145					150
Trp	Lys	Val	Asp	Asn	Ala	Leu	Gln	Ser	Gly	Asn	Ser	Gln	Glu	Ser
				155					160					165
Val	Thr	Glu	Gln	Asp	Ser	Lys	Asp	Ser	Thr	Tyr	Ser	Leu	Ser	Ser
				170					175					180
Thr	Leu	Thr	Leu	Ser	Lys	Ala	Asp	Tyr	Glu	Lys	His	Lys	Val	Tyr
				185					190					195
Ala	Cys	Glu	Val	Thr	His	Gln	Gly	Leu	Ser	Ser	Pro	Val	Thr	Lys
				200					205					210
Ser	Phe	Asn	Arg	Gly	Glu	Cys								
				215										

<210> 16

<211> 449

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> La secuencia se sintetiza.

<400> 16

Glu	Val	Gln	Leu	Val	Glu	Ser	Gly	Gly	Gly	Leu	Val	Gln	Pro	Gly	
1				5					10					15	
Gly	Ser	Leu	Arg	Leu	Ser	Cys	Ala	Ala	Ser	Gly	Phe	Thr	Phe	Thr	
				20					25					30	
Asp	Tyr	Thr	Met	Asp	Trp	Val	Arg	Gln	Ala	Pro	Gly	Lys	Gly	Leu	
				35					40					45	
Glu	Trp	Val	Ala	Asp	Val	Asn	Pro	Asn	Ser	Gly	Gly	Ser	Ile	Tyr	
				50					55					60	
Asn	Gln	Arg	Phe	Lys	Gly	Arg	Phe	Thr	Leu	Ser	Val	Asp	Arg	Ser	
				65					70					75	
Lys	Asn	Thr	Leu	Tyr	Leu	Gln	Met	Asn	Ser	Leu	Arg	Ala	Glu	Asp	
				80					85					90	
Thr	Ala	Val	Tyr	Tyr	Cys	Ala	Arg	Asn	Leu	Gly	Pro	Ser	Phe	Tyr	
				95					100					105	
Phe	Asp	Tyr	Trp	Gly	Gln	Gly	Thr	Leu	Val	Thr	Val	Ser	Ser	Ala	
				110					115					120	
Ser	Thr	Lys	Gly	Pro	Ser	Val	Phe	Pro	Leu	Ala	Pro	Ser	Ser	Lys	
				125					130					135	
Ser	Thr	Ser	Gly	Gly	Thr	Ala	Ala	Leu	Gly	Cys	Leu	Val	Lys	Asp	
				140					145					150	
Tyr	Phe	Pro	Glu	Pro	Val	Thr	Val	Ser	Trp	Asn	Ser	Gly	Ala	Leu	
				155					160					165	
Thr	Ser	Gly	Val	His	Thr	Phe	Pro	Ala	Val	Leu	Gln	Ser	Ser	Gly	
				170					175					180	
Leu	Tyr	Ser	Leu	Ser	Ser	Val	Val	Thr	Val	Pro	Ser	Ser	Ser	Leu	
				185					190					195	
Gly	Thr	Gln	Thr	Tyr	Ile	Cys	Asn	Val	Asn	His	Lys	Pro	Ser	Asn	
				200					205					210	
Thr	Lys	Val	Asp	Lys	Lys	Val	Glu	Pro	Lys	Ser	Cys	Asp	Lys	Thr	
				215					220					225	
His	Thr	Cys	Pro	Pro	Cys	Pro	Ala	Pro	Glu	Leu	Leu	Gly	Gly	Pro	
				230					235					240	
Ser	Val	Phe	Leu	Phe	Pro	Pro	Lys	Pro	Lys	Asp	Thr	Leu	Met	Ile	
				245					250					255	

Ser	Arg	Thr	Pro	Glu	Val	Thr	Cys	Val	Val	Val	Asp	Val	Ser	His
				260					265					270
Glu	Asp	Pro	Glu	Val	Lys	Phe	Asn	Trp	Tyr	Val	Asp	Gly	Val	Glu
				275					280					285
Val	His	Asn	Ala	Lys	Thr	Lys	Pro	Arg	Glu	Glu	Gln	Tyr	Asn	Ser
				290					295					300
Thr	Tyr	Arg	Val	Val	Ser	Val	Leu	Thr	Val	Leu	His	Gln	Asp	Trp
				305					310					315
Leu	Asn	Gly	Lys	Glu	Tyr	Lys	Cys	Lys	Val	Ser	Asn	Lys	Ala	Leu
				320					325					330
Pro	Ala	Pro	Ile	Glu	Lys	Thr	Ile	Ser	Lys	Ala	Lys	Gly	Gln	Pro
				335					340					345
Arg	Glu	Pro	Gln	Val	Tyr	Thr	Leu	Pro	Pro	Ser	Arg	Glu	Glu	Met
				350					355					360
Thr	Lys	Asn	Gln	Val	Ser	Leu	Thr	Cys	Leu	Val	Lys	Gly	Phe	Tyr
				365					370					375
Pro	Ser	Asp	Ile	Ala	Val	Glu	Trp	Glu	Ser	Asn	Gly	Gln	Pro	Glu
				380					385					390
Asn	Asn	Tyr	Lys	Thr	Thr	Pro	Pro	Val	Leu	Asp	Ser	Asp	Gly	Ser
				395					400					405
Phe	Phe	Leu	Tyr	Ser	Lys	Leu	Thr	Val	Asp	Lys	Ser	Arg	Trp	Gln
				410					415					420
Gln	Gly	Asn	Val	Phe	Ser	Cys	Ser	Val	Met	His	Glu	Ala	Leu	His
				425					430					435
Asn	His	Tyr	Thr	Gln	Lys	Ser	Leu	Ser	Leu	Ser	Pro	Gly	Lys	
				440					445					

<210> 17

<211> 10

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> La secuencia se sintetiza.

<220>

<221> Xaa

<222> 10

<223> Xaa es preferentemente D o S

<400> 17
Gly Phe Thr Phe Thr Asp Tyr Thr Met Xaa
1 5 10

<210> 18
<211> 17
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> La secuencia se sintetiza.

<400> 18
Asp Val Asn Pro Asn Ser Gly Gly Ser Ile Tyr Asn Gln Arg Phe
1 5 10 15

Lys Gly

<210> 19
<211> 10
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> La secuencia se sintetiza.

<400> 19
Asn Leu Gly Pro Ser Phe Tyr Phe Asp Tyr
1 5 10

<210> 20
<211> 11
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> La secuencia se sintetiza.

<400> 20
Lys Ala Ser Gln Asp Val Ser Ile Gly Val Ala
1 5 10

<210> 21
<211> 7
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> La secuencia se sintetiza.

<220>
<221> Xaa

<222> 5
<223> Xaa es preferentemente R o L

<220>
<221> Xaa
<222> 6
<223> Xaa es preferentemente Y o E

<220>
<221> Xaa
<222> 7
<223> Xaa es preferentemente T o S

<400> 21
Ser Ala Ser Tyr Xaa Xaa Xaa
1 5

<210> 22
<211> 9
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> La secuencia se sintetiza.

<400> 22
Gln Gln Tyr Tyr Ile Tyr Pro Tyr Thr
1 5

Brigard & Castro
BOGOTA - COLOMBIA

PODER

Yo (nosotros)

domiciliado(s) en

Nombro(amos) a: **JUAN PABLO CADENA SARMIENTO y/o BEATRIZ JARAMILLO y/o CARLOS H. PALACIO EASTMAN y/o HECTOR GOMEZ MEJIA**, de Bogotá, Colombia, apoderados verdaderos y legales con poder especial, amplio y suficiente, para recabar de las oficinas y autoridades colombianas administrativas, judiciales y de policía, en cualquier instancia o recurso, la obtención de patentes de invención, registros de marcas, diseños industriales, modelos de utilidad, depósitos de nombres comerciales y enseñanzas, registros de derechos de autor y contratos sobre los mismos, obtención de certificados de obtentor de variedades vegetales, así como sus prórrogas, renovaciones, anotaciones de traspaso, cambios de nombre y/o domicilio; elaborar, tramitar y registrar contratos de licencia y licencias de cualesquiera clases; intervenir como demandante o como demandado en cualquier instancia y recurso ante cualquier juez, corporación, funcionario público o autoridad en acciones judiciales, administrativas y de policía tales como: oposiciones al registro de marcas; acciones de caducidad, cancelación y nulidad; acciones reivindicatorias, acciones derivadas de la obtención o explotación de licencias; acciones de competencia desleal; demandas penales; acciones de indemnización de perjuicios, reclamos y observaciones a solicitudes de patentes, diseños industriales, modelos de utilidad, en el ejercicio de medidas cautelares y en otras acciones o medidas similares.

A este efecto, lo(s) faculto(amos) para elevar solicitudes, formular descripciones, enmiendas, protestas, declaraciones, oposiciones, cancelaciones, nulidades, apelaciones y reclamos; pagar impuestos, cuotas y gravámenes prescritos por la ley; renunciar o desistir a derechos concedidos o en curso de concesión; recibir toda clase de documentos y valores, dando el descargo respectivo, y, en general, para dar ante dichas autoridades todos los pasos necesarios al efecto indicado y tomar todas las medidas que creyeran conducentes al resguardo de mis (nuestros intereses), con todas las demás facultades legales necesarias.

Este poder comprende la facultad de ratificar o confirmar en mi (nuestro) nombre lo actuado así como la facultad de desistir, transigir, comprometer, y la de sustituirlo en todo o en parte y revocar sustituciones. Asimismo nombro(amos) a: **JUAN PABLO CADENA SARMIENTO y/o BEATRIZ JARAMILLO y/o CARLOS H. PALACIO EASTMAN y/o HECTOR GOMEZ MEJIA**, domiciliado(s) en la Carrera 7 No. 16-56 Piso 9, mis (nuestros) apoderados en Colombia, con facultades para recibir notificaciones y designar apoderados judiciales o extrajudiciales.

Otorgado y firmado en

hoy de de 200_

Firma

Nombre
Cargo

POWER OF ATTORNEY

I (We)

**Genentech, Inc.
1 DNA Way**

domiciled in **South San Francisco, California 94080-4990
USA**

Hereby appoints **JUAN PABLO CADENA SARMIENTO and/or BEATRIZ JARAMILLO and/or CARLOS H. PALACIO EASTMAN and/or HECTOR GOMEZ MEJIA**, of Bogotá, Colombia, my (our) true and lawful attorneys with special, ample and sufficient power to obtain from the Colombian administrative, judicial and police offices and authorities, in any instance, privileges of patents of invention, registration of trademarks, industrial designs and utility models; registration of commercial names and emblems, registration of copyright and contracts related thereto, certificates of obtainers of vegetables varieties, as well as extensions, renewals and recordal of assignments and changes of name and domicile related to the above; to prepare, prosecute and register licenses of any kind; to act as plaintiff or defendant in any instance or recourse, and before any judge, corporation, public official or authority in judicial, administrative and police actions, such as: oppositions to the registration of trademarks; caducity, cancellation and nullity actions; claim actions derived from the obtaining or exploitation of licenses, action of unfair competition; criminal proceedings, actions for payment of damages; claims or observations on patent applications, models, industrial designs and utility models; in the exercise of preventive measures and in other actions or similar proceedings.

To that effect they hereby empowered to file applications, formulate descriptions, amendments, protests, declarations, oppositions, cancellations, nullities, appeals and claims; to pay taxes, quotas and assessments prescribed by law, renounce or waive the rights granted or in the process of granting; to receive all kinds of documents and valuables, giving the respective release of receipt, and, in general, to take before said authorities the necessary steps to such effect, and any measures that they may deem pertinent to the safeguard of my (our) interest(s) with all the other necessary legal powers.

This power includes the faculty to ratify or confirm desist, settle and compromise on my (our) behalf, and to substitute this power in whole or in part and to revoke substitutions. At the same time I (We) hereby appoints **JUAN PABLO CADENA SARMIENTO and/or BEATRIZ JARAMILLO and/or CARLOS H. PALACIO EASTMAN and/or HECTOR GOMEZ MEJIA**, domiciled in Carrera 7 No. 16-56, Piso 9, my (our) attorney(s) in fact, with powers to receive notifications and to designate judicial and extrajudicial attorneys.

Granted and signed in **South San Francisco, California
USA**

this 6th day of December 2005

Signature

Name **Timothy R. Schwartz, Ph.D.**
Title **Section Patent Counsel
Authorized Corporate Signatory
Genentech, Inc.**

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
CONSULTA DE DOCUMENTOS

PAGINA SIN DIGITALIZAR

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
CONSULTA DE DOCUMENTOS

PAGINA SIN DIGITALIZAR