



SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 13-277422- -00000-0000

Fecha: 2013-11-26 11:47:34
Tra. 11 PATENTEIYII
Act. 411 PRESENTACION

Dep. 2020 DIR.NUEVASCREA
Eve: 378 FASENACIONALI
Folios: 54

Industria

SUPERINTENDENCIA

DELEGATURA DE PROPIEDAD INDUSTRIAL

División de Nuevas Creaciones

SOLICITUD PATENTE DE INVENCION

21. EXPEDIENTE No. _____

54. TÍTULO COMPOSICION QUE COMPRENDE AFLIBERCEPT, ACIDO FOLICO,
5-FLUOROURACILO (5-FU) E IRINOCETAN (FOLFIRI)

51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL _____

71. SOLICITANTE SANOFI

DOMICILIO PARIS, FRANCIA

74. APODERADO LUZ CLEMENCIA DE PAEZ
C.C. 35.456.344 de Usaquén

22. BOGOTÁ, D.C., _____



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 13-277422- -00000-0000

Fecha: 2013-11-26 11:47:34 Dep. 2020 DIR.NUEVASCREA
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 54

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/EP2012/057542	Fecha 2012/04/25
Publicación Internacional No.		WO 2012/146610 A1	Fecha 2012/11/01
3	TÍTULO DE LA INVENCIÓN		
COMPOSICIÓN QUE COMPRENDE AFLIBERCEPT, ÁCIDO FOLÍNICO, 5-FLUOROURACILO (5-FU) E IRINOCETAN (FOLFIRI)			
4	CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL (CIP)		
A61K 031/4745, A61K 031/505, A61K 031/519, A61K 038/017, A61P 035/000			
5	SOLICITANTE (S) ☐ Esta persona también es inventor. Para datos adicionales utilizar hoja de información complementaria		
APELLIDOS O RAZÓN SOCIAL		NOMBRE	IDENTIFICACIÓN TIPO
SANOFI			
6	DATOS DEL SOLICITANTE		
DIRECCIÓN	54 rue La Boétie, F-75008 París,	No. TELÉFONO	3 47 36 11
CIUDAD	Francia	CORREO ELECTRÓNICO	clientes@cavelier.com
DEPARTAMENTO/ESTADO	París	NACIONALIDAD O LUGAR DE CONSTITUCIÓN	Francia
PAÍS DE RESIDENCIA	Francia		
7	INVENTOR (ES) Para datos adicionales utilizar hoja de información complementaria		
APELLIDOS		NOMBRES	NACIONALIDAD
1. CASTAN		Rémi	Francés
DIRECCIÓN DE CORREO ELECTRÓNICO:			
8	DATOS INVENTOR (ES)		
PAÍS RESIDENCIA	DEPARTAMENTO/ESTADO	CIUDAD	DIRECCIÓN
1. Francia		París	c/o Sanofi, Patent Department, 54 rue La Boétie, F-75008 París, Francia
OTRO(S) SOLICITANTE(S) Y/O (OTRO(S) INVENTOR(ES)			
☐ Los demás solicitantes y/o (demás) inventores se indican en una hoja a continuación.			
9	☐ REPRESENTANTE LEGAL ☒ APODERADO		
APELLIDOS		NOMBRES	IDENTIFICACIÓN
De Páez		Luz Clemencia	C.C . 35.456.344 T.P . 23.555
DIRECCIÓN	Carrera 4ª No. 72-35	No. TELÉFONO	3 47 36 11
CIUDAD	BOGOTA	CORREO ELECTRÓNICO	cavelier@cavelier.com
PAÍS	COLOMBIA	No. RADICACIÓN DE PROTOCOLO DE PODER GENERAL	
10	DECLARACIONES DE PRIORIDAD ☒ SI ☐ NO		
(33) PAÍS DE ORIGEN	CÓDIGO PAÍS	(31) NÚMERO	(32) FECHA (AAAA/MM/DD)
EUROPA	EP	11305490.2	2011/04/26
EUROPA	EP	11306154.3	2011/09/15

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 expedido por la Autoridad competente.			
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. <u>13-118232</u>	Fecha: <u>2013/11/19</u>
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>		
Nombre del Firmante LUZ CLEMENCIA DE PAEZ		Firma 	
C.C 35.456.344 de Usaquén		Tarjeta Profesional <u>23.555</u>	

17 ANEXOS	
Documentación Técnica Solicitud Internacional en castellano 1. ☒ Descripción N° de folios: 30 2. ☒ Reivindicaciones N° Reivindicaciones: 31 3. ☒ Dibujos y/o figuras N° folios: 6 4. ☒ Resumen. 5. ☐ Certificado de depósito de material biológico si fuera el caso. 6. ☒ Listado de secuencias de nucleótidos y/o aminoácidos en forma digital si fuera el caso. 7. ☐ Arte final 12 x 12. 8. ☐ Anexo formato digital.	Documentación Jurídica 9. ☒ Poder de SANOFI 10. ☐ Documento que legalmente pruebe la cesión del inventor al solicitante o a su causante. 11. ☐ Copia del contrato de acceso de recursos genéticos o productos derivados, certificado o número de registro, si fuera el caso. 12. ☐ Copia de la licencia o autorización de Conocimientos Tradicionales, certificado o número de registro, si fuera el caso. 13. Reducción de tasas Micro, pequeñas o medianas empresas ☐ Copia simple de la declaración de renta del año inmediatamente anterior, o en su defecto prueba documental idónea. ☐ 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 por \$500.000. 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.

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

(19) World Intellectual Property

Organization

International Bureau



(10) International Publication Number

WO 2012/146610 A1

(43) International Publication Date

1 November 2012 (01.11.2012)

WIPO | PCT

(51) International Patent Classification:

A61K 38/17 (2006.01) A61K 31/519 (2006.01)

A61K 31/4745 (2006.01) A61P 35/00 (2006.01)

A61K 31/505 (2006.01)

(21) International Application Number:

PCT/EP2012/057542

(22) International Filing Date:

25 April 2012 (25.04.2012)

(25) Filing Language:

English

(26) Publication Language:

English

(30) Priority Data:

11305490.2 26 April 2011 (26.04.2011) EP

11306154.3 15 September 2011 (15.09.2011) EP

(71) Applicant (for all designated States except US): SANOFI
[FR/FR]; 54 rue La Boétie, F-75008 Paris (FR).

(72) Inventor; and

(75) Inventor/Applicant (for US only): CASTAN, Rémi
[FR/FR]; c/o Sanofi, Patent Department, 54 rue La Boétie,
F-75008 Paris (FR).

(74) Agent: BOUVET, Philippe; c/o Sanofi, Patent Depart-
ment, 54 rue La Boétie, F-75008 Paris (FR).

(81) Designated States (unless otherwise indicated, for every
kind of national protection available): AE, AG, AL, AM,

AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ,
CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO,
DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN,
HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR,
KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME,
MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ,
OM, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SC, SD,
SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR,
TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

(84) Designated States (unless otherwise indicated, for every
kind of regional protection available): ARIPO (BW, GH,
GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, SZ, TZ,
UG, ZM, ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU,
TJ, TM), European (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE,
DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU,
LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK,
SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ,
GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Declarations under Rule 4.17:

— of inventorship (Rule 4.17(iv))

Published:

— with international search report (Art. 21(3))

— with sequence listing part of description (Rule 5.2(a))

(54) Title: COMPOSITION COMPRISING AFLIBERCEPT, FOLINIC ACID, 5-FLUOROURACIL (5-FU) AND IRINOCETAN (FOLFIRI)

(57) Abstract: Pharmaceutical composition comprising aflibercept, folinic acid, 5-fluorouracil (5-FU) and irinocetan (FOLFIRI) useful in the treatment of Colorectal cancer (CRC).

WO 2012/146610 A1

**COMPOSICIÓN QUE COMPRENDE AFLIBERCEPT, ÁCIDO FOLÍNICO,
5-FLUOROURACILO (5-FU) E IRINOCETAN (FOLFIRI)**

La presente invención se refiere a combinaciones de aflibercept, ácido folínico,
5 5-fluorouracilo (5-FU) e irinotecano que son terapéuticamente útiles para el tratamiento
del cáncer colorrectal (CRC) y en particular del cáncer colorrectal (CRC) metastásico.

Los cánceres colorrectales son uno de los tipos de tumores más frecuentes en los países
occidentales, el segundo después del cáncer de mama en mujeres y el tercero después
del cáncer de pulmón y de próstata en hombres. La prognosis final depende de la
10 extensión de la enfermedad. La tasa de supervivencia de cinco años en una etapa
localizada temprana de aproximadamente 90% disminuye hasta aproximadamente 60-
65% después de su propagación a un órgano u órganos adyacentes, y es menor que
10% después de su propagación a emplazamientos lejanos.

Cuando se diagnostica antes de una implicación nodal, el tratamiento habitualmente se
15 limita a la resección quirúrgica (y la radioterapia en pacientes con cáncer rectal) y la
potencial participación en ensayos clínicos para una terapia adyuvante. Los pacientes
con implicación nodal son candidatos para una quimioterapia adyuvante después de una
cirugía inicial para intentar prevenir la recurrencia metastásica de la enfermedad. Cuando
se propaga a emplazamientos lejanos, el tratamiento consiste fundamentalmente en una
20 quimioterapia paliativa.

Aproximadamente 75% al 80% de todos los pacientes con carcinoma colorrectal se
presentan en una etapa en la que la mayor parte del carcinoma puede retirarse de modo
quirúrgico. Sin embargo, casi la mitad de estos pacientes en último término morirán de
enfermedad metastásica. Además, del 20% al 25 % de los pacientes se presentan con
25 enfermedad metastásica en el momento del diagnóstico. Cuando se presenta la
metástasis, la mediana de la supervivencia global con la terapia de combinación
disponible es de aproximadamente 20 meses.

A lo largo de las últimas décadas, el 5-fluorouracilo (5-FU) ha sido el pilar de la
quimioterapia para el cáncer colorrectal. Durante años, el determinante principal en el
30 tratamiento de pacientes con cáncer colorrectal ha sido la mejora en los programas de
administración de 5-FU.

Entre estos, el régimen bimensual (LV5FU2) de 5-FU administrado en forma de
embolada/infusión a lo largo de 2 días ha demostrado ser mejor que el régimen en
embolada de 5 días mensuales (régimen de Mayo) en términos de RR (32,6% frente al
35 14,4%), en términos de PFS (27,6 frente a 22,0 semanas) y de seguridad (de Gramont et
al., Journal of Clinical Oncology, 1997, 15(2):808-815).

Sin embargo, no se ha observado una mejora estadísticamente significativa en la supervivencia global ("overall survival", OS) hasta el desarrollo, que comenzó a principios de los noventa, de dos nuevos agentes citotóxicos, el oxaliplatino, un DACH-platino, y el inhibidor de la topoisomerasa I irinotecano. Con cada uno de estos dos nuevos agentes, la mediana de la supervivencia global en el escenario metastásico de primera línea alcanza de 15 a 19 meses en múltiples ensayos de fase III.

En un estudio, publicado en 2004 por Tournigand et al. (Journal of Clinical Oncology, 2004, 22(2):229-237), en el que estos dos fármacos se administraron en secuencia en el mismo protocolo, como tratamiento de primera línea y después de segunda línea en pacientes con cáncer colorrectal metastásico, se traspasó el umbral de la mediana de supervivencia global de 20 meses independientemente del orden de la secuencia de tratamiento.

El aflibercept es una proteína de fusión que comprende la secuencia señal de VEGFR1 condensada con el dominio D2 de Ig del receptor VEGFR1, a su vez condensado con el dominio D3 de Ig del receptor VEGFR2, a su vez condensado con el dominio Fc de IgG1, también conocido como VEGFR1R2-Fc.DELTA.C1 o Flt1D2.Flk1D3.Fc.DELTA.C1.

Su secuencia (SEQ ID NO:1) se ilustra en la figura 1 y también está incluida, entre otros lugares, en la figura 24 (secuencia) de la solicitud de patente WO 00/75319.

El 5-fluorouracilo (5-FU o f5U) es un fármaco que es un análogo de pirimidina que se emplea en el tratamiento del cáncer. Es un inhibidor suicida y actúa a través de la inhibición irreversible de la timidilato sintasa. Pertenece a la familia de fármacos denominada antimetabolitos.

El ácido folínico o leucovorina es un adyuvante para la quimioterapia del cáncer utilizado en combinación con el 5-fluorouracilo.

El irinotecano es un fármaco para el tratamiento del cáncer. El irinotécano es un inhibidor de la topoisomerasa I, que impide que el ADN se desenrole.

FOLFIRI es la combinación de ácido folínico, 5-fluorouracilo (5-FU) e irinotecano, y se empleará a lo largo del documento.

En un estudio de fase I (TCD6118), se administró aflibercept IV en combinación con irinotecano (180 mg/m² en el día 1), leucovorina (200 mg/m² en el día 1 y el día 2), y 5-FU (embolada/infusión de 400/600 mg/m² en el día 1 y el día 2), cada 2 semanas en pacientes con malignidades sólidas avanzadas. Se consideró que la dosis de aflibercept de 4 mg/kg cada 2 semanas era la dosis óptima.

En un ensayo de fase II (NCI7498) se administró aflibercept a pacientes previamente tratados con cáncer colorrectal metastásico. Este ensayo demostró que el aflibercept era bien tolerado por pacientes pretratados con MCRC. Las conclusiones, basadas en los resultados del estudio, sugieren que deben explorarse estudios del aflibercept como
5 único agente o como agente en una combinación (Tang et al., *J. Clin. Oncol.*, 26, 2008 (supl. 20 mayo, resumen 4027).

Pero los resultados que aparecen en estos dos estudios no proporcionan una mayor comprensión con respecto a la eficacia.

Además, un ensayo de fase III del aflibercept en cáncer pancreático metastásico hubo de
10 detenerse en 2009, y en 2011, los datos de un ensayo de fase III que evaluaba el aflibercept para el tratamiento de segunda línea del cáncer de pulmón no microcítico (NSCLC) demostraron que la adición del aflibercept al fármaco de quimioterapia docetaxel no cumplía los criterios preespecificados para el principal criterio de valoración de la mejora en la supervivencia global, comparado con un régimen de docetaxel más
15 placebo.

Ahora se ha descubierto, y este es el objeto de la presente invención, que la eficacia del aflibercept sobre la supervivencia global (OS) en pacientes con cáncer colorrectal (CRC) puede mejorarse significativamente cuando se administra junto con FOLFIRI.

También se ha descubierto, y este es otro objeto de la presente invención, que la
20 eficacia del aflibercept sobre la supervivencia exenta de avance ("progression free survival", PFS) en pacientes con cáncer colorrectal (CRC) puede mejorarse significativamente cuando se administra en combinación con FOLFIRI.

También se ha descubierto, y este es otro objeto de la presente invención, que la
25 eficacia del aflibercept sobre la tasa de respuesta global ("overall response rate", ORR) en pacientes con cáncer colorrectal (CRC) puede mejorarse significativamente cuando se administra en combinación con FOLFIRI.

La invención se refiere a métodos, composiciones y artículos según se describen en la presente.

En un aspecto, la invención proporciona un método para tratar el cáncer colorrectal
30 (CRC) o un síntoma del cáncer colorrectal (CRC) en un paciente que lo necesite, comprendiendo dicho método administrar a dicho paciente cantidades terapéuticamente eficaces de aflibercept y FOLFIRI. Este método es seguro y eficaz.

En un segundo aspecto, la invención proporciona un método para aumentar la supervivencia global (OS) en un paciente que padece CRC, comprendiendo dicho

método administrar a dicho paciente cantidades terapéuticamente eficaces de aflibercept y FOLFIRI.

En un tercer aspecto, la invención proporciona un método para aumentar la tasa de supervivencia global (ORR) en un paciente que padece CRC, comprendiendo dicho
5 método administrar a dicho paciente cantidades terapéuticamente eficaces de aflibercept y FOLFIRI.

En un cuarto aspecto, la invención proporciona un método para aumentar la supervivencia exenta de avance (PFS) en un paciente que padece CRC, comprendiendo dicho método administrar a dicho paciente cantidades terapéuticamente eficaces de
10 aflibercept y FOLFIRI.

En una primera característica, la invención proporciona un método según uno cualquiera del primer al tercer aspecto, en el que dicho paciente ya ha sido tratado para el CRC o para un síntoma del CRC (tratamiento de segunda línea).

En una realización específica, CRC es un cáncer colorrectal metastásico.

15 En una segunda característica, la invención proporciona un método según uno cualquiera del primer al tercer aspecto o según la primera característica, en el que dicho paciente no ha respondido a quimioterapia, radioterapia o cirugía.

En una tercera característica, la invención proporciona un método según uno cualquiera del primer al tercer aspecto o según la primera característica, en el que dicho paciente
20 no ha respondido a una terapia basada en oxaliplatino o en bevacizumab.

En una cuarta característica, la invención proporciona un método en el que se administra a un paciente ácido folínico a una dosificación comprendida entre aproximadamente 200 mg/m² y aproximadamente 600 mg/m², 5-fluorouracilo (5-FU) a una dosificación comprendida entre aproximadamente 2000 mg/m² y aproximadamente 4000 mg/m²,
25 irinotecano a una dosificación comprendida entre aproximadamente 100 mg/m² y aproximadamente 300 mg/m², y aflibercept a una dosificación comprendida entre aproximadamente 1 mg/kg y aproximadamente 10 mg/kg.

En la presente solicitud, la dosificación de ácido folínico indicada debe entenderse como la dosificación del racemato del ácido folínico, es decir, que comprende las formas D y L.
30 Si sólo se va a utilizar la forma L, la dosificación debe ser la mitad de la dosificación indicada para el racemato.

En otras palabras, una dosificación de ácido folínico de aproximadamente 200 mg/m² indicada en la presente solicitud, se corresponde con aproximadamente 200 mg/m² del racemato y aproximadamente 100 mg/m² de la forma L.

En una quinta característica, la invención proporciona un método en el que se administra a un paciente ácido folínico a una dosificación de aproximadamente 400 mg/m^2 , 5-fluorouracilo (5-FU) a una dosificación de aproximadamente 2800 mg/m^2 , irinotecano a una dosificación de aproximadamente 180 mg/m^2 , y aflibercept a una dosificación de aproximadamente 4 mg/kg .

En una sexta característica, la invención proporciona un método en el que dicho paciente recibe ácido folínico intravenoso a una dosificación de aproximadamente 400 mg/m^2 , 5-fluorouracilo (5-FU) intravenoso a una dosificación de aproximadamente 2800 mg/m^2 , irinotecano intravenoso a una dosificación de aproximadamente 180 mg/m^2 , y aflibercept intravenoso a una dosificación de aproximadamente 4 mg/kg cada dos semanas.

En una séptima característica, la invención proporciona un método en el que dicho paciente recibe ácido folínico intravenoso, 5-fluorouracilo (5-FU) intravenoso, irinotecano intravenoso, y aflibercept intravenoso cada dos semanas durante un periodo comprendido entre aproximadamente 9 y aproximadamente 18 semanas.

En otra característica, la invención proporciona un método en el que dicho paciente recibe ácido folínico intravenoso inmediatamente después de la administración de aflibercept.

En otra característica, la invención proporciona un método en el que dicho paciente recibe irinotecano intravenoso inmediatamente después de la administración de aflibercept.

En otra característica, la invención proporciona un método en el que dicho paciente recibe irinotecano intravenoso inmediatamente después de la administración de aflibercept a lo largo de casi 90 minutos.

En otra característica, la invención proporciona un método en el que dicho paciente recibe 5-fluorouracilo (5-FU) intravenoso inmediatamente después de la administración de aflibercept.

En otra característica, la invención proporciona un método en el que dicho paciente recibe una primera cantidad de 5-fluorouracilo (5-FU) intravenoso inmediatamente después de la administración de aflibercept, y una segunda cantidad en una infusión continua.

En otra característica, la invención proporciona un método en el que dicho paciente recibe casi 400 mg/m^2 de 5-fluorouracilo (5-FU) intravenoso a lo largo de casi 2 a 4 minutos después de la administración de aflibercept, y 2400 mg/m^2 a lo largo de casi 46 horas después de la administración de aflibercept en una infusión continua.

En un quinto aspecto, la invención presenta una composición que comprende cantidades terapéuticamente eficaces de aflibercept en combinación con ácido folínico, 5-fluorouracilo (5-FU) e irinotecano para tratar pacientes con CRC, en la que aflibercept, ácido folínico, 5-fluorouracilo (5-FU) e irinotecano se administran de modo simultáneo.

- 5 En un sexto aspecto, la invención presenta una composición que comprende cantidades terapéuticamente eficaces de aflibercept en combinación con ácido folínico, 5-fluorouracilo (5-FU) e irinotecano para tratar pacientes con CRC, en la que aflibercept, ácido folínico, 5-fluorouracilo (5-FU) e irinotecano se administran de modo secuencial.

- 10 En un séptimo aspecto, la invención presenta una composición que comprende cantidades terapéuticamente eficaces de aflibercept en combinación con ácido folínico, 5-fluorouracilo (5-FU) e irinotecano para tratar pacientes con CRC, en la que las administraciones de aflibercept, ácido folínico, 5-fluorouracilo (5-FU) e irinotecano se espacian a lo largo de un periodo de tiempo para obtener la máxima eficacia de la combinación.

- 15 En un octavo aspecto, la invención presenta una composición que comprende cantidades terapéuticamente eficaces de aflibercept en combinación con ácido folínico, 5-fluorouracilo (5-FU) e irinotecano, y que comprende un vehículo farmacéuticamente aceptable para tratar pacientes con CRC.

- 20 En una característica de cualquiera de estos aspectos, el paciente tiene metástasis hepática.

En un noveno aspecto, la invención presenta un artículo manufacturado que comprende:

- a) un material de envasado
- b) aflibercept, y
- 25 c) una etiqueta o un inserto para envases contenido dentro de dicho material de envasado que indique que el aflibercept, en combinación con ácido folínico, 5-fluorouracilo (5-FU) e irinotecano, es eficaz para el tratamiento del CRC.

En una característica del noveno aspecto, la etiqueta o el inserto para envases contenido dentro de dicho material de envasado indica que el aflibercept, en combinación con FOLFIRI, mejora la supervivencia global (OS).

- 30 En una característica del noveno aspecto, la etiqueta o el inserto para envases contenido dentro de dicho material de envasado indica que el aflibercept, en combinación con FOLFIRI, mejora la supervivencia exenta de avance (PFS).

En una característica del noveno aspecto, la etiqueta o el inserto para envases contenido dentro de dicho material de envasado indica que el aflibercept, en combinación con FOLFIRI, mejora la tasa de respuesta global (ORR).

En un décimo aspecto, la invención presenta un kit para tratar pacientes con CRC que comprende:

- a) al menos un compuesto elegido de la lista que consiste en aflibercept, ácido folínico, 5-fluorouracilo (5-FU) e irinotecano; y
- b) una etiqueta o un inserto para envases contenido dentro de dicho kit que indique que el aflibercept debe utilizarse junto con ácido folínico, 5-fluorouracilo (5-FU) e irinotecano (FOLFIRI), o que el ácido folínico, el 5-fluorouracilo (5-FU) y el irinotecano (FOLFIRI) deben utilizarse en combinación con aflibercept.

En un decimoprimer aspecto, la invención presenta un kit que comprende, en recipientes separados, composiciones farmacéuticas para un uso combinado para tratar el CRC en un paciente que comprende (1) una composición farmacéutica que comprende aflibercept, (2) una composición farmacéutica que comprende ácido folínico, (3) una composición farmacéutica que comprende 5-fluorouracilo (5-FU), y (4) una composición farmacéutica que comprende irinotecano.

El aflibercept puede formularse según se describe en el documento WO2006/104852. Los expertos en la técnica pueden referirse, en particular, a los documentos WO2006/104852 o WO 00/75319 para realizar la presente invención.

Figuras

Figura 1 - Secuencia de aminoácidos del aflibercept (SEQ ID NO:1)

Figura 2 - Supervivencia global (meses) – curvas de Kaplan-Meier por grupo de tratamiento – población ITT

Figura 3 - Supervivencia global (meses) – análisis de subgrupos (diagrama de bosque) – por factores de estratificación según IVRS – población ITT

Figura 4 - Supervivencia global (meses) – análisis de subgrupos (diagrama de bosque) – por datos demográficos de los pacientes - población ITT

Figura 5 - Supervivencia global (meses) – análisis de subgrupos (diagrama de bosque) – por características de la línea de base – población ITT

Figura 6 - PFS basada en la evaluación de tumores por el IRC (meses) – análisis de subgrupos (diagrama de bosque) – por factores de estratificación según IVRS – población ITT

El siguiente ejemplo ilustra una combinación según la invención.

- 5 **EFC10262 (VELOUR)/Un estudio doble ciego, aleatorizado, multinacional que compara la eficacia del aflibercept una vez cada 2 semanas frente a placebo en pacientes con cáncer colorrectal metastásico (MCRC) tratados con una combinación de irinotecano/5-FU (FOLFIRI) después de no responder a un régimen basado en oxaliplatino**
- 10 Se diseñó el EFC10262 como un estudio multicéntrico, doble ciego, aleatorizado para comparar el aflibercept a 4 mg/kg frente a un placebo, en combinación con una combinación de irinotecano y 5-fluorouracilo (FOLFIRI) administrados por vía intravenosa cada 2 semanas como tratamiento de segunda línea para pacientes con
- 15 **basado en oxaliplatino.** Cada paciente aleatorizado se trató hasta el avance de la enfermedad, la muerte, o una toxicidad inaceptable.

- El objetivo principal del EFC10262 era demostrar una mejora en la supervivencia global (OS) con aflibercept + FOLFIRI comparado con placebo + FOLFIRI. El nivel de
- 20 significancia estadística predefinido para este análisis final fue de 0,0466 después de ajustar el error de tipo I gastado para los dos análisis interinos utilizando la función de gasto de O'Brien-Fleming.

- El estudio incluye un análisis interino formal, planeado para el objetivo de la eficacia, después de producirse 561 acontecimientos de muerte (65% de tiempo de información).
- 25 Tras la petición del comité de control de datos independiente ("Data Monitoring Committee", DMC), se realizó otro análisis interino de OS para proporcionar una evaluación temprana de la proporción de beneficio-riesgo, después de producirse 315 acontecimientos de muerte (36,5% de fracción de información).

- 30 Se requirió un total de aproximadamente 863 muertes para detectar una reducción del 20% en la tasa de riesgo en OS con una potencia del 90% utilizando el ensayo de rangos logarítmicos bilateral a un nivel alfa global de 0,0499. Se esperaba que la mediana de los tiempos de supervivencia sería de 11 meses para el grupo control. El nivel alfa global se dividió entre la supervivencia global (0,0499) y la supervivencia
- 35 exenta de avance como un criterio de valoración de la eficacia secundario (0,0001).

Se planeó aleatorizar aproximadamente 1200 pacientes (es decir, 600 pacientes por grupo de tratamiento). La asignación del tratamiento se estratificó según la terapia previa con bevacizumab (sí o no), y el estado de actuación (EA) de ECOG (0 frente a 1 frente a 2).

- 5 El reclutamiento comenzó en noviembre de 2007 y finalizó en marzo de 2010. Se aleatorizó un total de 1226 pacientes. El análisis de la eficacia se basó en todos los pacientes aleatorizados (población prevista para el tratamiento ("Intent-to-Treat", ITT): 614 en el grupo de placebo y 612 pacientes en el grupo de aflibercept). El análisis de la seguridad se basó en todos los pacientes tratados (población de seguridad: 605 y 611
- 10 pacientes en los grupos de placebo y aflibercept, respectivamente). Los grupos de tratamiento se equilibraron para los datos demográficos, las características de la enfermedad, y los tratamientos anticáncer previos, incluyendo la exposición anterior al bevacizumab.

Dosificación y programa de administración

- 15 Los pacientes recibieron aflibercept o placebo, dependiendo del grupo al que fueron asignados. Inmediatamente después, los pacientes recibieron irinotecano, 5-FU y leucovorina (régimen FOLFIRI).

Este tratamiento se repitió cada 2 semanas.

20 Aflibercept/placebo

Grupo A, aflibercept: se administraron 4 mg/kg IV a lo largo de 1 hora en el día 1, cada 2 semanas,

o,

Grupo B, placebo: se administraron 4 mg/kg IV a lo largo de 1 hora en el día 1, cada 2

25 semanas.

Régimen FOLFIRI

Inmediatamente después de la administración de aflibercept/placebo, todos los pacientes recibieron:

- Irinotecano 180 mg/m² mediante infusión IV en 500 ml de D5W a lo largo de 90 minutos, y dl-leucovorina* 400 mg/m² mediante infusión IV a lo largo 2 horas, al mismo tiempo, en bolsas utilizando una línea en Y, seguido de:
 - 5-FU 400 mg/m² mediante embolada IV administrada a lo largo de 2-4 minutos, seguido de:
 - 5-FU 2400 mg/m² mediante IV continua en 500 ml de D5W (recomendado) a lo
- 30
- 35 largo de 46 horas.

Resultados de EFC10262**Datos demográficos y características de la línea de base**

Los datos demográficos y las características de los pacientes en la línea de base fueron similares en los 2 grupos de tratamiento (tabla 1).

Tabla 1 – Resumen de los datos demográficos de los pacientes y de las características de los pacientes en la línea de base – población ITT

	Placebo/ FOLFIRI (N=614)	Aflibercept/ FOLFIRI (N=612)	Total (N=1226)
Sexo [n(%)]			
Número	614	612	1226
Hombres	353 (57,5%)	365 (59,6%)	718 (58,6%)
Mujeres	261 (42,5%)	247 (40,4%)	508 (41,4%)
Edad (años)			
Número	614	612	1226
Mediana	61,0	61,0	61,0
Media (DE)	60,2 (10,8)	59,5 (10,5)	59,8 (10,7)
Min: Máx	19: 86	21: 82	19: 86
Tipo de edad [n(%)]			
Número	614	612	1226
< 65	376 (61,2%)	407 (66,5%)	783 (63,9%)
≥65 hasta <75	199 (32,4%)	172 (28,1%)	371 (30,3%)
≥ 75	39 (6,4%)	33 (5,4%)	72 (5,9%)
Raza [n(%)]			
Número	614	612	1226
Caucásica/ Blanca	523 (85,2%)	548 (89,5%)	1071 (87,4%)
Negra	27 (4,4%)	16 (2,6%)	43 (3,5%)
Asiática/Oriental	51 (8,3%)	35 (5,7%)	86 (7,0%)
Otra	13 (2,1%)	13 (2,1%)	26 (2,1%)
Región			
Número	614	612	1226
Europa occidental	217 (35,3%)	208 (34,0%)	425 (34,7%)
Europa del Este	136 (22,1%)	161 (26,3%)	297 (24,2%)
América del Norte	75 (12,2%)	63 (10,3%)	138 (11,3%)
América del Sur	56 (9,1%)	62 (10,1%)	118 (9,6%)
Otros países	130 (21,2%)	118 (19,3%)	248 (20,2%)

Nota: Otros países = Australia, Nueva Zelanda, Sudáfrica y Corea

Las características de la enfermedad en el diagnóstico inicial y el tiempo desde el diagnóstico hasta la aleatorización fueron similares en los 2 grupos de tratamiento (tabla 2).

5

Tabla 2 - Características de la enfermedad en el diagnóstico inicial – población ITT

	Placebo/ FOLFIRI (N=614)	Aflibercept/ FOLFIRI (N=612)	Total (N=1226)
Sitio primario [n(%)]			
Número	614	612	1226
Colon	302 (49,2%)	289 (47,2%)	591 (48,2%)
Recto sigmoides	136 (22,1%)	123 (20,1%)	259 (21,1%)
Recto	174 (28,3%)	197 (32,2%)	371 (30,3%)
Otro	2 (0,3%)	3 (0,5%)	5 (0,4%)
- cea & ck20 positivo - supuesto colorrectal primario	1 (0,2%)	0	1 (< 0,1%)
- Apéndice	0	1 (0,2%)	1 (< 0,1%)
- Colon más apéndice	0	1 (0,2%)	1 (< 0,1%)
- Supuesto colorrectal, cea positivo e historia de cáncer de colon hace >20 años	0	1 (0,2%)	1 (< 0,1%)
- Sincrónico primario, ciego y recto	1 (0,2%)	0	1 (< 0,1%)
Tipo histológico [n(%)]			
Número	614	612	1226
Adenocarcinoma	614 (100%)	612 (100%)	1226 (100%)
Tiempo desde el 1 ^{er} diagnóstico hasta la aleatorización (meses) [n(%)]*			
Número	614	611	1225
Media (DE)	20,88 (21,10)	20,98 (24,08)	20,93 (22,62)
Mediana	13,67	14,62	14,26
Min: Máx	2,4 : 214,7	2,1 : 325,1	2,1 : 325,1

*Si no se cuenta con el día de la fecha inicial del diagnóstico, se considera que es el primer día del mes.

Contabilización de pacientes

En total, 30,4% de los pacientes aleatorizados se asignaron al estrato de bevacizumab previo (tabla 3).

5 **Tabla 3 - Resumen de los pacientes aleatorizados por el factor de estratificación (según IVRS) – población ITT**

Factores de estratificación	Placebo/FOLFIRI (N=614)	Aflibercept/FOLFIRI (N=612)	Total (N=1226)
ECOG EA [n(%)]			
0	350 (57,0%)	349 (57,0%)	699 (57,0%)
1	250 (40,7%)	250 (40,8%)	500 (40,8%)
2	14 (2,3%)	13 (2,1%)	27 (2,2%)
Bevacizumab previo [n(%)]			
Si	187 (30,5%)	186 (30,4%)	373 (30,4%)
No	427 (69,5%)	426 (69,6%)	853 (69,6%)

Nota: ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group, EA: Estado de actuación, IVRS: sistema de respuesta a la voz interactivo

Dosificación y duración

10 La mediana de la exposición al tratamiento del estudio global (es decir, ambos fármacos de estudio aflibercept/placebo y FOLFIRI, o cada uno de ellos por sí solo) es de 8,0 y 9,0 ciclos en el grupo de tratamiento con placebo y aflibercept, respectivamente (tabla 4).

15 **Tabla 4 - Resumen de la exposición al tratamiento del estudio global – población de seguridad**

	Placebo/FOLFIRI (N=605)	Aflibercept/FOLFIRI (N=611)
Número de ciclos recibidos por paciente		
Suma	6127	6358
Media (DE)	10,1 (8,1)	10,4 (7,6)
Mediana	8,0	9,0
Min: Máx	1: 67	1: 50

DE: desviación estándar

La mediana del número de infusiones de aflibercept/placebo es de 8,0 y 7,0 en el grupo de tratamiento con placebo y con aflibercept, respectivamente (tabla 5). La mediana de la intensidad de dosis relativa es del 83% con aflibercept, comparado con 92% con placebo.

Tabla 5 – Exposición a aflibercept/placebo – población de seguridad

	Placebo/ FOLFIRI (N=605)	Aflibercept/FOLFIRI (N=611)
Número de ciclos recibidos por paciente		
Suma	6035	5632
Media (DE)	10,0 (8,0)	9,2 (7,2)
Mediana	8,0	7,0
Min: Máx	1: 67	1: 35
1	24 (4,0%)	43 (7,0%)
2	32 (5,3%)	52 (8,5%)
3	85 (14,0%)	70 (11,5%)
4	31 (5,1%)	45 (7,4%)
5	32 (5,3%)	43 (7,0%)
6	45 (7,4%)	29 (4,7%)
7	29 (4,8%)	28 (4,6%)
8	34 (5,6%)	29 (4,7%)
9	45 (7,4%)	29 (4,7%)
10	21 (3,5%)	28 (4,6%)
11-15	112 (18,5%)	94 (15,4%)
16-20	57 (9,4%)	68 (11,1%)
21-25	28 (4,6%)	34 (5,6%)
>25	30 (5,0%)	19 (3,1%)
Duración de la exposición a aflibercept/placebo (semanas)		
Número	605	611
Media (DE)	22,3 (17,5)	21,7 (16,7)
Mediana	18,0	17,9
Min: Máx	2: 135	2: 85
Dosis acumulada total recibida (mg/kg)		
Número	605	611
Media (DE)	39,63 (31,65)	35,69 (27,96)
Mediana	32,00	28,00
Min: Máx	0,6: 266,4	3,8 : 140,0
Intensidad de la dosis real (mg/kg/semana)		
Número	605	611
Media (DE)	1,78 (0,25)	1,55 (0,44)
Mediana	1,84	1,66
Min: Máx	0,3 : 2,1	0,1 : 2,1

	Placebo/ FOLFIRI (N=605)	Aflibercept/FOLFIRI (N=611)
Intensidad de la dosis relativa		
Número	605	611
Media (DE)	0,89 (0,12)	0,78 (0,22)
Mediana	0,92	0,83
Min: Máx	0,2 : 1,1	0,1 : 1,1
Número de ciclos recibidos: número de ciclos con al menos una infusión de una dosis de aflibercept/placebo.		

La mediana del número de infusiones de irinotecano es de 8,0 y 9,0 en el grupo de tratamiento con placebo y aflibercept, respectivamente (tabla 6). La mediana de la intensidad de dosis relativa es del 84% en el grupo de aflibercept, comparado con 91% en el grupo de placebo. Debe advertirse que dos pacientes no recibieron irinotecano; la dosis se consideró igual a 0 para el cálculo de la dosis acumulada, y la intensidad de dosis real y relativa.

Tabla 6 – Exposición a irinotecano – población de seguridad

	Placebo/FOLFIRI (N=605)	Aflibercept/FOLFIRI (N=611)
Número de ciclos recibidos por paciente		
Suma	5992	6157
Media (DE)	9,9 (7,8)	10,1 (7,4)
Mediana	8,0	9,0
Min: Máx	1: 67	1: 50
1	23 (3,8%)	34 (5,6%)
2	29 (4,8%)	39 (6,4%)
3	87 (14,4%)	64 (10,5%)
4	33 (5,5%)	36 (5,9%)
5	29 (4,8%)	37 (6,1%)
6	48 (7,9%)	31 (5,1%)
7	27 (4,5%)	27 (4,4%)
8	32 (5,3%)	29 (4,8%)
9	47 (7,8%)	29 (4,8%)
10	21 (3,5%)	38 (6,2%)
11-15	114 (18,9%)	111 (18,2%)
16-20	58 (9,6%)	78 (12,8%)
21-25	31 (5,1%)	35 (5,7%)
>25	25 (4,1%)	22 (3,6%)

	Placebo/FOLFIRI (N=605)	Aflibercept/FOLFIRI (N=611)
Duración de la exposición a irinotecano (semanas)		
Número	604	610
Media (DE)	22,2 (17,2)	23,5 (16,9)
Mediana	18,1	21,0
Min: Máx	2: 135	2: 105
Dosis acumulada total recibida (mg/m²)		
Número	605	611
Media (DE)	1736,30 (1355,52)	1730,37 (1273,76)
Mediana	1440,00	1472,50
Min: Máx	0,0 : 11948,1	0,0 : 9046,1
Intensidad de la dosis real (mg/m²/semana)		
Número	605	611
Media (DE)	78,82 (11,74)	73,59 (13,68)
Mediana	82,08	75,60
Min: Máx	0,0 : 95,0	0,0 : 95,0
Intensidad de la dosis relativa		
Número	605	611
Media (DE)	0,88 (0,13)	0,82 (0,15)
Mediana	0,91	0,84
Min: Máx	0,0 : 1,1	0,0 : 1,1
Número de ciclos recibidos: número de ciclos con al menos una infusión de una dosis de irinotecano.		

La mediana del número de infusiones de 5-FU es de 8,0 y 9,0 en el grupo de tratamiento con placebo y con aflibercept, respectivamente (tabla 7). La mediana de la intensidad de dosis relativa es del 83% en el grupo de aflibercept, comparado con 91% en el grupo de placebo. Debe advertirse que dos pacientes no recibieron 5-FU; la dosis se consideró igual a 0 para el cálculo de la dosis acumulada, y la intensidad de dosis real y relativa.

Tabla 7 – Exposición a 5-FU – población de seguridad

	Placebo/FOLFIRI (N=605)	Aflibercept/FOLFIRI (N=611)
Número de ciclos recibidos por paciente		
Suma	6030	6155
Media (DE)	10,0 (7,9)	10,1 (7,4)
Mediana	8,0	9,0
Min: Máx	1: 67	1: 50
1	22 (3,6%)	35 (5,7%)
2	28 (4,6%)	39 (6,4%)
3	88 (14,6%)	63 (10,3%)
4	33 (5,5%)	35 (5,7%)
5	28 (4,6%)	37 (6,1%)
6	48 (8,0%)	32 (5,2%)
7	27 (4,5%)	28 (4,6%)
8	33 (5,5%)	28 (4,6%)
9	47 (7,8%)	29 (4,7%)
10	20 (3,3%)	39 (6,4%)
11-15	114 (18,9%)	113 (18,5%)
16-20	59 (9,8%)	77 (12,6%)
21-25	28 (4,6%)	35 (5,7%)
>25	28 (4,6%)	21 (3,4%)
Duración de la exposición a 5-FU (semanas)		
Número	603	611
Media (DE)	22,4 (17,5)	23,5 (16,9)
Mediana	18,1	21,0
Min: Máx	2: 135	2: 105
Dosis acumulada total recibida (mg/m ²)		
Número	605	611
	27142,02	
Media (DE)	(21341,89)	26644,81 (19245,24)
Mediana	22400,00	22702,44
Min: Máx	0,0 : 185874,8	409,0 : 126701,4
Intensidad de la dosis real (mg/m ² /semana)		
Número	605	611
Media (DE)	1227,42 (190,51)	1140,36 (214,35)
Mediana	1276,38	1165,56
Min: Máx	0,0 : 1477,3	177,0 : 1491,3

	Placebo/FOLFIRI (N=605)	Aflibercept/FOLFIRI (N=611)
Intensidad de la dosis relativa		
Número	605	611
Media (DE)	0,88 (0,14)	0,81 (0,15)
Mediana	0,91	0,83
Min: Máx	0,0 : 1,1	0,1 : 1,1
Número de ciclos recibidos: número de ciclos con al menos una infusión de una dosis de 5-FU.		

Resultados de EFC10262

1. Supervivencia global

La mediana del tiempo de seguimiento en la fecha de punto de corte (7 de febrero de 2011) para la población ITT es de 22,28 meses (figura 2 y tabla 8). El estudio cumplió su principal criterio de valoración demostrando una diferencia significativa en la supervivencia global en favor del aflibercept frente al placebo (HR estratificado: 0,817, CI 95,34%: de 0,713 a 0,937; p = 0,0032). La proporción de riesgo se traduce en una reducción del riesgo de muerte del 18,3% (CI 95,34: del 6,3% al 28,7%) con el aflibercept comparado con el placebo. Después de 12 y 18 meses desde la aleatorización, las probabilidades calculadas de seguir con vida son del 50,3% en el grupo de placebo y del 56,1% en el grupo de aflibercept , y del 30,9% en el grupo de placebo y del 38,5% en el grupo de aflibercept. La mediana de la supervivencia global es de 13,50 meses frente a 12,06 meses en los grupos de tratamiento con aflibercept y con placebo, respectivamente. Los análisis de sensibilidad y los análisis de subgrupos mostraron un efecto de tratamiento muy coherente, confirmando la robustez de los resultados en el criterio de valoración primario.

Tabla 8 - Supervivencia global (meses) – cálculos de supervivencia de Kaplan-Meier por grupo de tratamiento – análisis primario - estratificado según factores de estratificación en la aleatorización (IVRS) - población ITT

Tiempo hasta el acontecimiento o censura	Placebo/FOLFIRI (N=614)	Aflibercept/ FOLFIRI (N=612)
Global		
Número de acontecimientos de muerte, n/N(%)	460/614 (74,9%)	403/612 (65,8%)
Mediana de la supervivencia global (CI 95,34%) (meses)	12,06 (11,072 a 13,109)	13,50 (12,517 a 14,949)
Número de pacientes en riesgo		
3 meses	573	566
6 meses	485	498
9 meses	401	416
12 meses	286	311
18 meses	131	148
24 meses	51	75
Probabilidad de supervivencia (CI 95,34%)		
3 meses	0,935 (0,915 a 0,955)	0,931 (0,911 a 0,951)
6 meses	0,791 (0,759 a 0,824)	0,819 (0,788 a 0,850)
9 meses	0,654 (0,616 a 0,692)	0,687 (0,650 a 0,725)
12 meses	0,503 (0,462 a 0,543)	0,561 (0,521 a 0,602)
18 meses	0,309 (0,269 a 0,348)	0,385 (0,343 a 0,427)
24 meses	0,187 (0,149 a 0,225)	0,280 (0,237 a 0,324)
Valor p del ensayo de rangos logarítmicos estratificado ^a frente a placebo/FOLFIRI	-	0,0032
Proporción de riesgo estratificada (CI 95,34%) ^a frente a placebo/FOLFIRI	-	0,817 (0,713 a 0,937)

Fecha de punto de corte = 7 de febrero de 2011

Mediana del tiempo de seguimiento = 22,28 en meses

^a: Estratificado en el estado de actuación de ECOG (0 frente a 1 frente a 2) y bevacizumab previo (sí frente a no) según IVRS. El umbral de significancia se establece en 0,0466 utilizando la función de gasto alfa de O'Brien-Fleming.

Análisis de subgrupos de la supervivencia global (OS)

Los análisis de subgrupos no mostraron ninguna interacción significativa (al nivel bilateral del 10%) entre los grupos de tratamiento y los factores de estratificación, lo cual indica que el efecto del tratamiento es coherente a través de los subgrupos. Esto se ilustra en la tabla 9 y en las figuras 3, 4 y 5.

Tabla 9 - Supervivencia global (meses) – resumen de los análisis de subgrupos – por factores de estratificación según IVRS – población ITT

	Placebo/FOLFIRI Mediana (meses) (CI 95,34%)	Aflibercept/ FOLFIRI Mediana (meses) (CI 95,34%)	Proporción de riesgo (CI 95,34%) frente a placebo/ FOLFIRI	Valor de p para la interacción ^a
Todos los pacientes	12,1 (11,07 a 13,11)	13,5 (12,52 a 14,95)	0,817 (0,713 a 0,937)	
Bevacizumab previo				
No	12,4 (11,17 a 13,54)	13,9 (12,71 a 15,64)	0,788 (0,669 a 0,927)	0,7231
Sí	11,7 (9,82 a 13,77)	12,5 (10,78 a 15,51)	0,862 (0,673 a 1,104)	
ECOG EA				
0	14,1 (12,88 a 16,62)	16,9 (14,78 a 18,79)	0,768 (0,635 a 0,928)	0,5668
1	10,1 (9,20 a 11,53)	10,7 (9,36 a 12,35)	0,869 (0,71 a 1,063)	
2	4,4 (1,97 a 10,02)	2,8 (0,92 a 9,82)	0,978 (0,43 a 2,221)	

Fecha de punto de corte = 7 de febrero de 2011
Mediana del tiempo de seguimiento = 22,28 en meses

^a: El ensayo de interacción del modelo de riesgo proporcional de Cox incluye el factor, efecto del tratamiento y el tratamiento por interacción del factor

El efecto del tratamiento para la OS es coherente a través de los subgrupos con respecto a las características de la línea de base en el momento de inclusión en el estudio. Debe advertirse que la interacción entre los grupos de tratamiento y la presencia de factor de metástasis hepática es significativa al nivel del 10%, lo cual indica un mayor efecto del tratamiento en el grupo de ‘sólo metástasis hepática’ (HR (CI 95,34%): 0,649 (de 0,492 a 0,855)) que en el grupo de ‘sin metástasis hepática, u

otras metástasis' (HR (CI 95,34%): 0,868 (de 0,742 a 1,015)) (interacción cuantitativa, p = 0,0899). Esto se ilustra en la tabla 10.

5 **Tabla 10 - Supervivencia global (meses) – resumen del análisis de subgrupos – por características de la línea de base – población ITT**

	Placebo/FOLFIRI Mediana (meses) (CI 95,34%)	Aflibercept/ FOLFIRI Mediana (meses) (CI 95,34%)	Proporción de riesgo (CI 95,34%) frente a placebo/FOLFIRI	Valor de p para la interacción ^a
Todos los pacientes	12,1 (11,07 a 13,11)	13,5 (12,52 a 14,95)	0,817 (0,713 a 0,937)	
Hipertensión previa				
No	11,7 (10,41 a 13,11)	12,7 (11,17 a 14,39)	0,883 (0,74 a 1,054)	0,1309
Sí	12,7 (10,78 a 14,00)	15,5 (12,91 a 18,56)	0,714 (0,577 a 0,884)	
Número de órganos metastásicos implicados				
>1	10,5 (9,72 a 12,06)	12,1 (10,71 a 13,11)	0,825 (0,692 a 0,982)	0,6992
≤1	13,7 (12,29 a 16,30)	16,0 (14,42 a 20,86)	0,767 (0,618 a 0,953)	
Sólo metástasis hepática				
No	12,3 (11,07 a 13,73)	13,2 (12,06 a 15,28)	0,868 (0,742 a 1,015)	0,0899
Sí	11,4 (9,86 a 12,88)	14,4 (12,68 a 18,04)	0,649 (0,492 a 0,855)	
Localización del tumor primario				
Colon	10,6 (9,66 a 12,06)	12,9 (11,50 a 16,16)	0,739 (0,607 a 0,899)	0,1421
Recto sigmoides/Otros	14,1 (12,71 a 17,08)	14,3 (12,35 a 16,39)	1,039 (0,772 a 1,4)	
Recto	12,6 (10,35 a 14,55)	13,5 (11,93 a 15,87)	0,806 (0,629 a 1,031)	

Mediana del tiempo de seguimiento = 22,28 en meses

^a: El ensayo de interacción del modelo de riesgo proporcional de Cox incluye el factor, efecto del tratamiento y el tratamiento por interacción del factor

2. Supervivencia exenta de avance basada en la evaluación de tumores mediante IRC

El análisis final para PFS se realizó en el momento del segundo análisis interino de OS (es decir, fecha de punto de corte = 6 de mayo de 2010). Se demostró una mejora en la supervivencia exenta de avance (PFS) en pacientes del grupo de tratamiento con aflibercept, comparado con pacientes en el grupo de tratamiento con placebo (HR estratificado: 0,758, CI 99,99%: de 0,578 a 0,995; p = 0,00007). La mediana de PFS es de 6,90 meses en el grupo de aflibercept, y de 4,67 meses en el grupo de placebo (tabla 11).

10 Tabla 11 - PFS basada en la evaluación de tumores por IRC (meses) – cálculos de supervivencia de Kaplan-Meier por grupo de tratamiento - estratificado según factores de estratificación en la aleatorización (IVRS) – población ITT

Tiempo hasta el acontecimiento o censura	Placebo/FOLFIRI (N=614)	Aflibercept/FOLFIRI (N=612)
Global		
Número de acontecimientos, n/N(%)	454/614 (73,9%)	393/612 (64,2%)
Mediana de PFS (CI 99,99%) (meses)	4,67 (4,074 a 5,552)	6,90 (5,881 a 7,852)
Número en riesgo		
3 meses	355	420
6 meses	171	247
9 meses	94	99
12 meses	46	43
18 meses	9	7
Probabilidad de supervivencia (CI 99,99%)		
3 meses	0,664 (0,587 a 0,741)	0,793 (0,727 a 0,859)
6 meses	0,390 (0,306 a 0,475)	0,573 (0,488 a 0,659)
9 meses	0,254 (0,174 a 0,334)	0,313 (0,222 a 0,404)
12 meses	0,146 (0,076 a 0,216)	0,166 (0,085 a 0,246)
18 meses	0,043 (0,000 a 0,091)	0,051 (0,000 a 0,108)
Valor p del ensayo de rangos logarítmicos estratificado ^a frente a placebo/FOLFIRI	-	0,00007

Tiempo hasta el acontecimiento o censura	Placebo/FOLFIRI (N=614)	Aflibercept/FOLFIRI (N=612)
Proporción de riesgo estratificada (CI 99,99%) ^a frente a placebo/FOLFIRI	-	0,758 (0,578 a 0,995)
Fecha de punto de corte = 06 de mayo de 2010		
^a . Estratificado en el estado de actuación de ECOG (0 frente a 1 frente a 2) y bevacizumab previo (sí frente a no) según IVRS.		
El umbral de significancia se establece en 0,0001.		

Análisis de subgrupos de la supervivencia exenta de avance

La supervivencia exenta de avance (PFS) se analizó en subgrupos según se ilustra en la tabla 12 y en la figura 6. No se observó interacción entre los grupos de tratamiento ni los factores de estratificación (tabla 12).

Tabla 12 - PFS basada en la evaluación de tumores por IRC (meses) – resumen de los análisis de subgrupos – por factores de estratificación según IVRS – población ITT

	Placebo/ FOLFIRI Mediana (meses) (CI 99,99%)	Aflibercept/F OLFIRI Mediana (meses) (CI 99,99%)	Proporción de riesgo (CI 99,99%) frente a placebo/ FOLFIRI	Valor de p para la interacción ^a
Todos los pacientes	4,7 (4,07 a 5,55)	6,9 (5,88 a 7,85)	0,758 (0,578 a 0,995)	
Bevacizumab previo				
No	5,4 (4,17 a 6,70)	6,9 (5,82 a 8,15)	0,797 (0,58 a 1,096)	0,6954
Sí	3,9 (2,86 a 5,42)	6,7 (4,76 a 8,74)	0,661 (0,399 a 1,095)	
ECOG EA				
0	5,4 (4,24 a 6,77)	7,2 (6,37 a 8,87)	0,761 (0,529 a 1,094)	0,1958
1	4,1 (2,83 a 5,55)	5,6 (4,60 a 7,46)	0,749 (0,494 a 1,135)	
2	2,0 (1,18 a 5,75)	2,7 (0,53 a 12,88)	0,618 (0,11 a 3,476)	

Fecha de punto de corte = 06 de mayo de 2010

^a. El ensayo de interacción del modelo de riesgo proporcional de Cox incluye el factor, efecto del tratamiento y el tratamiento por interacción del factor

Para la PFS, no se demostró una interacción significativa entre los grupos de tratamiento y las regiones o variables demográficas.

El efecto del tratamiento para la PFS es coherente a través de los subgrupos con respecto a las características de la línea de base en el momento de inclusión en el estudio. Debe advertirse que la interacción entre los grupos de tratamiento y la presencia de factor de metástasis hepática, que se advirtió en OS, también es significativa al nivel del 10%, lo cual indica un mayor efecto del tratamiento en el grupo de 'sólo metástasis hepática' (HR (CI 99,99%): 0,547 (de 0,313 a 0,956)) que en el grupo de 'sin metástasis hepática, u otras metástasis' (HR (CI 99,99%): 0,839 (de 0,617 a 1,143)) (interacción cuantitativa , p = 0,0076).

Los resultados de los dos análisis de sensibilidad para PFS son coherentes con los del análisis de PFS primario. Además se evaluó la adhesión al programa definido por el protocolo para la evaluación de tumores, y no mostró desequilibrio entre los grupos de tratamiento.

3. Tasa de respuesta global

La tasa de respuesta global -evaluado por IRC- es significativamente mayor en el grupo de tratamiento con aflibercept cuando se compara con el grupo de tratamiento con placebo: 19,8% (CI 95%: del 16,4% al 23,2%) frente al 11,1% (CI 95%: del 8,5% al 13,8%), respectivamente (p = 0,0001) (tabla 13).

Tabla 13 - Resumen de la tasa de respuesta objetiva global por IRC – población de pacientes evaluables para la tasa de respuesta

	Placebo/FOLFIRI (N=530)	Aflibercept/ FOLFIRI (N=531)
Mejor respuesta global [n(%)]		
Respuesta completa	2 (0,4%)	0
Respuesta parcial	57 (10,8%)	105 (19,8%)
Enfermedad estable	344 (64,9%)	350 (65,9%)
Enfermedad en avance	114 (21,5%)	55 (10,4%)
No evaluable	13 (2,5%)	21 (4,0%)

	Placebo/FOLFIRI (N=530)	Aflibercept/ FOLFIRI (N=531)
Respuesta global		
Respondedores (respuesta completa o respuesta parcial)	59 (11,1%)	105 (19,8%)
CI 95% ^a	del 8,5% al 13,8%	del 16,4% al 23,2%
Valor p del ensayo de Cochran-Mantel-Haenszel estratificado ^b frente a placebo/FOLFIRI	-	0,0001

^acalculado mediante aproximación normal
^bEstratificado en el estado de actuación de ECOG (0 frente a 1 frente a 2) y bevacizumab previo (sí frente a no) según IVRS.

4. Terapias anticáncer adicionales

Un total del 60% de pacientes en ambos grupos de tratamiento recibieron terapias antitumorales adicionales (tabla 14).

Tabla 14 - Resumen de la primera terapia anticáncer adicional – población ITT

5

	Placebo/FOLFIRI (N=614)	Aflibercept/FOLFIRI (N=612)
Al menos una terapia adicional [n(%)]		
Sí	366 (59,6%)	364 (59,5%)
No	248 (40,4%)	248 (40,5%)
Tipo de la primera terapia adicional [n(%)]		
Tratamiento anticáncer sistémico	303/366 (82,8%)	296/364 (81,3%)
Radioterapia	43/366 (11,7%)	34/364 (9,3%)
Cirugía	20/366 (5,5%)	34/364 (9,3%)
Tiempo desde la última IV hasta la primera terapia anticáncer sistémica adicional (meses) ^a		
Número	297	293
Media (DE)	1,87 (1,71)	2,37 (2,45)
Mediana	1,35	1,58
Min: Máx	0,3 : 14,0	0,2 : 20,5

	Placebo/FOLFIRI (N=614)	Aflibercept/FOLFIRI (N=612)
Tiempo desde la última IV hasta la primera radioterapia adicional (meses) ^a		
Número	43	33
Media (DE)	3,02 (3,86)	3,25 (3,38)
Mediana	1,31	2,07
Min: Máx	0,4: 16,5	0,6: 14,6
Tiempo desde la última IV hasta la primera cirugía adicional (meses) ^a		
Número	20	34
Media (DE)	1,62 (1,41)	2,42 (2,08)
Mediana	1,15	1,48
Min: Máx	0,4: 7,2	0,2 : 8,5

Las terapias anticáncer sistémicas incluyen quimioterapia y compuestos biológicos. Sólo se conserva la fecha más temprana de la terapia adicional en cada categoría (tratamiento anticáncer sistémico, radioterapia o cirugía)

^aEl tiempo desde la última IV hasta la primera terapia adicional no se calcula para pacientes aleatorizados pero no tratados.

Aproximadamente 32% de los pacientes en cada grupo recibieron un tratamiento anticáncer adicional que incluye un “compuesto biológico”(tabla15).

5 **Tabla 15 - Resumen de todas las terapias anticáncer adicionales – población ITT**

	Placebo/FOLFIRI (N=614)	Aflibercept/FOLFIRI (N=612)
Cualquier terapia adicional	366 (59,6%)	364 (59,5%)
Cirugía	31 (5,0%)	47 (7,7%)
Radioterapia	81 (13,2%)	79 (12,9%)
Tratamiento anticáncer sistémico	329 (53,6%)	329 (53,8%)
Compuestos biológicos/Moléculas pequeñas	197 (32,1%)	195 (31,9%)
Cetuximab	91 (14,8%)	108 (17,6%)
Bevacizumab	75 (12,2%)	55 (9,0%)

	Placebo/FOLFIRI (N=614)	Aflibercept/FOLFIRI (N=612)
Panitumumab	52 (8,5%)	52 (8,5%)
Otro	14 (2,3%)	21 (3,4%)
Quimioterapia	297 (48,4%)	287 (46,9%)
Fluoropirimidina	233 (37,9%)	223 (36,4%)
Irinotecano	160 (26,1%)	174 (28,4%)
Otro	79 (12,9%)	71 (11,6%)
Oxaliplatino	66 (10,7%)	53 (8,7%)
Otro ^a	6 (1,0%)	5 (0,8%)

^a incluye pacientes aleatorizados en ensayos de control con placebo en los que se desconoce la naturaleza exacta del tratamiento
Un paciente puede incluirse en quimioterapia y compuestos biológicos (las categorías no pueden sumarse).

5. Seguridad

Acontecimientos adversos

Se informaron de acontecimientos adversos emergentes al tratamiento, en todos los grados, en casi 100% de los pacientes en ambos grupos de tratamiento, mientras que la aparición de acontecimientos de grado 3-4 fue mayor en el grupo de tratamiento con aflibercept (83,5% frente al 62,5%).

La tasa de abandono permanente del tratamiento del estudio debido a acontecimientos adversos fue mayor en el grupo de tratamiento con aflibercept (26,8% frente al 12,1%). Se observó un patrón similar para el abandono prematuro del tratamiento debido a acontecimientos adversos (19,5% frente al 2,8%). Un abandono prematuro del tratamiento se corresponde con un abandono más temprano de FOLFIRI, pero continuándose con aflibercept/placebo, o de aflibercept/placebo, pero continuándose con FOLFIRI.

En los 30 días después de la última dosificación, 37 (6,1%) y 29 (4,8%) pacientes en el grupo de aflibercept y de placebo, respectivamente, experimentaron acontecimientos adversos que en último término condujeron a la muerte en 30 días (28 frente a 17 en el grupo de aflibercept y de placebo, respectivamente) o después de 30 días (9 frente a 12 en el grupo de placebo y de aflibercept, respectivamente) de la última dosificación. Esto incluye muerte debida al avance de la enfermedad.

Un resumen de los datos de seguridad se ilustra en la tabla 16 y tabla 17.

5 **Tabla 16 - Resumen de los TEAE más frecuentes: incidencia ≥ 20% en el grupo de aflibercept o (incidencia < 20% en el grupo de aflibercept y Δ todos los grados ≥5 %) – población de seguridad**

% de pacientes (en la población de seguridad)	Placebo/ FOLFIRI N = 605		Aflibercept/ FOLFIRI N = 611		Δ≥10% todos Gr.	5≤Δ<10 % todos Gr.	Δ≥2% Gr. 3/4
	Todos Gr.	Gr. 3/4	Todos Gr.	Gr. 3/4			
Incidencia ≥ 20% (grupo de aflibercept)							
Diarrea (PT)	56,5	7,8	69,2	19,3	X		X
Trastorno asténico (HLT)	50,2	10,6	60,4	16,9	X		X
Estomatitis y ulceración (HLT)	34,9	5,0	54,8	13,7	X		X
Náusea (PT)	54,0	3,0	53,4	1,8			
Infecciones (SOC)	3,27x10 ⁻² (32,7)	6,9	46,2	12,3	X		X
Hipertensión (agrupación)	10,7	1,5	41,4	19,3	X		X
Dolores GI y abdominales (HLT)	29,1	3,3	34,0	5,4			
Vómitos (PT)	33,4	3,5	32,9	2,8			
Menor apetito (PT)	23,8	1,8	31,9	3,4		X	
Pérdida de peso (PT)	14,4	0,8	31,9	2,6	X		
Epistaxis (PT)	7,4	0	27,7	0,2	X		
Alopecia (PT)	30,1	NA	26,8	NA			
Disfonia (PT)	3,3	0	25,4	0,5	X		

% de pacientes (en la población de seguridad)	Placebo/ FOLFIRI N = 605		Aflibercept/ FOLFIRI N = 611		$\Delta \geq 10\%$ todos Gr.	$5 \leq \Delta < 10\%$ % todos Gr.	$\Delta \geq 2\%$ Gr. 3/4
	Todos Gr.	Gr. 3/4	Todos Gr.	Gr. 3/4			
	Incidencia $\geq 20\%$ (grupo de aflibercept)						
Dolor y molestias musculoesqueléticas y conectivas (HLT)	21,2	2,3	23,1	1,3			
Estreñimiento (PT)	24,6	1,0	22,4	0,8			
Dolor de cabeza (PT)	8,8	0,3	22,3	1,6	X		
Incidencia $< 20\%$ (grupo de aflibercept) y Δ todos los grados $\geq 5\%$							
Eritrodisestesia palmo-plantar (PT)	4,3	0,5	11,0	2,8		X	
Deshidratación (PT)	3,0	1,3	9,0	4,3		X	
Hiperpigmentación de la piel (PT)	2,8	0	8,2	0		X	

Clasificación MedDRA: SOC (grupo sistémico), HLT (término de alto nivel), PT (término preferido).
Agrupación: agrupación de PT seleccionados
 Δ : diferencia en la incidencia en el grupo de aflibercept comparado con el placebo

Tabla 17 - Visión general de la seguridad, número (%) de paciente – población de seguridad

	Placebo/FOLFIRI (N=605)	Aflibercept/ FOLFIRI (N=611)
Pacientes con cualquier TEAE	592 (97,9%)	606 (99,2%)
Pacientes con cualquier TEAE de grado 3-4	378 (62,5%)	510 (83,5%)
Pacientes con cualquier TEAE grave	198 (32,7%)	294 (48,1%)
Pacientes con cualquier TEAE con resultado de muerte	29 (4,8%)	37 (6,1%)
Pacientes con cualquier TEAE relacionado con resultado de muerte	3 (0,5%)	6 (1,0%)
Pacientes con cualquier TEAE con resultado de abandono permanente del tratamiento	73 (12,1%)	164 (26,8%)
Pacientes con cualquier TEAE con resultado de abandono prematuro del tratamiento	17 (2,8%)	119 (19,5%)

Nota: Los acontecimientos adversos se indican utilizando la versión de MedDRA MEDDRA13.1 y se clasifican utilizando NCI CTC versión 3.0.

5. Conclusiones

5 El estudio cumplió su principal criterio de valoración, con una mejora significativa en la supervivencia global en el grupo de aflibercept cuando se compara con el placebo.

Además se demostró una mejora significativa en los criterios de valoración secundarios (PFS y RR).

10 El perfil de seguridad es cualitativamente coherente con el del tratamiento anti-VEGF con una potenciación de las toxicidades conocidas de la quimioterapia de fondo (tales como diarrea, estomatitis, infecciones, neutropenia/complicaciones neutropénicas).

REIVINDICACIONES

1. Un método para tratar el cáncer colorrectal (CRC) o un síntoma del cáncer colorrectal (CRC) en un paciente que lo necesite, comprendiendo dicho método administrar a dicho paciente cantidades terapéuticamente eficaces de aflibercept, ácido folínico, 5-fluorouracilo (5-FU) e irinotecano.
2. Un método para aumentar la supervivencia global (OS) en un paciente que padece CRC, comprendiendo dicho método administrar a dicho paciente cantidades terapéuticamente eficaces de aflibercept, ácido folínico, 5-fluorouracilo (5-FU) e irinotecano.
3. Un método para aumentar la supervivencia exenta de avance (PFS) en un paciente que padece CRC, comprendiendo dicho método administrar a dicho paciente cantidades terapéuticamente eficaces de aflibercept, ácido folínico, 5-fluorouracilo (5-FU) e irinotecano.
4. Un método para aumentar la tasa de respuesta global (ORR) en un paciente que padece CRC, comprendiendo dicho método administrar a dicho paciente cantidades terapéuticamente eficaces de aflibercept, ácido folínico, 5-fluorouracilo (5-FU) e irinotecano.
5. Un método según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 que es seguro y eficaz.
6. Un método según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en el que dicho paciente ya ha sido tratado para el CRC o un síntoma del CRC.
7. Un método según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en el que dicho paciente no ha respondido a quimioterapia, radioterapia o cirugía.
8. Un método según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en el que dicho paciente no ha respondido a una terapia basada en oxaliplatino o en bevacizumab.
9. Un método según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en el que el CRC es un CRC metastásico.

10. Un método según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, en el que se administra a un paciente ácido folínico a una dosificación comprendida entre casi 200 mg/m² y casi 600 mg/m², 5-fluorouracilo (5-FU) a una dosificación comprendida entre casi 2000 mg/m² y casi 4000 mg/m², irinotecano a una dosificación comprendida entre casi 100 mg/m² y casi 300 mg/m², y aflibercept a una dosificación comprendida entre casi 1 mg/kg y casi 10 mg/kg.
11. Un método según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, en el que se administra a un paciente ácido folínico a una dosificación de casi 400 mg/m², 5-fluorouracilo (5-FU) a una dosificación de casi 2800 mg/m², irinotecano a una dosificación de casi 180 mg/m², y aflibercept a una dosificación de casi 4 mg/kg.
12. Un método según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, en el que un paciente recibe ácido folínico intravenoso a una dosificación de casi 400 mg/m², 5-fluorouracilo (5-FU) intravenoso a una dosificación de casi 2800 mg/m², irinotecano intravenoso a una dosificación de casi 180 mg/m², y aflibercept intravenoso a una dosificación de casi 4 mg/kg cada dos semanas.
13. Un método según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, en el que un paciente recibe ácido folínico intravenoso, 5-fluorouracilo (5-FU) intravenoso, irinotecano intravenoso, y aflibercept intravenoso cada dos semanas durante un periodo comprendido entre casi 9 y casi 18 semanas.
14. Un método según una cualquiera de la reivindicación 13, en el que un paciente recibe ácido folínico intravenoso inmediatamente después de la administración de aflibercept.
15. Un método según una cualquiera de la reivindicación 14, en el que un paciente recibe ácido folínico intravenoso inmediatamente después de la administración de aflibercept a lo largo de casi 2 horas.
16. Un método según una cualquiera de la reivindicación 13, en el que un paciente recibe irinotecano intravenoso inmediatamente después de la administración de aflibercept.

17. Un método según una cualquiera de la reivindicación 16, en el que un paciente recibe irinotecano intravenoso inmediatamente después de la administración de aflibercept a lo largo de casi 90 minutos.
- 5 18. Un método según una cualquiera de la reivindicación 13, en el que un paciente recibe 5-fluorouracilo (5-FU) intravenoso inmediatamente después de la administración de aflibercept.
- 10 19. Un método según una cualquiera de la reivindicación 18, en el que un paciente recibe una primera cantidad de 5-fluorouracilo (5-FU) intravenoso inmediatamente después de la administración de aflibercept, y una segunda cantidad en una infusión continua.
- 15 20. Un método según una cualquiera de la reivindicación 19, en el que un paciente recibe casi 400 mg/m² de 5-fluorouracilo (5-FU) intravenoso a lo largo de casi 2 a 4 minutos después de la administración de aflibercept, y 2400 mg/m² a lo largo de casi 46 horas después de la administración de aflibercept en una infusión continua.
21. Un método según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 20, en el que dicho paciente tiene metástasis hepática.
- 20 22. Una composición que comprende cantidades terapéuticamente eficaces de aflibercept en combinación con ácido folínico, 5-fluorouracilo (5-FU) e irinotecano para tratar pacientes con CRC, en la que aflibercept, ácido folínico, 5-fluorouracilo (5-FU) e irinotecano se administran de modo simultáneo.
- 25 23. Una composición que comprende cantidades terapéuticamente eficaces de aflibercept en combinación con ácido folínico, 5-fluorouracilo (5-FU) e irinotecano para tratar pacientes con CRC, en la que aflibercept, ácido folínico, 5-fluorouracilo (5-FU) e irinotecano se administran de modo secuencial.
- 30 24. Una composición que comprende cantidades terapéuticamente eficaces de aflibercept en combinación con ácido folínico, 5-fluorouracilo (5-FU) e irinotecano para tratar pacientes con CRC, en la que las administraciones de aflibercept, ácido folínico, 5-fluorouracilo (5-FU) e irinotecano se espacian a lo largo de un periodo de tiempo para obtener la máxima eficacia de la combinación.

- 25.** Un artículo manufacturado que comprende:
- a) un material de envasado
 - b) aflibercept, y
 - c) una etiqueta o un inserto para envases contenido dentro de dicho material de envasado que indique que el aflibercept, en combinación con ácido folínico, 5-fluorouracilo (5-FU) e irinotecano, es eficaz para el tratamiento del CRC.
- 26.** Un artículo manufacturado según la reivindicación 25, en el que dicho tratamiento del CRC comprende una mejora en la supervivencia global (OS).
- 27.** Un artículo manufacturado según la reivindicación 25, en el que dicho tratamiento del CRC comprende una mejora en la supervivencia exenta de avance (PFS).
- 28.** Un artículo manufacturado según la reivindicación 25, en el que dicho tratamiento del CRC comprende una mejora en la tasa de respuesta global (ORR).
- 29.** Una composición que comprende cantidades terapéuticamente eficaces de aflibercept en combinación con ácido folínico, 5-fluorouracilo (5-FU) e irinotecano, y que comprende un vehículo farmacéuticamente aceptable para tratar pacientes con CRC.
- 30.** A kit para tratar pacientes con CRC, que comprende:
- a) al menos un compuesto elegido de la lista que consiste en aflibercept, ácido folínico, 5-fluorouracilo (5-FU) e irinotecano; y
 - b) una etiqueta o un inserto para envases contenido dentro de dicho kit que indique que el aflibercept debe utilizarse en combinación con ácido folínico, 5-fluorouracilo (5-FU) e irinotecano (FOLFIRI), o que el ácido folínico, el 5-fluorouracilo (5-FU) y el irinotecano (FOLFIRI) deben utilizarse en combinación con aflibercept.
- 31.** Un kit que comprende, en recipientes separados, composiciones farmacéuticas para un uso combinado para tratar el CRC en un paciente que comprende (1) una composición farmacéutica que comprende aflibercept, (2) una composición farmacéutica que comprende ácido folínico, (3) una composición farmacéutica

que comprende 5-fluorouracilo (5-FU), y (4) una composición farmacéutica que comprende irinotecano.

FR2011/027 EXT

Solicitante

SANOFI

Título

Composición que comprende aflibercept, ácido folínico, 5-fluorouracilo (5-FU) e irinotecano (FOLFIRI)

Resumen

Una composición farmacéutica que comprende aflibercept, ácido folínico, 5-fluorouracilo (5-FU) e irinotecano (FOLFIRI) útil para el tratamiento del cáncer colorrectal (CRC).

FIG. 1 SEQ ID NO:1

SDTGRPFVEM YSEIPEIIHM TEGRELVIPC RVTSPNITVT LKKFPLDTLI 50
PDGKRIIWDS RKGFIISNAT YKEIGLLTCE ATVNGHLYKT NYLTHRQTNT 100
IIDVVLSPSH GIELSVGEKL VLNCTARTEL NVGIDFNWEY PSSKHQHKKL 150
VNRDLKTQSG SEMKKFLSTL TIDGVTRSDQ GLYTCAASSG LMTKKNSTFV 200
RVHEKDKTHT CPPCPAPELL GGPSVFLFPP KPKDTLMISR TPEVTCVVVD 250
VSHEDPEVKF NWWYVDGVEVH NAKTKPREEQ YNSTYRVVSV LTVLHQDWLN 300
GKEYKCKVSN KALPAPIEKT ISKAKGQPRE PQVYTLPPSR DELTKNQVSL 350
TCLVKGFYPS DIAVEWESNG QPENNYKTP PVLDSDGSFF LYSKLTVDKS 400
RWQQGNVFSC SVMHEALHNH YTQKSLSLSP G

FIG. 2

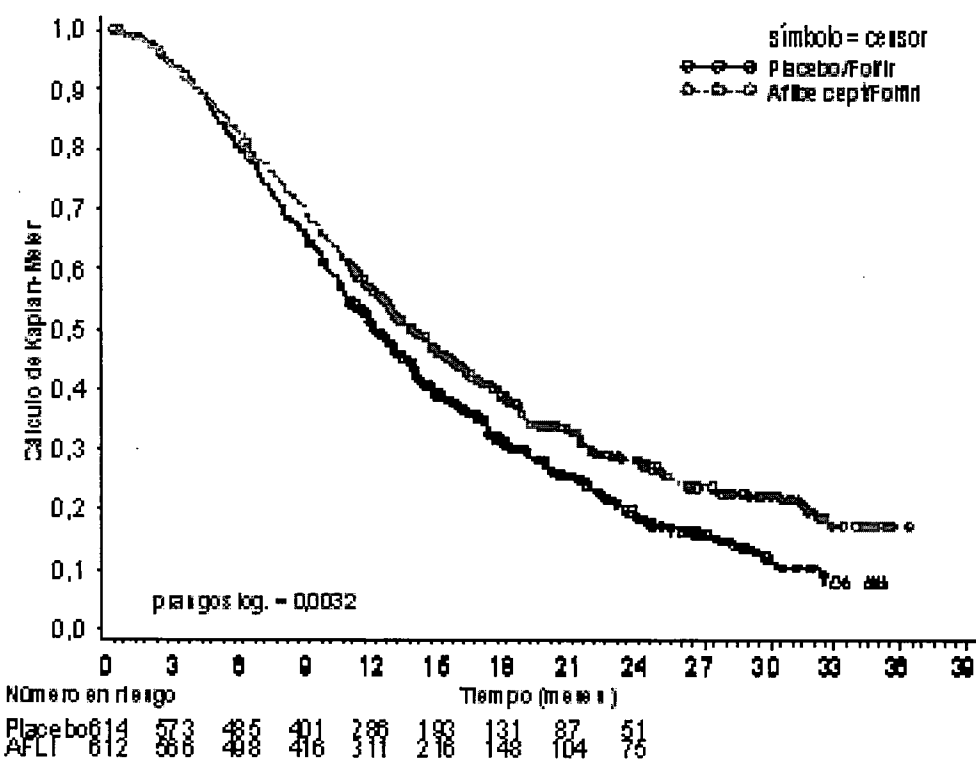


FIG. 3

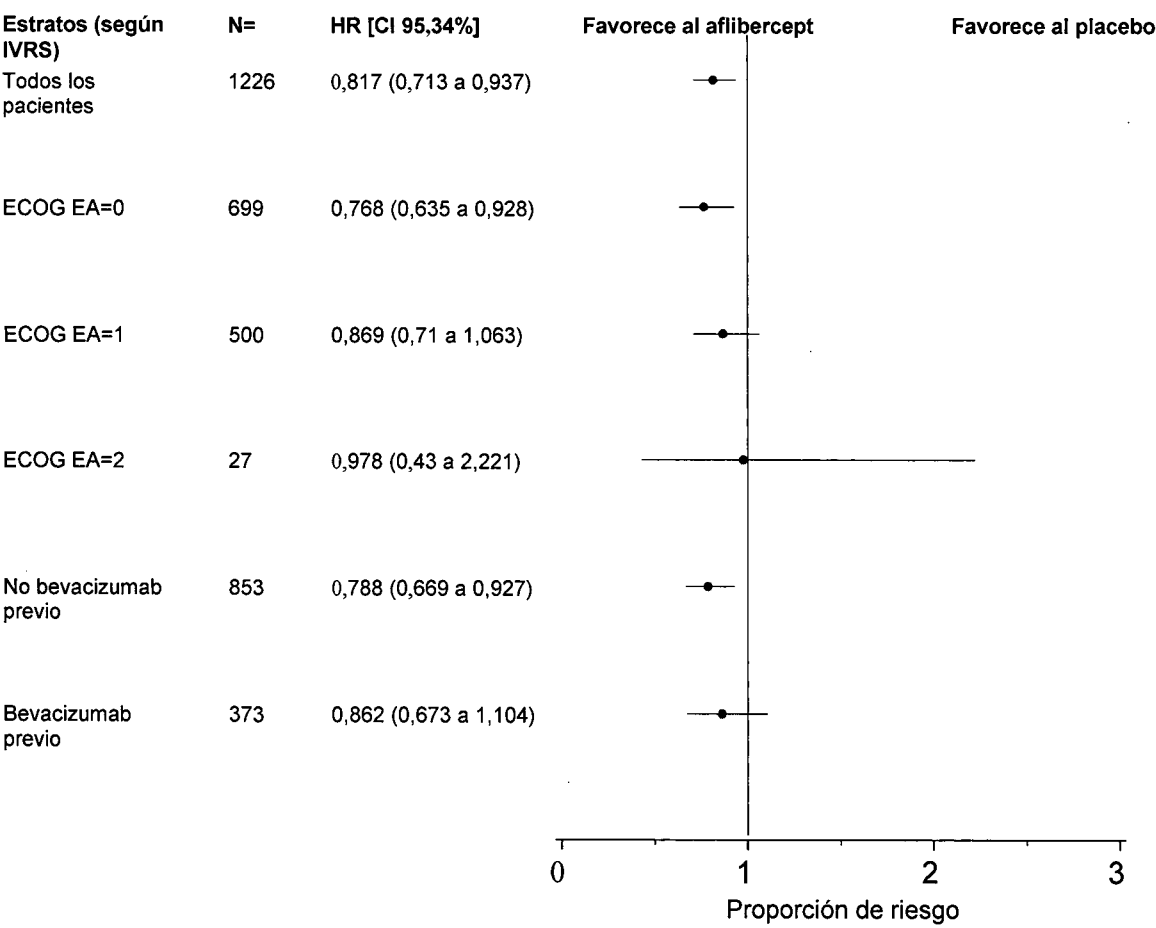


FIG. 4

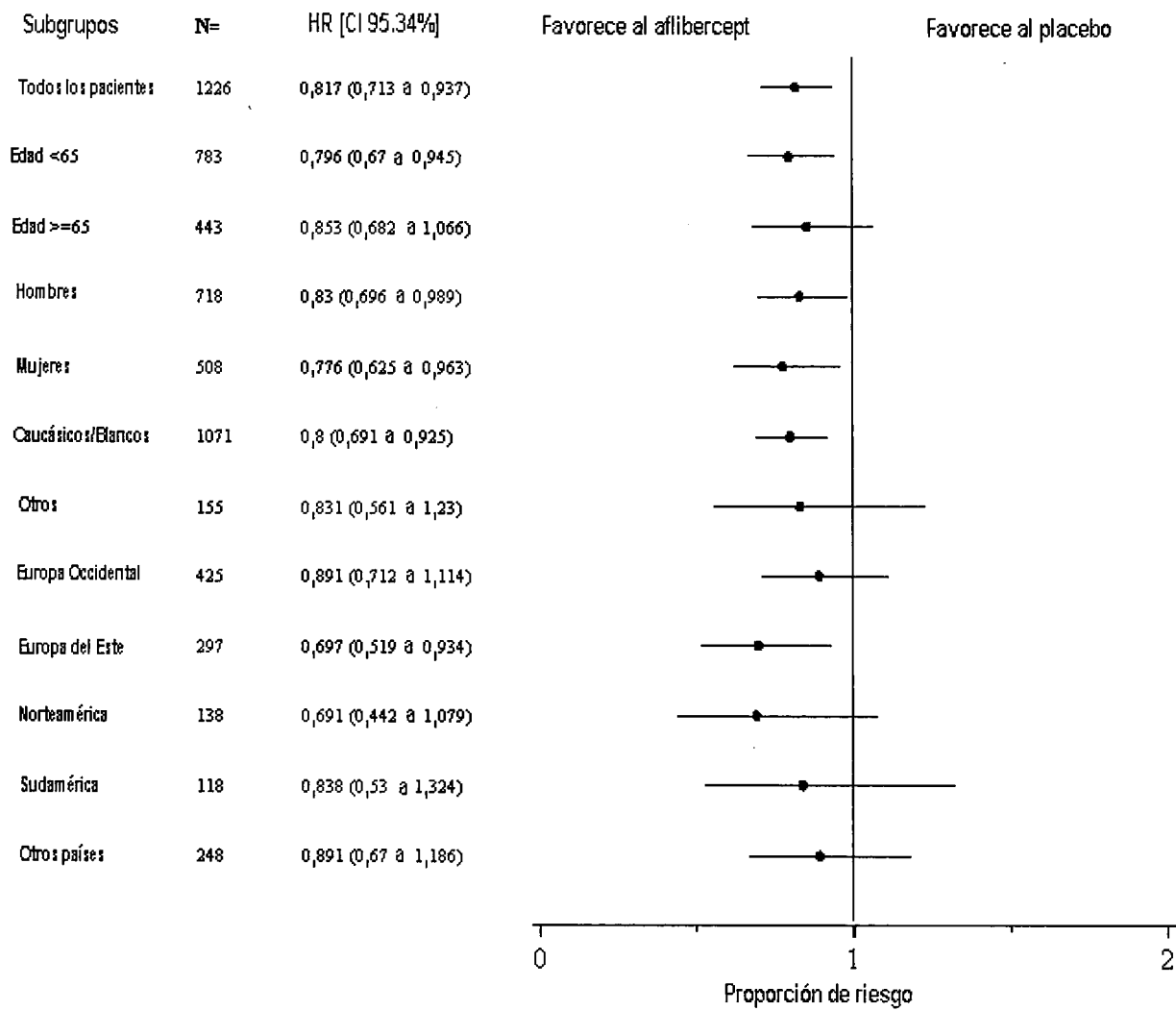


FIG. 5

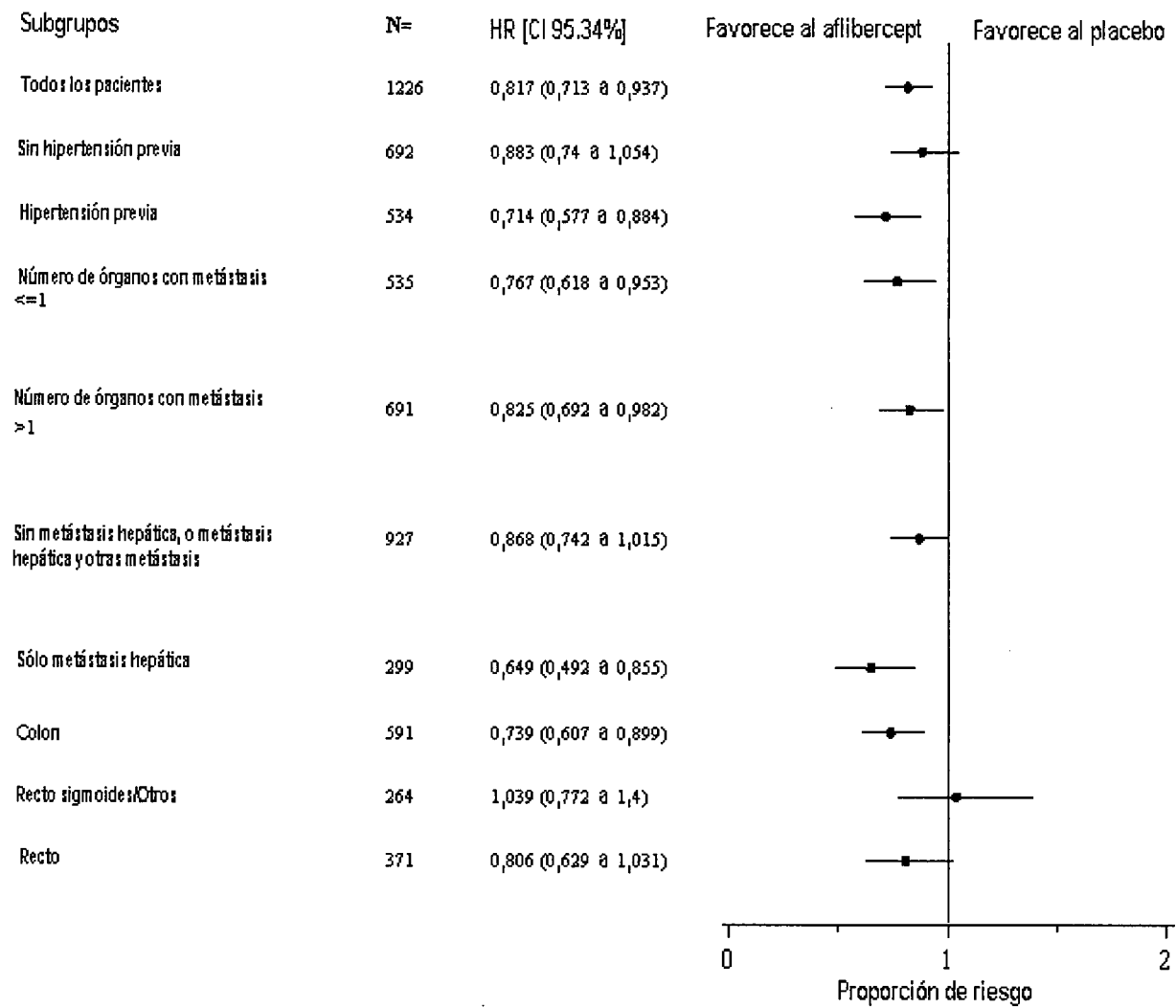
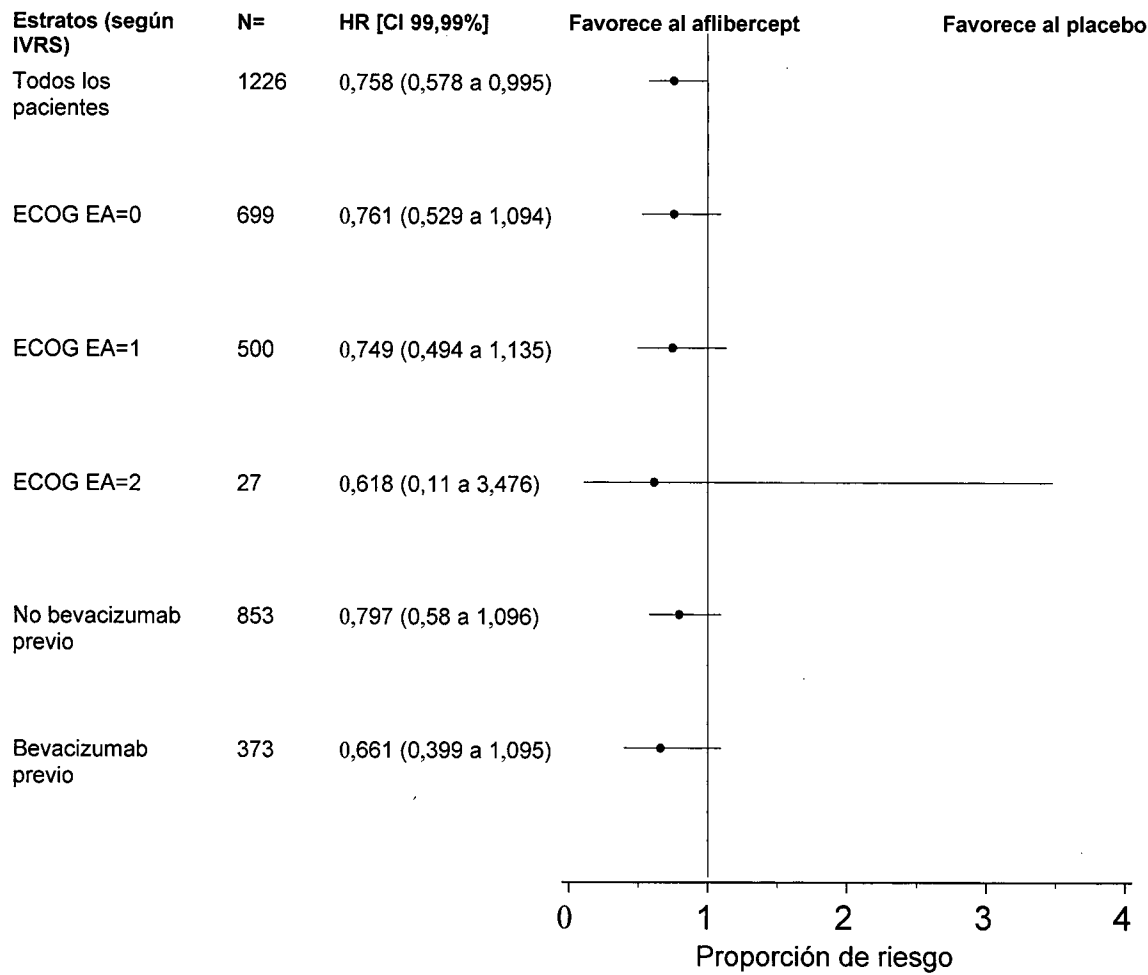


FIG. 6



Spanish translation of SQL PCT_EP2012_057542.txt
LISTADO DE SECUENCIAS

<110> SANOFI
<120> Composición que comprende aflibercept, ácido folínico, 5-fluorouracilo (5-FU) e irinocetan (FOLFIRI)
<130> FR2011-027 EXT
<160> 1
<170> PatentIn version 3.3
<210> 1
<211> 431
<212> PRT
<213> Artificial
<220>
<223> Aflibercept
<400> 1

Ser Asp Thr Gly Arg Pro Phe Val Glu Met Tyr Ser Glu Ile Pro Glu
1 5 10 15
Ile Ile His Met Thr Glu Gly Arg Glu Leu Val Ile Pro Cys Arg Val
20 25 30
Thr Ser Pro Asn Ile Thr Val Thr Leu Lys Lys Phe Pro Leu Asp Thr
35 40 45
Leu Ile Pro Asp Gly Lys Arg Ile Ile Trp Asp Ser Arg Lys Gly Phe
50 55 60
Ile Ile Ser Asn Ala Thr Tyr Lys Glu Ile Gly Leu Leu Thr Cys Glu
65 70 75 80
Ala Thr Val Asn Gly His Leu Tyr Lys Thr Asn Tyr Leu Thr His Arg
85 90 95
Gln Thr Asn Thr Ile Ile Asp Val Val Leu Ser Pro Ser His Gly Ile
100 105 110
Glu Leu Ser Val Gly Glu Lys Leu Val Leu Asn Cys Thr Ala Arg Thr
115 120 125
Glu Leu Asn Val Gly Ile Asp Phe Asn Trp Glu Tyr Pro Ser Ser Lys
130 135 140
His Gln His Lys Lys Leu Val Asn Arg Asp Leu Lys Thr Gln Ser Gly
145 150 155 160
Ser Glu Met Lys Lys Phe Leu Ser Thr Leu Thr Ile Asp Gly Val Thr
165 170 175
Arg Ser Asp Gln Gly Leu Tyr Thr Cys Ala Ala Ser Ser Gly Leu Met
180 185 190
Thr Lys Lys Asn Ser Thr Phe Val Arg Val His Glu Lys Asp Lys Thr
195 200 205
His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser
Página 1

Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg
225230235240

Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro
245250255

Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala
260265270

Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val
275280285

Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr
290295300

Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr
305310315320

Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu
325330335

Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys
340345350

Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser
355360365

Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp
370375380

Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser
385390395400

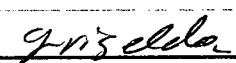
Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala
405410415

Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
420425430

		PLANILLA DE RADICACIÓN - DIGITALIZACIÓN DIARIA RELACIÓN DE ANEXOS	
Dependencia:		Fecha: <u>13</u> / <u>11</u> / <u>26</u> AAAA MM DD	Recorrido: 2
Tipo de Radicación: Entrada: ☐ Salida: ☐ Traslado: ☐ Convenio: ☐			
Radicador:			Planilla:

ID	No. Radicación	Consecutivo	Item
1	13-277422	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
	CD
8	Disquete
9	DVD
10	Folleto
11	Foto
12	Periódico
13	Plano
14	Publicación Periódica
15	USB
16	Otro

Observaciones: El CD Anexo contiene un total de 1 Archivo. 1 en formato Bloc de nota el cual por no cumplir con lo estipulado en la circular única no fue procesado. Folio 49 cd. 

CAVELIER

ABOGADOS
EDIFICIO SISKI
CARRERA 4a N° 72-35
BOGOTÁ, 8 - COLOMBIA

Representación y Poder con autenticación notarial y Apostille
para asuntos de patentes.

Representation and Power-of- Attorney with notarial
authentication and Apostille for patent matters.

REPRESENTACION Y PODER

REPRESENTATION AND POWER- OF- ATTORNEY

Yo (nosotros), abajo firmado (s)/I (we), the undersigned

SANOFI

domiciliado (s) en/of

54 rue La Boétie, 75008 Paris, France

por el presente nombramos a LUZ CLEMENCIA DE PAEZ, tpa. 23555; OSCAR CORREA BARBOSA, tpa. 71027 y EDNA SARMIENTO CHARRY, tpa. 65794, domiciliados en la Carrera 4ª No. 72-35, Bogotá, Colombia, el primero como principal y los demás como suplentes; en su orden, como nuestros representantes en todos los asuntos de patentes con facultad para recibir notificaciones y nombrar apoderados judiciales o extrajudiciales.

Además, conferimos poder a los abogados arriba nombrados, para que nos representen ante cualesquiera entidades o personas, ejerzan o no jurisdicción, especialmente ante las del orden administrativo, contencioso-administrativo y judicial, así como los tribunales de arbitramento, en lo concerniente a los siguientes asuntos: a) Obtención de patentes de invención; su traspaso, cambio de nombre o domicilio, cancelación voluntaria; y el registro de licencias de uso de esos derechos; b) Las acciones de competencia desleal, protección del consumidor, oposiciones u observaciones, cancelación administrativa y judicial, nulidad, medidas cautelares, concesión de licencias, la tutela, la protección de secretos industriales, y en general los juicios civiles, penales, administrativos o contencioso-administrativos relacionados con patentes; acciones y procesos que promovamos o se nos promuevan. Y para que en todos los asuntos arriba determinados, puedan sustituir este mandato, transigir, conciliar, admitir los hechos del proceso, desistirse, cancelar, recibir, renunciar, y ratificar los actos de agentes oficiosos.

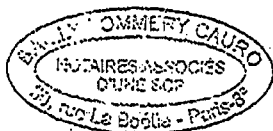
do hereby appoint LUZ CLEMENCIA DE PAEZ, tpa. 23555; OSCAR CORREA BARBOSA, tpa. 71027 y EDNA SARMIENTO CHARRY, tpa. 65794, domiciled at Carrera 4ª N° 72-35, Bogotá, Colombia, the first as principal and the others as alternates; in the order of their appointment, as our representatives for all patent matters with faculty to receive notifications and to appoint attorneys in and out of Court.

In addition, we grant a Power of Attorney in favor of the above-named attorneys-at-law to represent us before any authorities or persons, with or without jurisdiction, specially those administrative, administrative contentious and judicial, as well as before Arbitration Court, in matters concerning the following: a) Obtainment of patents; its assignment, change of name or domicile, voluntary cancellation; and the registration of licenses of use of the above rights; b) Actions of unfair competition, protection to the consumer, oppositions or observations, administrative or Court cancellation, nullity, infringement, granting of licenses, the action for writ mandamus, the protection of trade secrets, and in general the civil, penal, and administrative suits relating to patents; actions and suits instituted by us or against us. And that in all the above matters they may substitute this Power of Attorney, compromise, conciliate, admit the facts of the case, desist, cancel, receive, resign, and ratify acts done by representatives without a power of attorney.

Dado y firmado hoy/Given and signed this 20th January 2012

en/in Paris

por/by Josiane MERLIER
Director, Patent Administration



Firma

[Signature]

Je soussigné Me Antoine RALLY
Notaire à Paris, certifie authentiquement
la signature de M^{me} Josiane MERLIER.

apposée sur le présent document.
Cette certification ne comporte aucune
vérification de l'exactitude des faits et
actes mentionnés dans le présent document.

Signature

[Signature]

ID: 216727

208 palabras → 1 pág.

APOSTILLE	
(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)	
1. République française	
Le présent acte public	
2. a été signé par.	M ^e B. RILLY
3. agissant en qualité de...	Notaire
4. est revêtu du sceau/timbre de...	Son étude
Attesté	
5. à Paris	
6. le...	12 AVR. 2012
7. par le Procureur général près la Cour d'appel de Paris	
8. sous n°	26505
9. Sceau :	10. Signature : Jean VAN LAM

"L'Apostille confirme seulement l'authenticité de la signature, du sceau ou timbre sur le document. Elle ne signifie pas que le contenu du document est correct ou que la République française approuve son contenu"

Autenticaciones que se hallan a continuación de un documento de representación y poder conferido en inglés y español por **SANOFI**, domiciliada en 54, rue La Boétie, 75008, Paris, Francia, y otorgado a los Doctores **LUZ CLEMENCIA DE PAEZ** (tpa 23555), **OSCAR CORREA BARBOSA** (tpa 71027) y **EDNA SARMIENTO CHARRY** (tpa 65794), todos domiciliados en Carrera 4 No. 72 – 35 Bogotá, Colombia.

Dado y firmado en Paris, el 20 de Enero 2012. Firma ilegible de Josiane MERLIER, Directora Administración Patentes.

Certificación de la firma de Josiane MERLIER por el Señor Antoine BAILLY, Notario en Paris. Firma ilegible del Señor Antoine BAILLY.

Sello: BAILLY POMMERY CAURO – Notarios asociados de una SCP – 30, rue de La Boétie – Paris 8°.

APOSTILLA

(Convención de La Haya del 5 de octubre de 1961)

- 1.- República Francesa
El presente documento público
- 2.- ha sido firmado por el Señor BAILLY
- 3.- obrando en calidad de Notario
- 4.- con sello de su Despacho

CERTIFICADO

- | | |
|--------------|--------------------------|
| 5.- En Paris | 6.- El 12 de Abril 2012. |
|--------------|--------------------------|

- 52
7. - Por el Fiscal General ante el Tribunal Superior de Paris
 8. - Bajo el número 24506
 9. - Sello: Tribunal Superior de Paris – República Francesa
 10. - Firma ilegible de Jean MARTIN, funcionario del Ministerio Público.

JJT\JJT\ID-216727\WPCL0751

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800.176.089-2

-/-



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

RECIBO DE CAJA

No. 13 - 118232

Bogotá D.C., Noviembre 19 de 2013 - 17:08:29

RECIBIDO DE : CAVELIER ABOGADOS

NI 860.041.367

*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	650544834	19/11/2013	15.561.000.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr.UNDITARIO	Vr.CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE INVENCIÓN	500.000.00	500.000.00
				\$500.000.00

SON: **QUINIENTOS MIL PESOS MONEDA CORRIENTE**

Responsable: _____

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 13-277422-00000-0000

Fecha: 2013-11-26 11:47:34 Dep. 2020 DIR.NUEVASCREA
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 54

0020: 00754-841-075-3

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

, Noviembre 19 de 2013 - 17:08:37

 Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA		SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO DIVISION DE NUEVAS CREACIONES EXTRACTO PARA PUBLICACIÓN SOLICITUD FASE NACIONAL PCT	
(21) N° de solicitud:		(51) Int Cl: A61K 038/017	
22) Fecha de solicitud:		(71) Solicitante(s) SANOFI	
(30) Prioridad	(31) Prioridad 11305490.2 11306154.3	(32) Fecha 2011/04/26 2011/09/15	(33) País EP EP
		(72) Inventor(es) RÉMI CASTAN	
		(74) Apoderado: LUZ CLEMENCIA DE PAEZ	
(85)	Fecha limite inicio fase nacional: 2013/11/26		(87) Publicación internacional
(86)	Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT		Fecha: 2012/11/01
	Fecha de presentación de la solicitud: 2012/04/25		N° publicación: WO 2012/146610 A1
	No. de solicitud PCT/EP2012/057542		
(54) Titulo: COMPOSICIÓN QUE COMPRENDE AFLIBERCEPT, ÁCIDO FOLÍNICO, 5-FLUOROURACILO (5-FU) E IRINOCETAN (FOLFIRI)			

Resumen:

Una composición farmacéutica que comprende aflibercept, ácido folínico, 5-fluorouracilo (5-FU) e irinotecano (FOLFIRI) útil para el tratamiento del cáncer colorrectal (CRC).



No. 13-277422-00000-0000

Fecha: 2013-11-26 11:47:34 Dep. 2020 DIR.NUEVASCREA
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 54

PATENTE DE INVENCION ☐ MODELO DE

☐	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 ☐	