

OP 5.

OPOSICIÓN

Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
INVENTARIO

T. INICIAL → 19-07-10

SUPERINTENDENCIA

T. PRASADO → 19-11-10

• Con oposiciones

• Sin pago Exm-pat.

PATENTE DE INVENCION

09-18558

21. EXPEDIENTE No. _____

54. TÍTULO "TERAPIA TUMORAL CON UN ANTICUERPO ANTI-VEGF"

51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL A61K 39/395

71. SOLICITANTE F. HOFFMANN-LA ROCHE AG

DOMICILIO BASILEA, SUIZA

74. REPRESENTANTE LEGAL ALICIA LLOREDA RICAURTE
T.P. 53.215

22. BOGOTÁ, D.C. 27 FEB 1999
991

(FORMA P 10)

PETITORIO



FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD DE PATENTE PCT ENTRADA EN FASE NACIONAL

①

SOLICITUD DE:

☒ Patente de Invención

☐ Patente de Modelo de Utilidad

☒ Capítulo I.

☐ Capítulo II.

②

SOLICITANTE (71)

Nombre: **F. HOFFMANN-LA ROCHE AG**

Dirección: Grenzacherstrasse 124, CH-4070
Basilea, Suiza.

Nacionalidad o Domicilio: Basilea, Suiza.

Lugar de Constitución: Suiza.

Teléfono: 3264270 Fax: 6069701

E-mail: jllcco@lloredacamacho.com

IDENTIFICACION

C.C. ☐ NIT ☐

C.E. ☐ Otro ☐

Cual _____

Número _____

③

REPRESENTANTE O APODERADO

Nombre: **ALICIA LLOREDA RICAURTE**

Dirección: Calle 72 No. 5-83 Piso 5º,
Bogotá, Colombia

Teléfono: 3264270 Fax: 6069701

E-mail: jllcco@lloredacamacho.com

C.C. ☒ NIT ☐

C.E. ☐ Otro ☐

Cual _____

Número 39.690.713 TP 53.215

④

INVENTOR(ES) (72)

Nombre: FRIESS, Thomas; HASMANN, Max y SCHEUER, Werner.

Dirección: St. Martin-Strasse 8a, 86911 Diessen-Dettenhofen; Rudolf-Zenker-
Strasse 10, 81377 Muenchen y Primelstrasse 3, 82377 Penzberg.

Nacionalidad o Domicilio: Alemania.

⑤

PCT (86)

Solicitud Internacional No. PCT/EP2007/007276

Fecha: 17/08/07

Publicación Internacional No. WO 2008/022746 A1

Fecha: 28/02/08

⑥

Título (54)

"TERAPIA TUMORAL CON UN ANTICUERPO ANTI-VEGF"

⑦

Clasificación Internacional (51) A61K 39/395

⑧

Prioridad

SI ☒ NO ☐

(33) País de Origen

EP

(32) Fecha

21/08/06

(31) Número de Solicitud

06017330.9

⑨

Comprobante de Pago No. 09-6,903

Fecha: 28 de Enero de 2009

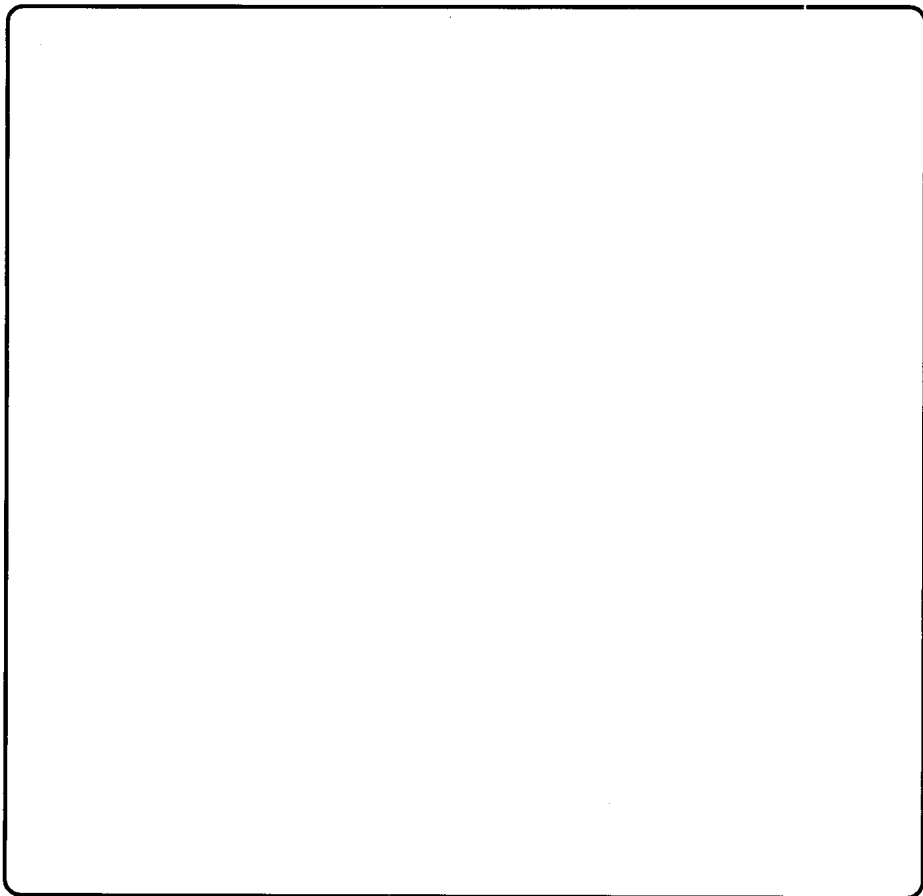
10

ANEXOS

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud.
- ☒ Documento que acredite la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.
- ☒ Documento de Representación Legal.
- ☒ Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante.
- ☐ Declaraciones.
- ☐ Copia de la solicitud internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☒ Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☐ Copia del examen preliminar internacional efectuado por la Autoridad Internacional de Examen Preliminar (IPEA).
- ☐ Traducción del examen preliminar internacional efectuado por la IPEA.
- ☐ De ser el caso, copia del contrato de acceso.
- ☐ De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas.
- ☐ Arte Final 12X12.
- ☐ De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionados parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.
- ☐ De ser el caso, modificaciones efectuadas a la solicitud internacional.
- ☒ Otros: reporte de búsqueda internacional, publicación y opinión escrita de la autoridad de búsqueda internacional.

11

FIGURA CARACTERISTICA:



12

Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: ALICIA LLOREDA RICAURTE

FIRMA: 

C.C. 39.690.713

T.P. 53.215

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 09-018558-00000-0000

Fecha: 2009-02-24 16:22:01
Tra. 11 PATENTEIYII
Act. 411 PRESENTACION

Dep. 2020 NUECREACIONE
Eve: 378 FASENACIONALI
Folios: 85

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 09 - 6,903
FECHA : ENERO 28 DE 2009

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
LLOREDA Y CIA S. A	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	10521453	28/01/2009	2,620,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01	SOLICITUDES	
		1	TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN
			540,000.00
		TOTAL :	\$ 540,000.00

SON: QUINIENTOS CUARENTA MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

ANEXO

El documento que acredita la calidad de REPRESENTANTES LEGALES en Bogotá de los doctores **ALICIA LLORED**A y/o **GUSTAVO TAMAYO** y/o **IGNACIO SANTAMARIA** y/o **ENRIQUE ALVAREZ** para TODOS LOS ASUNTOS RELACIONADOS CON LA PROPIEDAD INDUSTRIAL de la sociedad peticionaria, que faculta a cada uno de dichos abogados para actuar individualmente, se está presentando con esta solicitud. En consecuencia, ruego a usted reconocer la personería de cada uno de dichos Representantes Legales para actuar dentro del presente expediente, a fin de que cualquiera de ellos pueda intervenir en cualquier tiempo respecto de la solicitud en él contenida.


ALICIA LLORED A RICAURTE

T.P. No. 53.215

TRADUCCION OFICIAL No.

de un documento escrito en Inglés, el cual para su identificación se sella con el sello de la traductora, lo mismo que la presente.-

Traducción de la apostilla en inglés que se encuentra a continuación de la legalización de las firmas de los señores Klausner y Strebel, representantes legales de F. Hoffmann-La Roche, que aparecen en un documento de Poder, escrito en español e inglés, conferido a ALICIA LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o IGNACIO SANTAMARIA y/o ENRIQUE ALVAREZ, expedida en idioma inglés por el notario Peter Kuster, bajo el No. 2004/20, el 17-08-2004, en Basilea, Suiza.

AUTENTICACION OFICIAL

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. País: Suiza

Este documento público

2. Ha sido firmado por el Lic. iur. Peter Kuster

3. Actuando en calidad de notario público

4. Lleva el sello del mencionado notario

Certificado

5. en Basel (Basilea)

6. el 18 de agosto 2004

7. por la Cancillería de Estado del Cantón de Basel-Stadt

8. bajo el No 8835/13376

9. Sello

10. Firma

Cancillería de Estado

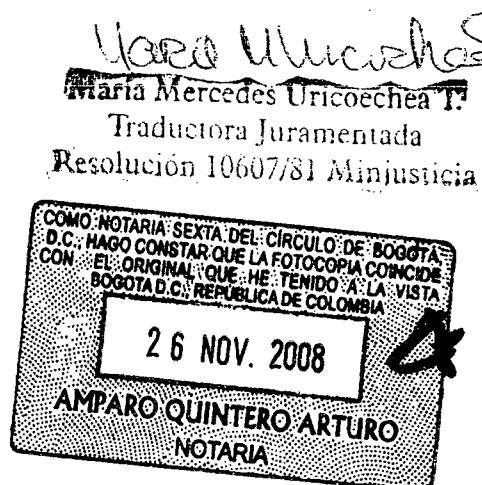
Fdo.: firma ilegible

de la ciudad de Basel (Basilea)

Ruedi Eggs

ES TRADUCCION FIEL Y COMPLETA, de la cual se deja copia en los archivos de estas oficinas para su confrontación.

Bogotá, 2 de septiembre 2004



MINISTERIO DE
RELACIONES EXTERIORES

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

258651

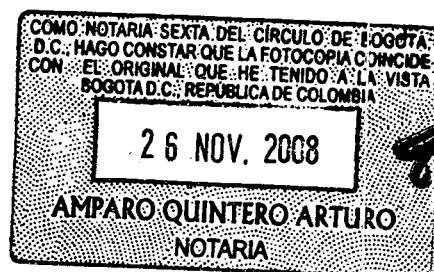
2004 SET - 3 P 12:12

Para Uncochea

UCS

CUYA FIRMA APARECE EN EL
DOCUMENTO DESEMPENA
LAS FUNCIONES INDICADAS

JEFE DE LEGALIZACIONES
BOGOTÁ D.C.



Los abajo firmados, **F. HOFFMANN-LA ROCHE AG**, una sociedad organizada y existente de conformidad con las leyes de Suiza.

con domicilio en **4070 Basilea, Suiza**

nombramos por el presente a **ALICIA LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o IGNACIO SANTAMARIA y/o ENRIQUE ALVAREZ**, domiciliados en Bogotá, Colombia, con oficinas en dicha ciudad, Calle 72 No. 5-83, piso 6o., nuestros representantes legales y verdaderos en Bogotá, con facultades para recibir notificaciones y nombrar apoderados judiciales o extrajudiciales, con el fin de dar cumplimiento al parágrafo 1o. del artículo 543 del decreto 410 de 1971.

Los doctores **ALICIA LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o IGNACIO SANTAMARIA y/o ENRIQUE ALVAREZ**, o los apoderados que cualquiera de ellos designe, quedan especialmente facultados para representarnos ante las autoridades colombianas, administrativas, judiciales o de policía, en todos los trámites relativos a la propiedad industrial, a cuyo efecto les facultamos para dar ante dichas autoridades todos los pasos necesarios al objeto indicado; elevar solicitudes, declaraciones, reclamos, recursos y presentar desistimientos; formular descripciones, enmiendas, limitar el alcance de las solicitudes, presentar oposiciones y apelaciones; instaurar cancelaciones, renunciar total o parcialmente a los registros, abonar todos los impuestos y cuotas y efectuar todo otro pago determinado por la ley; recibir todos los documentos y valores, dando el descargo respectivo; llenar cualesquiera otros requisitos y tomar, en fin, todas las medidas que creyeran conducentes al resguardo de nuestros intereses; y en caso de producirse oposición, pasando los antecedentes a los tribunales, quedan facultados para tomar intervención como demandantes o demandados ante los jueces que sean competentes, pudiendo transar, someter a árbitros, desistir, percibir y apelar, con todas las demás facultades que resulten necesarias, y por el presente declaramos desde ahora válido y bueno cuanto dichos representantes y/o los apoderados que cualquiera de ellos nombre hicieren en nuestro beneficio.

Asimismo, facultamos a los doctores **ALICIA LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o IGNACIO SANTAMARIA y/o ENRIQUE ALVAREZ**, para solicitar en la Oficina de Propiedad Industrial la protocolización de este documento y de cualquier poder que cualquiera de ellos otorgue a nombre nuestro.

Dado y firmado

The undersigned, **F. HOFFMANN-LA ROCHE AG**, a corporation organized and existing under the laws of Switzerland.

domiciled at **4070 Basel, Switzerland**

hereby appoint, **ALICIA LLOREDA and/or GUSTAVO TAMAYO and/or IGNACIO SANTAMARIA and/or ENRIQUE ALVAREZ**, of Bogota, Colombia, with offices in said town, Calle 72 No. 5-83, Sixth Floor, our true and legal representatives in Bogotá, with power to receive notifications and to appoint judicial or extrajudicial agents, so as to comply with paragraph 1o. of article 543 of decree 410 of 1971.

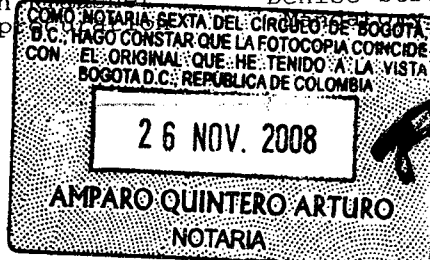
Doctors **ALICIA LLOREDA and/or GUSTAVO TAMAYO and/or IGNACIO SANTAMARIA and/or ENRIQUE ALVAREZ**, or the agents by any one of them appointed, are especially empowered to represent us before the administrative, judicial or police authorities of Colombia, in all proceedings pertaining to industrial property, for which purpose we authorize them to take before the said authorities all the necessary steps for the said end; to file petitions, declarations, claims, recourses and withdrawals, to draw up specifications; to file amendments, to limit the scope of applications, file oppositions; file cancellations total or partially waive registrations, to pay all installments and effect all other payments prescribed by law; to receive proper receipts, to comply with all other requirements and, in short, to take all those measures which they may deem fit for the protection of our interests; and in case of opposition, where the proceedings be passed over to the courts, we authorize said agents to act on our behalf, as complainants as well as defendants, before the competent judges, with full powers to make arrangements, to submit to arbitrators, to desist, to collect, to appeal and, in short, with all such further powers as may be required, and we hereby declare from now on as valid and good all that said representatives and/or the agents by any one of them appointed may do for our benefit.

We also authorize doctors **ALICIA LLOREDA and/or GUSTAVO TAMAYO and/or IGNACIO SANTAMARIA and/or ENRIQUE ALVAREZ**, to apply for protocolization of this document and of any power of attorney by any one of them conferred in our name, before the Office of Industrial Property.

Given and signed this *17th day of August 2008*
F. Hoffmann-La Roche AG

[Signature]
Fridolin [Name]
Holder of p

[Signature]
Denise Strebel



NOTARIAL CERTIFICATE (CORPORATION)

CERTIFICADO NOTARIAL (SOCIEDAD)

Switzerland
Basel

{ss}

Switzerland
Basel

{ss}

Hoy 17 de Agosto de 2004, compareció Fridolin Klausner y Denise Strehle, ambos ciudadanos y residentes suizos, de quien me consta que firmó el anterior documento, y quien debidamente juramentado declaró y dijo que él es titular del poder/mandatario de F.HOFFMANN-LA ROCHE AG, la compañía nombrada en el documento que antecede, una sociedad debidamente organizada y existente conforme a las leyes de Suiza, domiciliada en la ciudad de Basilea, Suiza, legalmente constituida para un período de duración que aún no ha terminado, que ejerce su objeto social; conforme a las leyes de Suiza; que el declarante está autorizado por dicha Compañía para conferir este poder; que el sello estampado por él al pie de tal poder, en nombre y en representación de la expresada Compañía, es el sello oficial de ella; y que el objeto para el cual se confiere este instrumento está comprendido dentro del de la sociedad.

El suscrito Notario ha visto los Estatutos de incorporación firmados en Suiza, ciudad de Basilea, con fecha 19 Junio 1997, y certifica que de conformidad con la legislación de dicho País, la anterior declaración juramentada es prueba suficiente de que los hechos sobre que ella versa son ciertos o verdaderos, de lo cual da fe.

Notary Public (Notario Público).

On this 17th day of August, 2004, personally Fridolin Klausner and Denise Strehle came both Swiss citizens and Swiss resident to me known, and known to me to be the person who signed the foregoing instrument, who being by me duly sworn did depose and say that he is the Holder of Procuration/Mandatory of F.HOFFMANN-LA ROCHE AG, the company named within, a Corporation organized and existing under the laws of the Switzerland, domiciled at the City of Basel, legally constituted for a period of tenure not yet expired, which exercises its corporate purposes according to the laws of Switzerland; that the deponent is authorized by said Company to confer this power of attorney; that the seal affixed hereunto by the deponent in the name and on behalf of said Corporation is the corporate seal thereof; and that the purpose for which this instrument is granted is included within the corporate purposes of the Company.

The undersigned Notary Public has seen the articles of Incorporation of said Corporation executed at Suiza, ciudad de Basel, under date of 19th day of June 1997, and hereby certifies that under the laws of said Country the foregoing acknowledgment is sufficient proof that the facts therein contained are true, which he attests.

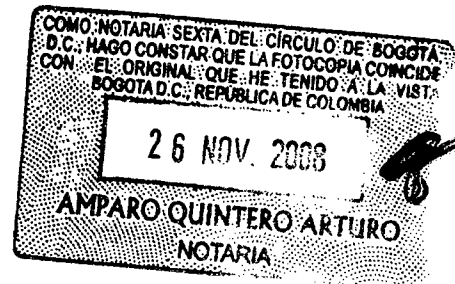
Basel, this 17-08-2004 (seventeenth day of August, two thousand and four)

Dr. P. Kuster
Notar



Allg. Prot. 20

Dr. Peter Kuster
Advokat und Notar
Peterskirchplatz 12
Postfach
CH-4001 Basel



OFFICIAL AUTHENTICATION

(Hague Convention of October 5th, 1961)

1. Country: Switzerland (Schweiz/Suisse)

This official document

2. is signed by *P. Kuch*

3. in his/her function as *Att. M. Kuch*

4. and certified by the seal of the *Gm. Kuch*

Certified **18. Aug. 2004**

5. in Basel (Bâle)

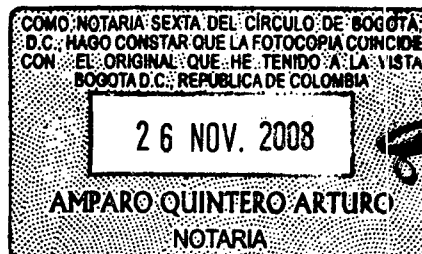
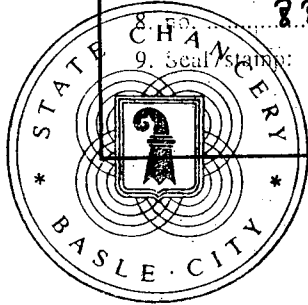
6. on

7. by the State Chancery of the Canton of Basel-Stadt

3335 / 11 226

9. Seal/Stamp:

10. Signature: *P. Kuch*



(21) N° de solicitud:	(51) Int Cl: A61K 39/395
(22) Fecha de solicitud: 24-02-09	(71) Solicitante(s): F. HOFFMANN-LA ROCHE AG
(30) Prioridad (31) No. Prioridad (32) Fecha (33) País 06017330.9 21-08-06 EP	(72) Inventor(es): FRIESS, Thomas; HASMANN, Max y SCHEUER, Werner.
	(74) Apoderado: ALICIA LLOREDA RICAURTE
(85) Fecha límite inicio fase nacional: 21-03-09	(87) Publicación internacional
(86) Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT Fecha de presentación de la solicitud: 17-08-07 No. de solicitud: PCT/EP2007/007276	Fecha: 28-02-08 N° publicación: WO 2008/022746 A1
(54) Titulo: TERAPIA TUMORAL CON UN ANTICUERPO ANTI-VEGF	

Resumen - Reivindicación(es):

Reivindicación número 1.-

El uso de un anticuerpo anti-VEGF para la elaboración de un medicamento para el tratamiento de un paciente que padece una recaída de cáncer HER2 positivo, durante o después del tratamiento con un anticuerpo anti-HER2.



Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

TARJETA ARCHIVO PROPIETARIOS

PATENTE DE INVENCION ____ PCT ☒ MODELO DE UTILIDAD ____ DISEÑO INDUSTRIAL ____

(21) N° de solicitud:

(22) Fecha de solicitud: 24-02-09

(51) Clasificación Internacional: A61K 39/395

(71) Solicitante(s): **F. HOFFMANN-LA ROCHE AG**

(72) Inventor(es): FRIESS, Thomas; HASMANN, Max y SCHEUER, Werner.

(74) Apoderado: **ALICIA LLOREDA RICAURTE**

(30) Prioridad

(31) **No. Prioridad**
06017330.9

(32) **Fecha**
21-08-06

(33) **País**
EP

(85) Fecha límite inicio fase nacional: 21-03-09

(87) Publicación internacional

(86) Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT

Fecha: **28-02-08**

Fecha de presentación de la solicitud: 17-08-07

N° publicación: **WO 2008/022746 A1**

No. de solicitud: **PCT/EP2007/007276**

(54) Título: **TERAPIA TUMORAL CON UN ANTICUERPO ANTI-VEGF**



Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

TARJETA ARCHIVO TEMÁTICO

PATENTE DE INVENCION ____ PCT X MODELO DE UTILIDAD ____ DISEÑO INDUSTRIAL ____

(21) N° de solicitud: (22) Fecha de solicitud: 24-02-09

(51) Clasificación Internacional: A61K 39/395

(71) Solicitante(s): **F. HOFFMANN-LA ROCHE AG**

(72) Inventor(es): FRIESS, Thomas; HASMANN, Max y SCHEUER, Werner.

(74) Apoderado: **ALICIA LLOREDA RICAURTE**

(30) Prioridad	(31) No. Prioridad	(32) Fecha	(33) País
	06017330.9	21-08-06	EP

(85) Fecha límite inicio fase nacional: 21-03-09

(86) Datos relativos a la presentación de la solíc. PCT
Fecha de presentación de la solicitud: 17-08-07
No. de solicitud: **PCT/EP2007/007276**

(87) Publicación internacional:

Fecha: **28-02-08**

No. Publicación : **WO 2008/022746 A1**

FIGURA CARACTERISTICA
6 x 6 cm

(54) Título:

TERAPIA TUMORAL CON UN ANTICUERPO ANTI-VEGF

(57) Resumen:

Reivindicación número 1.-

El uso de un anticuerpo anti-VEGF para la elaboración de un medicamento para el tratamiento de un paciente que padece una recaída de cáncer HER2 positivo, durante o después del tratamiento con un anticuerpo anti-HER2.

CONTINUA AL RESPALDO ...

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/EP2007/007276

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
INV. A61K39/395 C07K16/00

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
C07K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the International search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, WPI Data, BIOSIS, EMBASE

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	PEGRAM M D ET AL: "Phase I combined biological therapy of breast cancer using two humanized monoclonal antibodies directed against HER2 proto-oncogene and vascular endothelial growth factor (VEGF)" BREAST CANCER RESEARCH AND TREATMENT, NIJHOFF, BOSTON, US, vol. 88, no. Suppl 1, 2004, pages S124-S125, XP002384467 ISSN: 0167-6806 abstract ----- -/--	1-16

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C.☒ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

- *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- *E* earlier document but published on or after the international filing date
- *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

T later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

X document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

Y document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

Z document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

18 October 2007

Date of mailing of the international search report

21/11/2007

Name and mailing address of the ISA/

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Sommer, Birgit

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2007/007276

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	PEGRAM M K D ET AL: "Combined biological therapy of breast cancer using monoclonal antibodies directed against HER2/neu protein and vascular endothelial growth factor" SEMINARS IN ONCOLOGY, W.B. SAUNDERS,, US, vol. 29, no. 3, SUPPL 11, June 2002 (2002-06), pages 29-37, XP009067550 ISSN: 0093-7754 abstract; page 34, left-hand column, paragraph 2 - page 35, left-hand column, paragraph 2; -----	1-16
X	MANOIR DU J M ET AL: "Strategies for delaying or treating in vivo acquired resistance to trastuzumab in human breast cancer xenografts" CLINICAL CANCER RESEARCH, THE AMERICAN ASSOCIATION FOR CANCER RESEARCH, US, vol. 12, no. 3 Pt 1, 1 February 2006 (2006-02-01), pages 904-916, XP002384468 ISSN: 1078-0432 abstract; results; discussion; -----	1-16
X	EPSTEIN M ET AL: "HER2-overexpressing human breast cancer xenografts exhibit increased angiogenic potential mediated by vascular endothelial growth factor (VEGF)." BREAST CANCER RESEARCH AND TREATMENT, vol. 76, no. Supplement 1, December 2002 (2002-12), page S143, XP002416579 & 25TH ANNUAL SAN ANTONIO BREAST CANCER SYMPOSIUM; SAN ANTONIO, TX, USA; DECEMBER 11-14, 2002 ISSN: 0167-6806 abstract ----- -/-	1-16

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/EP2007/007276

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
P,X	PEGRAM M ET AL: "Phase II combined biological therapy targeting the HER2 proto-oncogene and the vascular endothelial growth factor using trastuzumab (T) and bevacizumab (B) as first line treatment of HER2-amplified breast cancer." BREAST CANCER RESEARCH AND TREATMENT, vol. 100, no. Suppl. 1, 2006, pages S28-S29, XP002455370 & 29TH ANNUAL SAN ANTONIO BREAST CANCER SYMPOSIUM; SAN ANTONIO, TX, USA; DECEMBER 14 -17, 2006 ISSN: 0167-6806 abstract	1-16
P,X	ANONYMOUS: "Combination of herceptin and avastin shows promise in treatment of aggressive form of breast cancer"[Online] 15 December 2006 (2006-12-15), XP002455371 Retrieved from the Internet: URL: http://www.druginfozone.nhs.uk/documents/herceptin%20avastin%20press%20release.doc?id=574193 [retrieved on 2007-10-17] the whole document	1-16
P,X	SCHEUER W ET AL: "Enhanced antitumour effect by combination of HER2-targeting antibodies with bevacizumab in a human breast cancer xenograft model" EJC SUPPLEMENTS, vol. 4, no. 12, November 2006 (2006-11), page 66, XP002455372 & 18TH SYMPOSIUM ON MOLECULAR TARGETS AND CANCER THERAPEUTICS; PRAGUE, CZECH REPUBLIC; NOVEMBER 07 -10, 2006 ISSN: 1359-6349 abstract	1-16
E	WO 2007/107329 A (HOFFMANN LA ROCHE [CH]; FRIESS THOMAS [DE]; HASMANN MAX [DE]; SCHEUER) 27 September 2007 (2007-09-27) claims	1,2,6,7, 11-16

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/EP2007/007276

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2007107329 A	27-09-2007	US 2007224203 A1	27-09-2007

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
28 February 2008 (28.02.2008)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2008/022746 A1

- (51) International Patent Classification:
A61K 39/395 (2006.01) C07K 16/00 (2006.01)
- (21) International Application Number:
PCT/EP2007/007276
- (22) International Filing Date: 17 August 2007 (17.08.2007)
- (25) Filing Language: English
- (26) Publication Language: English
- (30) Priority Data:
06017330.9 21 August 2006 (21.08.2006) EP
- (71) Applicant (for all designated States except US): F. HOFFMANN-LA ROCHE AG [CH/CH]; Grenzacherstrasse 124, CH-4070 Basel (CH).
- (72) Inventors; and
- (75) Inventors/Applicants (for US only): FRIESS, Thomas [DE/DE]; St. Martin-Strasse 8a, 86911 Diessen-Dettenhofen (DE). HASMANN, Max [DE/DE]; Rudolf-Zenker-Strasse 10, 81377 Muenchen (DE). SCHEUER, Werner [DE/DE]; Primelstrasse 3, 82377 Penzberg (DE).
- (74) Agent: SCHREINER, Siegfried; Roche Diagnostics GmbH, Patent Department (TR-E), Postfach 11 52, 82372 Penzberg (DE).

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

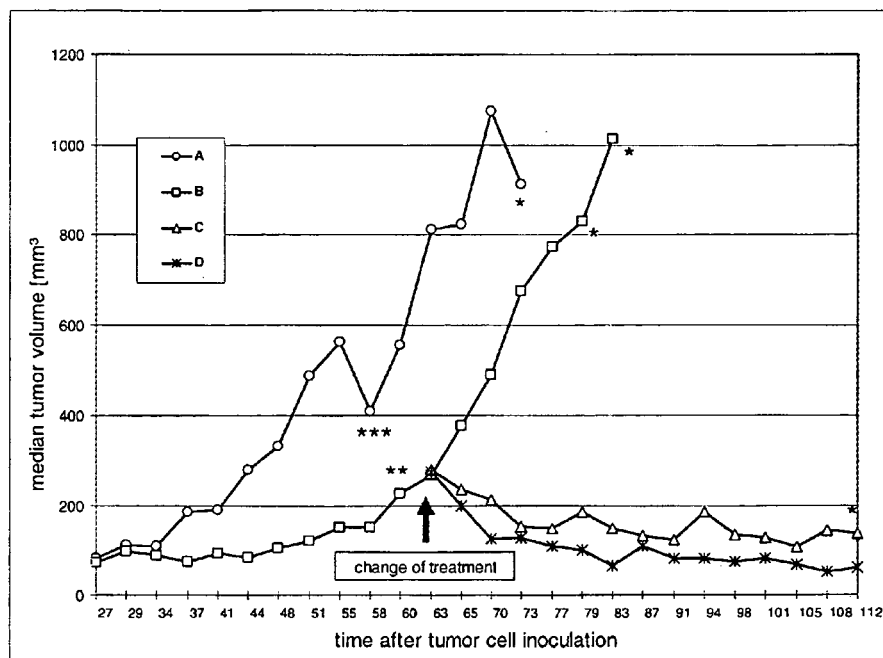
(84) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of regional protection available): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT,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

Declaration under Rule 4.17:

— of inventorship (Rule 4.17(iv))

[Continued on next page]

(54) Title: TUMOR THERAPY WITH AN ANTI-VEGF ANTIBODY



(57) Abstract: The present invention provides a method of treating a patient suffering from relapsed HER2 positive cancer with an anti-VEGF antibody during or after treatment with an anti-HER2 antibody. The invention also provides corresponding articles of manufacture.

WO 2008/022746 A1

PATENT COOPERATION TREATY

From the
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

Roche Diagnostics GmbH Patent Department Penzberg					
ASK					WN
BK	11.05.2008				WJ
BUR	HH	HIL	MI	SR	

PCT

To:

Termin

21.06.2008

see form PCT/ISA/220

(11.05.08)

WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY
(PCT Rule 43bis.1)

23887 WO-WJ

Date of mailing 21.11.07
(day/month/year) see form PCT/ISA/210 (second sheet)

Applicant's or agent's file reference
see form PCT/ISA/220

FOR FURTHER ACTION
See paragraph 2 below

International application No.
PCT/EP2007/007276

International filing date (day/month/year)
17.08.2007

Priority date (day/month/year)
21.08.2006

International Patent Classification (IPC) or both national classification and IPC
INV. A61K39/395 C07K16/00

Applicant
F. HOFFMANN-LA ROCHE AG

1. This opinion contains indications relating to the following items:

- ☒ Box No. I Basis of the opinion
- ☒ Box No. II Priority
- ☐ Box No. III Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability
- ☐ Box No. IV Lack of unity of invention
- ☒ Box No. V Reasoned statement under Rule 43bis.1(a)(i) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement
- ☐ Box No. VI Certain documents cited
- ☐ Box No. VII Certain defects in the international application
- ☐ Box No. VIII Certain observations on the international application

2. **FURTHER ACTION**

If a demand for international preliminary examination is made, this opinion will usually be considered to be a written opinion of the International Preliminary Examining Authority ("IPEA") except that this does not apply where the applicant chooses an Authority other than this one to be the IPEA and the chosen IPEA has notified the International Bureau under Rule 66.1bis(b) that written opinions of this International Searching Authority will not be so considered.

If this opinion is, as provided above, considered to be a written opinion of the IPEA, the applicant is invited to submit to the IPEA a written reply together, where appropriate, with amendments, before the expiration of 3 months from the date of mailing of Form PCT/ISA/220 or before the expiration of 22 months from the priority date, whichever expires later.

For further options, see Form PCT/ISA/220.

3. For further details, see notes to Form PCT/ISA/220.

Name and mailing address of the ISA:



European Patent Office
D-80298 Munich
Tel. +49 89 2399 - 0 Tx: 523656 epmu d
Fax: +49 89 2399 - 4465

Date of completion of
this opinion

see form
PCT/ISA/210

Authorized Officer

Sommer, Birgit

Telephone No. +49 89 2399-7099



**WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY**

International application No.
PCT/EP2007/007276

Box No. I Basis of the opinion

1. With regard to the **language**, this opinion has been established on the basis of:
 - ☒ the international application in the language in which it was filed
 - ☐ a translation of the international application into , which is the language of a translation furnished for the purposes of international search (Rules 12.3(a) and 23.1 (b)).
2. With regard to any **nucleotide and/or amino acid sequence** disclosed in the international application and necessary to the claimed invention, this opinion has been established on the basis of:
 - a. type of material:
 - ☐ a sequence listing
 - ☐ table(s) related to the sequence listing
 - b. format of material:
 - ☐ on paper
 - ☐ in electronic form
 - c. time of filing/furnishing:
 - ☐ contained in the international application as filed.
 - ☐ filed together with the international application in electronic form.
 - ☐ furnished subsequently to this Authority for the purposes of search.
3. ☐ In addition, in the case that more than one version or copy of a sequence listing and/or table relating thereto has been filed or furnished, the required statements that the information in the subsequent or additional copies is identical to that in the application as filed or does not go beyond the application as filed, as appropriate, were furnished.
4. Additional comments:

Box No. II Priority

1. ☐ The validity of the priority claim has not been considered because the International Searching Authority does not have in its possession a copy of the earlier application whose priority has been claimed or, where required, a translation of that earlier application. This opinion has nevertheless been established on the assumption that the relevant date (Rules 43*bis*.1 and 64.1) is the claimed priority date.
2. ☒ This opinion has been established as if no priority had been claimed due to the fact that the priority claim has been found invalid (Rules 43*bis*.1 and 64.1). Thus for the purposes of this opinion, the international filing date indicated above is considered to be the relevant date.
3. Additional observations, if necessary:

see separate sheet

WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

International application No.
PCT/EP2007/007276

Box No. V Reasoned statement under Rule 43bis.1(a)(i) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

1. Statement

Novelty (N)	Yes: Claims	<u>5-7,9,10</u>
	No: Claims	<u>1-4,8,11-16</u>
Inventive step (IS)	Yes: Claims	<u>6-10</u>
	No: Claims	<u>1-5,11-16</u>
Industrial applicability (IA)	Yes: Claims	<u>1-16</u>
	No: Claims	<u>-</u>

2. Citations and explanations

see separate sheet

The following documents are referred to in this communication:

- D1: PEGRAM M D et al., BREAST CANC. RES. TREAT., vol. 88, Suppl 1, 2004, pages S124-S125
D2: PEGRAM M K D et al., SEM. ONCOL., vol. 29, SUPPL 11, 2002, pages 29-37
D3: MANOIR DU J M et al., CLIN. CANC. RES., vol. 12, February 2006, pages 904-916
D4: EPSTEIN M et al., BREAST CANC. RES. TREAT., vol. 76, Suppl 1, 2002, page S143
D5: PEGRAM M et al. BREAST CANC. RES. TREAT., vol. 100, Suppl. 1, 2006, pages S28-S29,
D6: ANONYMOUS, 15 December 2006,
URL:[http://www.druginfozone.nhs.uk/documents/herceptin%20avastin%20press%20release.d oc?id=574193](http://www.druginfozone.nhs.uk/documents/herceptin%20avastin%20press%20release.d%20oc?id=574193)
D7: SCHEUER W et al., EJC SUPPLEMENTS, vol. 4, November 2006, page 66
D8: WO 2007/107329 A

The present application discloses the use of an anti-VEGF antibody (e.g. bevacizumab, Avastin®) for treating relapsed HER2-positive breast cancer during or after treatment with an anti-HER2 antibody (e.g. trastuzumab, Herceptin®). In particular, said anti-VEGF antibody is administered during or after a first-line monotherapy with an anti-HER2 antibody.

Re Item II:

The date of priority claimed in the present application (21.08.2006) cannot be allowed for subject-matter relating to the administration of an anti-VEGF antibody during or after a first-line monotherapy with an anti-HER2 antibody. Said subject-matter is not disclosed in the priority document. As a consequence, the effective date for the subject-matter of claims 3, 5, 8, 10 and 15 is the filing date of the present application (17.08.2007).

Re Item V:

1. D1 discloses a Phase I clinical trial using trastuzumab combined with bevacizumab for the treatment of recurrent or metastatic breast cancers with HER2 alteration. One patient in the clinical trial showed prior disease progression on chemotherapy plus trastuzumab treatment (D1, e.g. abstract). Moreover, claims drawn to an anti-VEGF antibody for a specific first medical use are not distinguishable from D1 already disclosing an anti-VEGF antibody for medical treatment. Consequently, D1 is novelty-destroying for claims 1, 2, 4 and 11-16.

D2 discloses a Phase I/II clinical trial using a combination therapy of trastuzumab and bevacizumab for the treatment of breast cancers with HER2-amplified relapsed breast cancer (D2, e.g. abstract; page 34, left-hand column, paragraph 2 - page 35, left-hand column, paragraph 2). D2 is novelty-destroying for claims 1, 2, 4 and 11-16.

D3 discloses the use of a combination of trastuzumab and bevacizumab for treating a breast cancer xenograft in SCID mice, which is resistant to prior trastuzumab and low dose cyclophosphamide treatment (D3, e.g. abstract; results; discussion). D3 is novelty-destroying for claims 1, 2, 4 and 11-16.

D4 discloses that the combined treatment of human breast cancer xenografts with trastuzumab and bevacizumab reduces xenograft size (D4, e.g. abstract). D4 is novelty-destroying for claims 1, 2, 4 and 11-16.

D5 is the abstract of a presentation given at the San Antonio Breast Cancer Symposium 2006. More details on the information presented at this meeting is obtained from D6 which was published in the internet. The intermediate documents D5/D6 disclose the results of a Phase II clinical trial using a combination of trastuzumab and bevacizumab for the first-line treatment of HER2-positive recurrent or metastatic breast cancer (D5, e.g. abstract; D6, the whole document). Since the effective date for claims 3, 5, 8, 10 and 15 is the filing date of the present application, D5/D6 is novelty-destroying for claims 3 and 15.

D7 indicated in the search report as P-document is not to be regarded as state of the art, as the date of priority claimed can be allowed for the relevant parts of the present application.

Consequently, none of claims 1-4, 8 and 11-16 meets the requirements of **Article 33(2)PCT**.

Additionally, it is noted that the possibly conflicting document D8 disclosing the use of trastuzumab in combination with bevacizumab for treating tumour size and metastasis of relapsed HER2-positive cancer in a human breast cancer xenograft model (D8, e.g. claims) might become relevant in the regional phase before the EPO as being novelty-destroying for claims 1, 2, 6, 7 and 11-16.

2. D1, which is considered as most relevant prior art, discloses a clinical trial using

trastuzumab combined with bevacizumab for the treatment of breast cancers with HER2 alteration. Complete or partial response was observed in five out of nine patients, including one patient with prior disease progression on chemotherapy plus trastuzumab treatment (D1, e.g. abstract). However, any document disclosing a combination therapy with trastuzumab and bevacizumab in HER2-positive cancer, for example D2-D4, would be equally suitable as closest prior art document.

The problem is formulated as the provision of a further method to treat relapsed HER2-positive breast cancer. The application solves said problem by administering an anti-VEGF antibody during or after the treatment with an anti-HER2 antibody.

Since it is already suggested and/or taught in the prior art that bevacizumab in combination with trastuzumab is suitable for the treatment of relapsed HER2-positive breast cancer resistant to prior trastuzumab treatment (e.g. D1-D4), said solution cannot be inventive. It would have been within the scope of the customary practice followed by a skilled person to use an anti-VEGF antibody optionally in combination with an anti-HER2 antibody for the treatment of relapsed HER2-positive cancer, especially as the advantages thus achieved can be readily contemplated in advance.

Furthermore, the feature, that the anti-VEGF antibody is administered during or after a first-line monotherapy with an anti-HER2 antibody does also not appear to involve an inventive step. Since first-line monotherapy with an anti-HER2 antibody is one out of several routinely used methods to treat HER2-positive breast cancer (D2, e.g. page 32, right-hand column, paragraph 3; D4, e.g. figure 2), the arbitrary selection of said method of therapy as method to be combined with administration of an anti-VEGF antibody is merely one of several straightforward possibilities from which the skilled person would select without the exercise of inventive skill, in order to solve the problem posed.

Consequently, claims 1-5, 13-16 (all completely) and claims 11 and 12 (insofar as they refer to claims 1-5) are obvious in view of any of D1-D4 alone and/or in combination with general knowledge (**Article 33(3) PCT**) even if the above mentioned objections as to lack of novelty are not taken into account.

In contrast, an inventive step could in principle be acknowledged for the subject-matter of claims 6-10 (all completely) and claims 11 and 12 (insofar as they refer to claims 6-10) since the available prior art documents neither teach nor suggest the use of an anti-

VEGF antibody during or after treatment with an anti-HER2 antibody for preventing or reducing metastasis in a patient suffering from relapsed HER2 positive cancer.

3. Claim 16 is unclear (**Article 6 PCT**) and is interpreted as drawn to an article of manufacture comprising a container and a composition comprising an anti-VEGF antibody. A package insert with instructions how to administer the antibody is merely considered as the provision of information. Such an information cannot distinguish the product, i.e. the combination of a container and an anti-VEGF antibody, from an already known kit with the same content.
4. Present claims 1-16 relate to the treatment of any relapsed HER2 positive cancer. Technical support within the meaning of **Article 6 PCT** and sufficient disclosure within the meaning of **Article 5 PCT** is to be found, however, only for the treatment of relapsed HER2 positive breast cancer. In the present case, the claims so lack support, and the application so lacks disclosure, that a meaningful search over the whole of the claimed scope is impossible. Consequently, the search has been carried out only for those parts of the claims which appear to be technically supported and sufficiently disclosed. For the purpose of an incomplete search, the term "HER2 positive cancer" has been interpreted according to the examples using a human breast cancer xenograft model as HER2 positive breast cancer.

TERAPIA TUMORAL CON UN ANTICUERPO ANTI-VEGF

RESUMEN - OBJETO Y FINALIDAD DE LA INVENCION

La presente invención proporciona un método para el tratamiento de un paciente que padece una recaída de cáncer HER2 positivo con un anticuerpo anti-VEGF durante o después de un tratamiento con un anticuerpo anti-HER2. La invención también proporciona los correspondientes artículos para su elaboración.

TERAPIA TUMORAL CON UN ANTICUERPO ANTI-VEGF

La presente invención está dirigida al tratamiento de un paciente que sufre una recaída de cáncer HER2-positivo con un anticuerpo anti-VEGF, durante o después del tratamiento con un anticuerpo anti-HER2.

Antecedentes de la Invención

La angiogénesis está implicada en la patogenia de diversos trastornos como los tumores sólidos, los síndromes neovasculares intraoculares como las retinopatías proliferativas o la degeneración macular relacionada con la edad (DME), la artritis reumatoide o la psoriasis (Folkman et al., J. Biol. Chem. 267 (1992) 10931- 10934; Klagsbrun et al., Annu. Rev. Physiol. 53 (1991) 217-239; y Garner, A., Vascular diseases, En: Pathobiology of ocular disease, A dynamic approach, Garner, A.; y Klintworth, G. K. (eds.), 2ª edición, Marcel Dekker, New York (1994), pp 1625-1710). En el caso de los tumores sólidos, la neovascularización permite que las células del tumor adquieran ventaja en el crecimiento y una autonomía proliferativa en comparación con las células normales. Por consiguiente, se ha observado una correlación entre la densidad de los capilares sanguíneos en las secciones del tumor y la supervivencia de los pacientes en los casos de cáncer de mama, así como también en otros tumores (Weidner et al., N. Engl. J. Med. 324 (1991) 1-8; Horak et al., Lancet 340 (1992) 1120-1124; y Macchiarini et al., Lancet 340 (1992) 145-146).

El factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF)

está implicado en la regulación de la angiogénesis normal y anómala y la neovascularización asociada con tumores y trastornos intraoculares (Ferrara et al., Endocr. Rev. 18 (1997) 4-25; Berkman et al., J. Clin. Invest. 91 (1993) 153-159; Brown et al., Human Pathol. 26 (1995) 86-91; Brown et al., Cancer Res. 53 (1993) 4727-4735; Mattern et al., Brit. J. Cancer. 73 (1996) 931-934; y Dvorak et al., Am. J. Pathol. 146 (1995) 1029-1039). Los anticuerpos neutralizadores anti-VEGF suprimen el crecimiento de una gran variedad de líneas de células tumorales humanas en ratones (Kim et al., Nature 362 (1993) 841-844; Warren et al., J. Clin. Invest. 95 (1995) 1789-1797; Borgstrom et al., Cancer Res. 56 (1996) 4032-4039; y Melnyk et al., Cancer Res. 56 (1996) 921-924). WO 94/10202, WO 98/45332, WO 2005/00900 y WO 00/35956 se refieren a anticuerpos dirigidos contra el VEGF. El anticuerpo monoclonal humanizado bevacizumab (comercializado con el nombre comercial de Avastin®) es un anticuerpo anti-VEGF utilizado para el tratamiento de tumores y es el único fármaco antiangiogénico aprobado para el tratamiento del cáncer (WO 98/45331).

El HER2 es un miembro de la familia de los receptores del factor de crecimiento epidérmico humano y posee actividad proteína quinasa en su dominio citoplasmático. El HER2 se encuentra sobreexpresado en las células tumorales y se correlaciona con un pronóstico y una supervivencia desfavorables. Por tanto, el HER2 es un objetivo importante del tratamiento del cáncer de mama. Los anticuerpos dirigidos contra el HER2 se conocen gracias a Takai N. et al., Cancer

104 (2005) 2701-2708; Yeon, C. H., et al., Invest New Drugs. 23 (2005) 391-409; Wong, W. M., et al, Cancer Pract. 7 (1999) 48-50; Albanell, J., et al., Drugs Today (Barc). 35 (1999) 931-46.

5 El Trastuzumab (comercializado con el nombre comercial de Herceptin®) es un anticuerpo monoclonal anti-HER2 humanizado recombinante utilizado para el tratamiento del cáncer de mama metastásico en el que existe una sobreexpresión de HER2/amplificación génica de HER2. Los estudios preclí-
10 nicos han demostrado que el anticuerpo tiene actividad antitumoral *in vivo* e *in vitro*. Además, se observó una mejora aditiva o sinérgica de la actividad anti-tumoral del trastuzumab combinada con diversos fármacos antitumorales en modelos de ratón. En los estudios clínicos, se observó una
15 prolongación de la supervivencia en los pacientes con cáncer de mama metastásico en los que existía sobreexpresión del HER2.

La WO 2005/012531 describe anticuerpos que pueden combinarse con anticuerpos anti-ErbB (p. ej. Herceptin®, también conocido como trastuzumab) y/o un anticuerpo anti-VEGF
20 (p. ej. Avastin®, también conocido como bevacizumab) en el tratamiento del cáncer colorrectal, cáncer de mama metastásico y cáncer de riñón. Según WO 2005/063816, los anticuerpos anti-VEGF pueden combinarse con anticuerpos anti-ErbB
25 en un tratamiento del cáncer de mama metastásico. Según WO 98/45331, la efectividad de un anticuerpo anti-VEGF en la prevención o el tratamiento de la enfermedad se puede mejorar mediante la administración del anticuerpo en serie o

25

combinado con otro fármaco que sea efectivo para tales propósitos, como un anticuerpo capaz de unirse al receptor HER2. WO 2005/00090 y WO 2003/077841 también describen la combinación de anticuerpos anti-VEGF con anticuerpos anti-ErbB para el tratamiento de tumores. Pegram, M.D., et al, 5
Seminars in Oncology 29 (2002) 29-37, está relacionada con la combinación de anticuerpos anti-ErbB2 con anticuerpos anti-VEGF en el tratamiento del cáncer de mama.

Los oncólogos médicos están de acuerdo en que el fracaso del tratamiento para el cáncer no está necesariamente 10
causado por el crecimiento del tumor primario, que generalmente se soluciona mediante la cirugía, sino por la difusión metastásica hacia diferentes órganos. La regresión de los tumores primarios mediante la acción de diversos fármacos citotóxicos no siempre es indicativa de actividad me- 15
tastásica per se. Por el contrario, se ha observado un aumento de la metástasis como respuesta a algunos fármacos antineoplásicos (Geldof et al., Anticancer Res 8 (1988) 1335-40, Murphy, J., Clin. Oncol. 11 (1993) 199-201, y De 20
Larco et al., Cancer Res. 61 (2001) 2857-61). Existe, claramente, la necesidad de desarrollar tratamientos que se dirijan no sólo al tumor primario, sino que también supriman la metástasis. Estas actividades antimetastásicas pueden, por ejemplo, ser evaluadas mediante el método de 25
Schneider, T., et al., Clin. Exp. Metas. 19 (2002) 571-582.

Resumen de la Invención

La invención comprende la utilización de un anticuerpo anti-VEGF para la elaboración de un medicamento destinado

al tratamiento de un paciente que sufre una recaída de cáncer HER2 positivo con un anticuerpo anti-VEGF, durante o después del tratamiento con un anticuerpo anti-HER2.

5 Una realización adicional consiste en el uso de un anticuerpo anti-VEGF para la elaboración de un medicamento para prevenir o reducir la metástasis en un paciente que sufre una recaída de cáncer HER2 positivo con un anticuerpo anti-VEGF, durante o después del tratamiento con un anticuerpo anti-HER2.

10 La invención comprende adicionalmente un anticuerpo anti VEGF para el tratamiento de un paciente que sufre una recaída de cáncer HER2 positivo, durante o después del tratamiento con un anticuerpo anti-HER2.

15 Una realización adicional consiste en un anticuerpo anti-VEGF para prevenir o reducir la metástasis en un paciente que sufre una recaída de cáncer HER2 positivo, durante o después del tratamiento con un anticuerpo anti-HER2.

20 Preferiblemente, dicho tratamiento con un anticuerpo anti-HER2 es una monoterapia de primera elección con dicho anticuerpo anti-HER2.

Preferiblemente, dicho anticuerpo anti-VEGF se une al mismo epítipo que el bevacizumab.

25 Preferiblemente, dicho anticuerpo anti-VEGF es el bevacizumab.

Preferiblemente, dicho anticuerpo anti-HER2 es el trastuzumab.

En un modo de realización preferido, la invención in-

cluye la coadministración al paciente de dicho anticuerpo anti-VEGF y dicho anticuerpo anti-HER2.

La presente invención proporciona, adicionalmente, un artículo de elaboración que consta de un recipiente, una
5 composición dentro del recipiente que incluye un anticuerpo anti-VEGF y un prospecto que instruye al usuario de la composición sobre el modo de administrar dicho anticuerpo anti-VEGF a un paciente que sufre de una recaída de cáncer HER2 positivo, durante o después del tratamiento con un an-
10 ticuerpo anti-HER2.

Descripción detallada de la invención

El término «VEGF», según la invención, se refiere al factor de crecimiento celular endotelial vascular (Swiss-Prot Núm. P 15692), formas de corte y empalme alternativas
15 (véase p. ej. Leung et al., Science, 246 (1989) 1306-1309, y Houck et al., Mol. Endocrin., 5 (1991) 1806-14) y fragmentos activos, preferiblemente fragmentos del extremo N-terminal del mismo.

El término «anticuerpo anti-VEGF», según la invención,
20 es un anticuerpo que se une específicamente al VEGF y muestra una actividad antiangiogénica. El anticuerpo anti-VEGF humanizado o la variante de anticuerpo anti-VEGF preferidos, se unen aquí al VEGF humano con un valor de Kd de no más de aproximadamente 1×10^{-8} M y, en especial, no más de
25 aproximadamente 5×10^{-9} M. El anticuerpo anti-VEGF de elección es un anticuerpo monoclonal que se une al mismo epítipo que el anticuerpo monoclonal anti-VEGF humanizado recombinante (bevacizumab), generado según Presta et al., Cancer Res. 57

(1997) 4593-4599. Un anticuerpo destacado es el bevacizumab. Los anticuerpos anti-VEGF y los métodos de su elaboración están descritos, p. ej., en las patentes estadounidenses US 6 054 297, US 2003/0190317, US 6 632 926, 5 US 6 884 879 y US 2005/0112126.

El bevacizumab consta de regiones armazón de la IgG1 humana que han experimentado una mutación y regiones determinantes de la complementariedad que se unen al antígeno procedentes de un anticuerpo monoclonal murino anti-VEGF 10 que bloquea la unión del VEGF humano a sus receptores. Aproximadamente el 93 % de la secuencia de aminoácidos del bevacizumab, incluyedo la mayoría de las regiones armazón, derivan de la IgG1 humana, y aproximadamente el 7 % de la secuencia deriva del anticuerpo A4.6.1 murino. El bevacizumab 15 tiene una masa molecular de aproximadamente 149000 daltons y está glucosilado. El bevacizumab y su método de elaboración se describen en la patente europea EP 1325932.

El término «HER2», según la invención, se refiere al receptor del factor de crecimiento de 185 kDa, también denominado neu y c-erbB-2 (Slamon et al., Science 235 (1987) 20 177-182; Swiss-Prot P04626), cuya función está relacionada con la transformación neoplásica en las células del cáncer de mama humano. La sobreexpresión de esta proteína se ha identificado en el 20-30 % de los pacientes con cáncer de 25 mama, donde se correlaciona con la enfermedad localmente avanzada, el aumento de la probabilidad de recurrencia del tumor y una supervivencia reducida. Del 30 al 40 % de los pacientes con cáncer gástrico, endometrial, de la glándula

salival, de pulmón no microcítico, de páncreas, de ovarios, peritoneal, de próstata o colorrectal, pueden presentar una sobreexpresión de esta proteína.

5 El término «anticuerpo anti-HER2», según la invención, es un anticuerpo que se une específicamente al mismo epítipo de HER2 que el anticuerpo murino anti-HER2 4D5, descrito en Hudziak et al., Mol. Cell. BioL 9 (1989) 1165-1172. Los anticuerpos anti-HER2 que se unen al «epítipo 4D5 de HER2», incluido el mismo anticuerpo 4D5 anti HER2, y los métodos
10 para su elaboración están descritos, p. ej., en las patentes US 6 054 297, WO 89/06692, US 6 399 063, US 6 165 464, US 6 054 297, US 5 772 997, WO 2003/087131, WO 01/00245, WO 01/00238, WO 00/69460, WO 99/31140 y WO 98/17797. En una realización preferida de la invención, el anticuerpo anti-
15 HER2 es el trastuzumab, un anticuerpo monoclonal anti-HER2 humanizado recombinante (una versión humanizada del anticuerpo murino 4D5 anti-HER2, denominado rhuMAb HER2 o trastuzumab) que ha estado clínicamente activo en pacientes con cáncer de mama metastásico con sobreexpresión de HER2 que
20 han recibido tratamiento antineoplásico extensivo previo. (Baselga et al, J Clin. Oncol. 14 (1996) 737-744. El trastuzumab y su método de elaboración se describen en la patente europea EP 590058.

25 El «epítipo 4D5» es la región del dominio extracelular de ErbB2 a la que se une el anticuerpo 4D5 (ATCC CRL 10463). Este epítipo está muy cercano a la región transmembranosa de ErbB2. Para buscar los anticuerpos que se unen al epítipo 4D5, se puede llevar a cabo un ensayo convencio-

nal de bloqueo cruzado como el que se describe en Antibodies, A Laboratory Manual, Cold Spring Harbor Laboratory, Ed. Harlow and David Lane (1988). De un modo alternativo, el mapeo de epítomos se puede realizar para valorar si el anticuerpo se une al epítomo 4D5 del ErbB2.

El término «epítomo», tal y como se usa en esta solicitud, indica un determinante proteico que puede unirse específicamente a un anticuerpo. Los epítomos normalmente constan de agrupaciones de moléculas superficiales químicamente activas, como los aminoácidos o las cadenas laterales glucídicas, y normalmente tienen características estructurales tridimensionales específicas, así como también características de carga específicas. Los epítomos conformacionales y no conformacionales se distinguen en que la unión del primero, pero no del segundo, se pierde en presencia de solventes desnaturalizantes. Dependiendo del tamaño del antígeno al que pertenezca el epítomo, más de un epítomo por antígeno puede estar disponible resultando asimismo en la posibilidad de más de un sitio de unión a anticuerpo (=epítomo) por antígeno.

Los anticuerpos se pueden generar contra polipéptidos de, por ejemplo, humanos, ratones o ratas. Los anticuerpos, ya sean policlonales o monoclonales, que reconocen el antígeno diana de forma específica están comprendidos por la invención. Tales anticuerpos se cultivan utilizando técnicas inmunológicas estándar conocidas por una persona calificada en este campo. Los anticuerpos pueden ser policlonales o monoclonales o pueden ser producidos recombinante-

mente, como en el caso de un anticuerpo humanizado. La determinación de si un anticuerpo no se está uniendo al mismo epítopo al que se une un anticuerpo terapéutico conocido, se puede determinar fácilmente mediante un sistema de análisis competitivo.

La posible superposición de epítopos de dos anticuerpos que se unen al mismo antígeno diana se puede detectar con la ayuda de un sistema de análisis competitivo. Con este propósito, por ejemplo con la ayuda de un inmunoensayo enzimático, se puede comprobar el grado de competición entre el nuevo anticuerpo y el anticuerpo conocido para unirse a un antígeno diana inmovilizado. Para ello, un antígeno diana inmovilizado adecuadamente se incuba con el anticuerpo conocido marcado y un exceso del anticuerpo en cuestión. Mediante la detección del marcaje unido se puede averiguar fácilmente el grado en que el anticuerpo en cuestión puede desplazar al antígeno conocido de la zona de unión (=epítopo). Si se produce un desplazamiento de más del 10%, preferiblemente de más del 20 %, a la misma concentración o a concentraciones mayores, preferiblemente en el caso de un exceso del anticuerpo en cuestión de 10^5 veces, referidos al anticuerpo conocido, entonces existe un solapamiento de epítopos. Esto indica que el anticuerpo en cuestión se une al mismo epítopo que el anticuerpo conocido.

El término «antígeno diana» se relaciona con una biomolécula que está unida mediante su anticuerpo terapéutico correspondiente. Por poner un ejemplo, el antígeno diana de un anticuerpo terapéutico dirigido contra HER2 (= ErbB2 o

p 185 ^{neu}), como el Herceptin® o el Omnitarg®, es el HER2; el de un anticuerpo terapéutico para el EGFr, como el Erbitux®, es EGFr; el de un anticuerpo terapéutico para el VEGF, como Avastin®, es VEGF. El antígeno diana puede ser
5 un antígeno diana soluble, por ejemplo secretado o expulsado, o un antígeno diana unido a la membrana (celular).

Los inmunoensayos son bien conocidos por los expertos. Los métodos para llevar a cabo dichos ensayos, así como también las aplicaciones prácticas y los procedimientos, se
10 resumen en los libros de texto relacionados con este tema. Algunos de estos libros son: Tijssen, P., Preparation of enzyme-antibody or other enzyme-macromolecule conjugates, En: Practice and theory of enzyme immunoassays, Burdon, R.H. yv. Knippenberg, P.H. (eds.), Elsevier, Amsterdam
15 (1990), pp. 221-278; y varios volúmenes de Colowick, S.P. y Caplan, N.O. (eds.), Methods in Enzymology, Academic Press, relacionados con los métodos de detección inmunológicos, especialmente los volúmenes 70, 73, 74, 84, 92 y 121.

El término «sobreexpresión» del receptor HER2 pretende
20 indicar un nivel anómalo de expresión del receptor HER2 en una célula tumoral dentro de un tejido u órgano específico del paciente relativo al nivel de expresión en una célula normal de este tejido u órgano. Los pacientes que tienen un cáncer caracterizado por una sobreexpresión del receptor
25 HER2 se pueden determinar mediante ensayos estándar conocidos en este campo. La sobreexpresión se mide preferiblemente en células fijadas de secciones de tejido congeladas o incluidas en parafina utilizando la detección inmunohisto-

química (IHQ). Cuando se acopla con la tinción histológica, la localización de la proteína diana se puede determinar y se puede medir la extensión de su expresión dentro de un tumor, tanto cualitativa como semicuantitativamente. Tales
5 ensayos de detección IHQ se conocen en la materia y son el *Clinical Trial Assay* (CTA), el ensayo comercial LabCorp 4D5 y el ensayo comercial DAKO HercepTest® (DAKO, Carpinteria, Calif.). Este último ensayo utiliza un rango específico de tinción celular de 0 a 3+ (0 es la expresión normal, 3+ in-
10 dica la expresión positiva más fuerte) para identificar cánceres que tienen una sobreexpresión de la proteína HER2 (véase la información de prescripción completa de Herceptin® (trastuzumab); septiembre de 1998; Genentech, Inc., San Francisco, Calif.). Así, los pacientes con cáncer ca-
15 racterizado por una sobreexpresión de la proteína HER2 en el rango de 1+, 2+ o 3+, preferiblemente 2+ o 3+ y más preferiblemente 3+, se podrán beneficiar de los métodos de tratamiento de la presente invención.

El término «cáncer HER2 positivo» se refiere a una en-
20 fermedad cancerosa como el cáncer de mama, el cáncer gástrico, el endometrial, el de glándula salival, el de pulmón no microcítico, el pancreático, el de ovarios, el peritoneal, el de próstata o el colorrectal, que se caracterizan por una sobreexpresión de la proteína HER2.

25 El cáncer HER2 positivo puede ser, por ejemplo, cáncer de pulmón, cáncer de pulmón no microcítico (CPNM), cáncer de pulmón bronquioalveolar, cáncer óseo, cáncer de páncreas, cáncer de piel, cáncer de cabeza o cuello, melanoma

cutáneo o intraocular, cáncer uterino, cáncer de ovarios, cáncer rectal, cáncer de la región anal, cáncer de estómago, cáncer gástrico, cáncer de colon, cáncer de mama, cáncer uterino, carcinoma de las trompas de Falopio, carcinoma
5 del endometrio, carcinoma del cérvix, carcinoma de la vagina, carcinoma de la vulva, enfermedad de Hodgkin, cáncer de esófago, cáncer del intestino delgado, cáncer del sistema endocrino, cáncer de la glándula tiroidea, cáncer de la glándula paratiroidea, cáncer de la glándula adrenal, sarcoma de tejidos blandos, cáncer de uretra, cáncer de pene,
10 cáncer de próstata, cáncer de vejiga, cáncer de riñón o uretra, carcinoma de células renales, carcinoma de pelvis renal, mesotelioma, cáncer hepatocelular, cáncer biliar, leucemia crónica o aguda, linfomas linfocíticos, neoplasias
15 del sistema nervioso central (SNC), tumores de la columna vertebral, glioma del tronco encefálico, glioblastoma multiforme, astrocitomas, schwannomas, ependimomas, meduloblastomas, meningiomas, carcinoma de células escamosas o adenomas pituitarios, incluidas versiones refractarias de alguno
20 de los cánceres mencionados anteriormente o una combinación de uno o varios de estos. El trastorno o lesión precancerosa incluye, por ejemplo, el grupo que consiste en leucopatías orales, queratosis actínica (queratosis solar), pólipos precancerosos del colon o el recto, displasia epitelial
25 gástrica, displasia adenomatosa, síndrome del cáncer de colon no poliposo hereditario (HNPCC), el esófago de Barrett, la displasia de la vejiga y trastornos cervicales precancerosos. En una realización preferida, el cáncer es una re-

caída de cáncer de mama HER2 positivo, que se trata preferiblemente durante o después de una monoterapia de primera elección con un anticuerpo anti-HER2, donde dicho anticuerpo anti-HER2 es preferiblemente trastuzumab.

5 El término «cáncer de mama» se refiere a un crecimiento incontrolado de células anómalas de la mama. Incluye el carcinoma ductal in situ, el carcinoma lobular invasivo, el carcinoma medular, la enfermedad de Paget del pezón y el cáncer de mama metastásico.

10 El término «recaída del cáncer» se refiere al crecimiento incontrolado de células anómalas en pacientes con tumores que inicialmente respondían al tratamiento previo, pero en los que la respuesta terapéutica no se mantuvo. El término «recaída del cáncer HER2 positivo» se refiere al
15 crecimiento incontrolado de células anómalas, caracterizado por la sobreexpresión de la proteína HER2 en pacientes con tumores que inicialmente respondían al tratamiento previo con un anticuerpo anti-HER2, preferiblemente trastuzumab, pero en los que la respuesta terapéutica no se mantuvo du-
20 rante el tratamiento con dicho anticuerpo anti-HER2. Los pacientes que inicialmente respondieron al tratamiento previo con un anticuerpo anti-HER2, preferiblemente trastuzumab, pero en los que la respuesta terapéutica no se mantuvo son denominados «pacientes en recidiva».

25 La respuesta terapéutica (RE) se establece basada en el criterio médico de un médico profesional establecido mediante los resultados de datos clínicos y de laboratorio que generalmente se conocen en la materia para valorar el

tratamiento del paciente. Dichos datos se deben obtener, a modo de ejemplo, de la exploración clínica, de técnicas de citología e histología, endoscopia y laparoscopia, ultrasonido, TC y RMN, radiografías torácicas y mamografías, y midiendo la concentración de los marcadores tumorales, como CEA, Cyfra, CA15-3, interleucina 8 y HER2 soluble. Los criterios RECIST pueden utilizarse para determinar la respuesta tumoral (RE) (Therasse et al., J. Nat. Cancer Institute. 92 (2000) 205-216).

Según estos criterios RECIST la respuesta tumoral en los tumores sólidos (Therasse, et al. J. Nat. Cancer Institute. 92 (2000) 205-216) se categoriza, en función de la progresión o regresión del volumen tumoral, (por ejemplo, medidos a través de TC) en cuatro niveles: respuesta completa (RC) o respuesta parcial (RP), enfermedad estable (EE) y enfermedad progresiva (EP) (véase la Tabla 1). Además, la Organización Europea para la Investigación y el Tratamiento del Cáncer (EORTC, siglas en inglés) propuso una categorización de cuatro niveles en función del metabolismo de los tumores medido a través de tomografía de emisión de positrones con 2-[¹⁸F]-Fluoro-2-desoxiglucosa (FDG-PET) (Young H., et al., Eur J Canc 35 (1999) 1773-1782 y Kellof, G. J. , et al., Clin Canc Res 11 (2005) 2785-2808): respuesta metabólica completa (RMC) o respuesta metabólica parcial (RMP), enfermedad metabólica estable (EME) y enfermedad metabólica progresiva (EMP) (véase la Tabla 2).

Tabla 1. Criterios TC (acc. a RECIST)		Tabla 2. Criterios FDG-PET propuestos (acc. a EORTC, véase Young H., et al., Eur J Canc 35 (1999) 1773-1782)	
Medición por TC: Cambios en las sumas de los diá- metros mayores	RECIST	Medición por PET	Criterios FDG-PET propues- tos
Desaparición; confirmada a las 4 semanas (des- pués del inicio del tratamiento)	RC	Resolución completa de la incorporación de 2-[¹⁸ F]- Fluoro-2-desoxiglucosa (FDG) en el tumor	RMC
disminución del 30 %; confirmado a las 4 semanas	RP	Reducción de un mínimo del 15-25 % del valor de capta- ción estándar (SUV, stan- dardized uptake value) des- pués de un ciclo de trata- miento y >25 % después de más de un ciclo de trata- miento	RMP
No cumple ni los criterios RP ni los EP	EE	Aumento del valor de capta- ción estándar (SUV) <25 % o disminución del SUV del <15%. No hay aumento visi- ble del nivel de captación de FDG del tumor (>20 % de la mayor dimensión)	EME
aumento del 20%,	EP	Aumento del SUV >25 %. Au-	EMP

no existen registros de RC, RP, EE antes del aumento de la enfermedad		mento visible de la captación de FDG del tumor (>20 % de la dimensión mayor). Aparición de nueva captación de FDG en lesiones metastásicas.	
---	--	--	--

De este modo, la «Repuesta (RE)» y la «No-Respuesta (NR)», según esta invención, están preferiblemente basadas en datos adquiridos mediante la combinación de tomografía computerizada (TC) y tomografía de emisión de positrones con 2-[18F]-Fluoro-2-desoxiglucosa (FDG-PET) (Kellof, G. J., et al, Clin Canc Res 11 (2005) 2785- 2808 y Young H., et al., Eur J Canc 35 (1999) 1773-82), utilizando ambos criterios RECIST y FDG-PET, descritos anteriormente. Por consiguiente, Respuesta (RE) y No-Respuesta (NR) según esta invención se determinan del siguiente modo:

Respuesta (RE): RC o RP se establece mediante los criterios TC-RECIST (Tabla 1) y al mismo tiempo, RMC o RMP se establecen mediante FDG-PET (Tabla 2). Por lo tanto, la Respuesta (RE) indica uno de los siguientes cuatro casos de medidas TC y PET combinadas: RC y RMC, RP Y RMP, RC y RMP y RP y RMC.

No-Respuesta (NR): EE o EP se establece mediante criterios TC-RECIST (Tabla 1) y al mismo tiempo, RMC o RMP se establecen mediante FDG-PET (Tabla 2). Por lo tanto, los siguientes cuatro casos de medidas TC y PET combinadas indican No-Respuesta (NR): EE y EME, EE y EMP, EP y EME, y EP

y EMP.

Generalmente, la respuesta se determina alrededor de las 3-8 semanas, preferiblemente sobre la 6ª semana, después del inicio del tratamiento. Esta determinación de la respuesta se repite, generalmente, a intervalos de 4 a 8 semanas, preferiblemente de 6 a 8 semanas. Cuando en la primera determinación se identificaba una respuesta (RE) significativa, entonces puede determinarse una recaída (que indica una NO-Respuesta (NR) después de la primera determinación) con antelación a la segunda determinación de la respuesta. El tratamiento con el anticuerpo anti-VEGF se inicia lo más pronto posible después de la determinación de la recaída del cáncer HER2 positivo. Preferiblemente, el tratamiento con el anticuerpo anti-VEGF de un paciente que sufre una recaída de cáncer HER2-positivo se inicia lo más pronto posible, después de 12 semanas, más preferiblemente después de 15 semanas y, aún más preferiblemente, después de 18 semanas, desde el momento en el que se inició el tratamiento con dicho anticuerpo anti-HER2. En una realización preferida, el cáncer a tratar es el cáncer HER2 positivo, preferiblemente la recaída de cáncer de mama HER 2 positivo.

El término «paciente que sufre una recaída de cáncer HER2-positivo» se refiere a un paciente en el que la Respuesta (RE) se establece después de la primera determinación de respuesta y en el que se establece una No-Respuesta en una segunda o posterior determinación de la respuesta.

Tal y como se ha usado en este documento, el término

«paciente» preferiblemente se refiere a un ser humano que necesita tratamiento para tratar el cáncer o una enfermedad o lesión precancerosos. Sin embargo, el término «paciente» también se puede referir a animales no humanos, preferiblemente mamíferos como perros, gatos, caballos, vacas, cerdos, ovejas y primates no humanos, entre otros, que necesitan tratamiento.

El término «grupo» se refiere a un grupo de pacientes, así como también a un subgrupo de pacientes.

10 La invención abarca el uso de un anticuerpo anti-VEGF para la elaboración de un medicamento para tratar a un paciente que sufre una recaída de cáncer HER2-positivo, durante o después del tratamiento con un anticuerpo anti-HER2.

15 La invención abarca adicionalmente un anticuerpo anti-VEGF para tratar a un paciente que sufre una recaída de cáncer HER2-positivo, durante o después del tratamiento con un anticuerpo anti-HER2. El anticuerpo anti-VEGF es preferiblemente bevacizumab que es administrado preferiblemente después de una monoterapia de primera elección con trastuzumab.

20 En una realización preferida, la invención comprende el uso de un anticuerpo anti-VEGF para la elaboración de un medicamento para tratar a un paciente que sufre una recaída de cáncer HER2-positivo durante el tratamiento con un anticuerpo anti-HER2. Esto se refiere al uso de un anticuerpo anti-VEGF para la elaboración de un medicamento para tratar a un paciente que sufre una recaída de cáncer HER2-positivo

que comprende la coadministración de dicho anticuerpo anti-VEGF y dicho anticuerpo anti-HER2 para el paciente, después de la recaída del cáncer HER2 positivo.

5 Por lo tanto, dicho medicamento se administrará, preferiblemente al paciente durante el tratamiento con dicho anticuerpo anti-HER2. En una realización preferida, la invención comprende el uso de un anticuerpo anti-VEGF para la elaboración de un medicamento para tratar a un paciente que sufre una recaída de cáncer HER2-positivo durante una monoterapia de primera elección con un anticuerpo anti-HER2.
10 Por lo tanto, dicho medicamento se administrará preferiblemente al paciente durante una monoterapia de primera elección con dicho anticuerpo anti-HER2.

En una realización preferida, la invención comprende
15 el uso de un anticuerpo anti-VEGF para la elaboración de un medicamento para tratar a un paciente que sufre una recaída de cáncer HER2-positivo después del tratamiento con un anticuerpo anti-HER2. Esto se refiere a la utilización de un anticuerpo anti-VEGF para la elaboración de un medicamento
20 para tratar a un paciente que sufre una recaída de cáncer HER2-positivo que comprende la administración al paciente después de la recaída de cáncer HER2-positivo de dicho anticuerpo anti-VEGF solo.

Por lo tanto, dicho medicamento se administrará, preferiblemente al paciente después del tratamiento con dicho
25 anticuerpo anti-HER2. En una realización preferida, la invención comprende la utilización de un anticuerpo anti-VEGF para la elaboración de un medicamento para tratar a un pa-

ciente que sufre una recaída de cáncer HER2-positivo, después de una monoterapia de primera elección con un anticuerpo anti-HER2. Así, dicho medicamento se administrará, preferiblemente al paciente después de una monoterapia de primera elección con dicho anticuerpo anti-HER2.

Dicho anticuerpo anti-VEGF se une, preferiblemente, al mismo epítipo que el bevacizumab.

Dicho anticuerpo anti-VEGF es, preferiblemente, el bevacizumab.

Dicho anticuerpo anti-HER2 es, preferiblemente, el trastuzumab.

El término «terapia de primera elección», tal y como se usa en este documento, se refiere al primer tipo de tratamiento con fármacos administrado para el tratamiento del cáncer o la metástasis. Puede tratarse de una quimioterapia o inmunoterapia adyuvante o neoadyuvante ofrecida inicialmente después del diagnóstico o la cirugía. El término «quimioterapia o inmunoterapia adyuvante», tal y como se usa en este documento, se refiere a un tratamiento después de la cirugía con la intención de prevenir la recidiva del cáncer; el término «quimioterapia o inmunoterapia neoadyuvante», tal y como se usa en este documento, se refiere a un tratamiento administrado previamente a la cirugía con la intención de disminuir el tamaño del tumor. El término «quimioterapia», tal y como se usa en este documento, se refiere a la quimioterapia del cáncer, que es el uso de sustancias químicas o bioquímicas, como fármacos citotóxicos tales como el 5-fluorouracilo o tratamientos dirigidos

con anticuerpos monoclonales como el trastuzumab o con inhibidores de la quinasa como el erlotinib, para tratar el cáncer.

5 El término «monoterapia de primera elección», tal y como se usa en este documento, se refiere al tratamiento de primera elección como se ha definido anteriormente con una sola sustancia química o bioquímica (en contraste con el término «tratamiento de combinación de primera elección», que se refiere al tratamiento de primera elección con dos o
10 más sustancias químicas o bioquímicas).

En una realización preferida, la invención comprende la coadministración al paciente de dicho anticuerpo anti-VEGF y dicho anticuerpo anti-HER2.

15 El término «método de elaboración de un medicamento» se relaciona con la elaboración de un medicamento para su utilización en la indicación tal y como se especifica en este documento, y en particular para su utilización en el tratamiento de tumores, metástasis de tumores o el cáncer en general.

20 La invención comprende, además, un método para tratar a un paciente que sufre una recaída de cáncer HER2-positivo, durante o después del tratamiento con un anticuerpo anti-HER2, que comprende la administración al paciente de una cantidad terapéuticamente efectiva de un anticuerpo anti-VEGF.
25

En una realización preferida, la invención comprende un método para tratar a un paciente que sufre una recaída de cáncer HER2-positivo durante el tratamiento con un anti-

cuerpo anti-HER2 que comprende la coadministración al paciente de una cantidad terapéuticamente efectiva de un anticuerpo anti-VEGF y dicho anticuerpo anti-HER2, después de la recaída del cáncer HER2 positivo.

5 En una realización preferida, la invención comprende un método para tratar a un paciente que sufre una recaída de cáncer HER2-positivo después del tratamiento con un anticuerpo anti-HER2 que comprende la administración al paciente de una cantidad terapéuticamente efectiva de un anticuerpo anti-VEGF solo, después de la recaída de cáncer
10 HER2-positivo.

 El término «tratar», tal y como se usa en este documento, a menos que se indique lo contrario, indica reducir, aliviar e inhibir la progresión del crecimiento de tumores, metástasis de tumores u otras células cancerígenas o neoplásicas en un paciente, o prevenirlo, ya sea parcialmente
15 o completamente . El término «tratamiento», tal y como se usa en este documento, a menos que se indique de otro modo, se refiere al acto de tratar.

20 La frase «un método para tratar» o su equivalente, cuando se aplica a, por ejemplo, el cáncer, se refiere a un procedimiento o estrategia a seguir diseñado para reducir o eliminar el número de células cancerígenas en un paciente o para aliviar los síntomas de un cáncer. «Un método para
25 tratar» cáncer o algún otro trastorno proliferativo no indica necesariamente que las células cancerosas o algún otro trastorno vayan a ser realmente eliminados, que el número de células o el trastorno vayan a ser reducidos o que los

síntomas de un cáncer o algún otro trastorno vayan a ser realmente aliviados. Frecuentemente, un método para tratar el cáncer se llevaría a cabo incluso con una escasa probabilidad de éxito, pero sólo cuando dados los antecedentes y la esperanza de vida estimada de un paciente, se estima un curso de acción beneficioso en su conjunto.

Es evidente que los anticuerpos se administran al paciente en una cantidad terapéuticamente efectiva, que es la cantidad del compuesto, o combinación en cuestión, que obtiene la respuesta biológica o médica de un tejido, sistema, animal o ser humano que buscan los investigadores, los veterinarios, los médicos y otros profesionales de la medicina.

La cantidad a administrar de anticuerpos anti-VEGF o de anticuerpos anti-VEGF y anti-HER2 y la pauta temporal de administración, dependerán del tipo (especie, género, edad, peso, etc.) y estado del paciente al que se trata, y de la gravedad de la enfermedad o trastorno que se trata. Generalmente, se utilizan dosis típicas de anticuerpos anti-VEGF y anti-HER2 como el bevacizumab y el trastuzumab. Por ejemplo, las dosis de administración de anticuerpos según la invención pueden ser, aproximadamente de 1 μ g /kg a 50 mg/kg (por ejemplo, 0,1-20 mg/kg) de anticuerpo a través de una o más administraciones separadas, o mediante infusión continua. Una dosis diaria típica puede oscilar entre aproximadamente 1 μ g /kg, a aproximadamente 100 mg/kg. En un modo preferido, los anticuerpos se administran cada dos o tres semanas, a una dosis que varía entre aproximadamente

1 mg/kg, hasta aproximadamente 15 mg/kg. Una dosis preferida de trastuzumab es una dosis de carga de 4 mg/kg administrada como una infusión continua e infusiones posteriores de 3 semanas de 2 mg/kg a 6 mg/kg, preferiblemente 2 mg/kg, 5 administradas como infusión continua hasta que se detecte una progresión de la enfermedad. Una dosis preferida de bevacizumab es de 5 mg/kg a 15 mg/kg, preferiblemente de 5 mg/kg a 10 mg/kg y mejor de 5 mg/kg, una vez cada 14 días como infusión i.v.

10 El término «durante el tratamiento con un anticuerpo anti-HER2» se refiere a la «coadministración» del anticuerpo anti-VEGF que se administra adicionalmente al anticuerpo anti-HER2. La «coadministración» significa que el anticuerpo anti-VEGF se administra adicionalmente al anticuerpo anti-HER2, ya sea simultáneamente o de un modo secuencial. La 15 coadministración puede ser simultánea o secuencial en cualquier orden, mientras que es preferible que exista un período de tiempo en el que ambos (o todos) los agentes activos ejercen sus actividades biológicas simultáneamente. 20 Cuando ambos anticuerpos se administran simultáneamente, la dosis se administra el mismo día en una sola administración, por ejemplo, durante una infusión continua. Cuando ambos anticuerpos se administran secuencialmente, la dosis es administrada el mismo día en dos administraciones separadas, 25 por ejemplo, dos infusiones continuas separadas, o uno de los anticuerpos se administra el día 1 y el segundo anticuerpo se administra del día 2 al día 7, preferiblemente de los días 2 al 4. Los términos «coadministración» o

97

«coadministrar» respecto a las dosis de mantenimiento del anticuerpo anti-VEGF y el anticuerpo anti-HER2, indican que las dosis de mantenimiento pueden ser administradas de forma simultánea, por ejemplo, durante una infusión continua, si el ciclo de tratamiento es adecuado para ambos anticuerpos. O si las dosis de mantenimiento se administran secuencialmente, ya sea en uno o varios días, por ejemplo, la dosis de mantenimiento del anticuerpo anti-HER2 se administra cada 3 semanas y la dosis de mantenimiento del anticuerpo anti-VEGF se administra cada 2 semanas. También pueden utilizarse otros ciclos de tratamiento, generalmente de 1 a 4 semanas, preferiblemente de 2 a 3 semanas, para ambos anticuerpos.

El término «después del tratamiento con un anticuerpo anti-HER2» se refiere a la administración del anticuerpo anti-VEGF que se administra después de interrumpir el tratamiento con el anticuerpo anti-HER2.

En una realización preferida, el medicamento es útil para reducir la metástasis en tales pacientes, aumentar la duración de la supervivencia de tales pacientes, aumentar la supervivencia libre de progresión de tales pacientes y aumentar la duración de la respuesta, resultando en una mejora estadística y clínicamente significativa del paciente tratado, medida según la duración de la supervivencia, la supervivencia libre de progresión, la tasa de respuesta o la duración de la respuesta. En una realización preferida, el medicamento es práctico para aumentar la tasa de respuesta en un grupo de pacientes.

En una realización preferida, el medicamento es práctico para reducir la metástasis en un paciente que sufre una recaída de cáncer HER2 positivo durante el tratamiento con un anticuerpo anti-HER2, a través de la coadministración al paciente de dicho anticuerpo anti-VEGF, preferiblemente el bevacizumab y dicho anticuerpo anti-HER2, preferiblemente el trastuzumab.

En una realización preferida, la invención comprende el uso de un anticuerpo anti-VEGF para la elaboración de un medicamento para prevenir o reducir la metástasis en un paciente que sufre una recaída de cáncer HER2 positivo, durante o después del tratamiento con un anticuerpo anti-HER2.

Una realización adicional consiste en un anticuerpo anti-VEGF para prevenir o reducir la metástasis en un paciente que sufre una recaída de cáncer HER2 positivo, durante o después del tratamiento con un anticuerpo anti-HER2. El anticuerpo anti-VEGF es preferiblemente bevacizumab que es administrado preferiblemente después de una monoterapia de primera elección con trastuzumab.

En una realización preferida, la invención comprende la utilización de un anticuerpo anti-VEGF para la elaboración de un medicamento para prevenir o reducir la metástasis en un paciente que sufre una recaída de cáncer HER2 positivo, durante el tratamiento con un anticuerpo anti-HER2.

Por lo tanto, dicho medicamento se administra, preferiblemente, durante el tratamiento con dicho anticuerpo anti-HER2.

En una realización preferida, la invención comprende la utilización de un anticuerpo anti-VEGF para la elaboración de un medicamento para prevenir o reducir la metástasis en un paciente que sufre una recaída de cáncer HER2 positivo, durante una monoterapia de primera elección con un anticuerpo anti-HER2.

Por lo tanto, dicho medicamento se administrará preferiblemente durante una monoterapia de primera elección con dicho anticuerpo anti-HER2.

En una realización preferida, la invención comprende la utilización de un anticuerpo anti-VEGF para la elaboración de un medicamento para prevenir o reducir la metástasis en un paciente que sufre una recaída de cáncer HER2 positivo, después del tratamiento con un anticuerpo anti-HER2.

Por lo tanto, dicho medicamento se administrará, preferiblemente, después del tratamiento con dicho anticuerpo anti-HER2.

En una realización preferida, la invención comprende la utilización de un anticuerpo anti-VEGF para la elaboración de un medicamento para prevenir o reducir la metástasis en un paciente que sufre una recaída de cáncer HER2 positivo, después de una monoterapia de primera elección con un anticuerpo anti-HER2.

Por lo tanto, dicho medicamento se administrará, preferiblemente después de una monoterapia de primera elección con dicho anticuerpo anti-HER2.

El término «metástasis», según la invención, se refie-

re a la transmisión de células cancerosas desde el tumor
primario hasta una o más zonas del cuerpo del paciente. Se
conocen en el ámbito los medios para determinar si un cán-
cer se ha metastatizado y éstos incluyen el escáner óseo,
5 la radiografía torácica, TC, resonancias magnéticas y prue-
bas de marcadores tumorales.

Los términos «medicamento para prevenir la metástasis»
o «medicamento para reducir la metástasis», tal y como se
utilizan en este documento, se refieren a la utilización de
10 un medicamento como fármaco profiláctico contra la metásta-
sis, en un paciente que sufre una recaída de cáncer HER2
positivo, y que actúa inhibiendo o reduciendo una transmi-
sión adicional de las células cancerosas desde el tumor
primario hasta una o más zonas del cuerpo del paciente. Es-
15 to significa que la metástasis del tumor o cáncer metastá-
sico primario se previene, se retarda o se inhibe. Preferi-
blemente se previene o se reduce la metástasis del hígado,
esto significa que la transmisión metastásica de las célu-
las cancerosas desde el tumor primario al hígado se previe-
20 ne o se reduce.

En el contexto de esta invención, se pueden utilizar
otros agentes citotóxicos, quimioterapéuticos o antineoplá-
sicos adicionales, o compuestos que aumentan los efectos de
tales agentes en el tratamiento de combinación del anti-
25 cuerpo anti-VEGF más el anticuerpo anti-HER2 o el trata-
miento de anticuerpo anti-VEGF, tras el fracaso de una te-
rapia anterior, preferiblemente una monoterapia de primera
elección anterior, con un anticuerpo anti-HER2 (es decir en

un paciente que padece una recaída de cáncer HER2 positivo tras el tratamiento con una monoterapia de primera elección con trastuzumab). Preferiblemente el tratamiento de combinación del anticuerpo anti-VEGF más el anticuerpo anti-HER2
5 o en el tratamiento de anticuerpo anti-VEGF se utiliza sin tales agentes citotóxicos, quimioterapéuticos o anticancerígenos adicionales o compuestos que aumentan los efectos de tales agentes.

Tales agentes incluyen, por ejemplo: agentes alquilantes o agentes con una acción alquilante, como la ciclofosfamida (CTX; por ejemplo, cytoxan®), clorambucil (CHL; por ejemplo, leukeran®), cisplatino (CisP; por ejemplo, platí-
10 nol®) busulfán (por ejemplo, myleran®), melfalán, carmustina (BCNU), estreptozotocina, trietilenmelamina (TEM), mitomicina C y similares; anti-metabolitos, como el metotrexato (MTX), etopósido (VP16; por ejemplo, vepesid®), 6-
15 mercaptopurina (6MP), 6-tioguanina (6TG), citarabina (Ara-C), 5-fluorouracil (5-FU), capecitabina (por ejemplo, Xeloda®), dacarbaczina (DTIC) y similares; antibióticos, como
20 la actinomicina D, doxorubicina (DXR; por ejemplo, adriamicin®), daunorubicina (daunomycin), bleomicina, mitramicina y similares; alcaloides, como alcaloides de la vinca como vincristina (VCR), vinblastina y similares; y otros agentes antitumorales, como paclitaxel (por ejemplo, taxol®) y de-
25 rivados de paclitaxel, los agentes citostáticos, glucocorticoides como dexametasona (DEX; por ejemplo, decadron®) y corticosteroides como prednisona, inhibidores enzimáticos de nucleósido como hidroxiurea, enzimas hidrolíticos de

aminoácidos como asparaginasa, leucovorina y otros derivados de ácido fólico y similares, diversos agentes antitumorales. Los siguientes agentes pueden también utilizarse como agentes adicionales: arnifostina (por ejemplo, ethyol®),
5 dactinomicina, mecloretamina (mostaza de nitrógeno), estreptozocina, ciclofosfamida, lomustina (CCNU), doxorubicina lipo (por ejemplo, doxil®), gemcitabina (por ejemplo, gemzar®), daunorubicina lipo (por ejemplo, daunoxome®), procarbazona, mitomicina, docetaxel (por ejemplo, taxotere®),
10 aldesleucina, carboplatino, oxaliplatino, cladribina, camptotecina, CPT 11 (irinotecan), 10-hidroxi 7-etilcamptotecina (SN38), floxuridina, fludarabina, ifosfamida, idarubicina, mesna, interferón beta, interferón alfa, mitoxantrona, topotecán, leuprolida, megestrol, melfalán,
15 mercaptopurina, plicamicina, mitotano, pegaspargasa, pentostatina, pipobromano, plicamicina, tamoxifeno, teniposido, testolactona, tioguanina, tiotepa, mostaza de uracilo, vinorelbina, clorambucilo. Preferiblemente, el tratamiento de combinación del anticuerpo anti-VEGF más el anticuerpo anti-HER2, o el tratamiento de anticuerpo anti-VEGF, se
20 utilizan sin la adición de tales agentes.

En el contexto de esta invención, puede utilizarse un agente antihormonal en el tratamiento de combinación del anticuerpo anti-VEGF más el anticuerpo anti-HER2 o en el
25 tratamiento de anticuerpo anti-VEGF tras un fracaso de un tratamiento previo, preferiblemente una monoterapia previa de primera elección con un anticuerpo anti-HER2 (es decir, en un paciente que padece una recaída de cáncer HER2 posi-

tivo). Tal como se utiliza aquí, el término «agente anti-hormonal» incluye compuestos naturales o sintéticos orgánicos o peptídicos que actúan para regular o inhibir la acción de hormonas sobre el tumor. Los agentes antihormonales incluyen, por ejemplo, antagonistas del receptor esteroideo, anti-estrógenos como tamoxifeno, raloxifeno, 4(5)-imidazoles que inhiben la aromatasa, otros inhibidores de aromatasa, 42-hidroxitamoxifeno, trioxifeno, keoxifeno, LY 117018, onapristona y toremifeno (por ejemplo, Fareston®); anti-andrógenos como flutamida, nilutamida, bicalutamida, leuprolida y goserelina; y sales y ácidos o derivados de cualquiera de los anteriores, farmacéuticamente aceptables; agonistas y/o antagonistas de hormonas glicoprotéicas como hormona estimuladora del folículo (FSH), hormona estimuladora de tiroides (TSH), y hormona luteinizante (LH) y LHRH (hormona liberadora de hormona luteinizante); el agonista de LHRH acetato de goserelina, disponible comercialmente como Zoladex® (AstraZeneca); el antagonista de LHRH D-alaninamida N-acetil-3-(2-naftalenil)-D-alanil-4-cloro-D-fenilalanil-3-(3-piridinil)-D-alanil-L-seril-N6-(3-piridinilcarbonil)-L-lisil-N6-(3-piridinil-carbonil)-D-lisil-L-leucil-N6-(1-metiletil)-L-lisil-L-prolina (por ejemplo, Antide®, Ares-Serono); el antagonista de LHRH acetato de ganirelix; los antiandrógenos esteroideos acetato de ciproterona (CPA) y acetato de megestrol, disponible comercialmente como Megace® (Bristol-Myers Oncology); el antiandrógeno no esteroideo flutamida (2-metil-N-[4, 20-nitro-3-(trifluorometil) fenilpropanamida), disponible co-

mercialmente como Eulexin® (Schering Corp.); el antiandrógeno no esteroideo nilutamida, (5,5-dimetil-3-[4-nitro-3-(trifluorometil-4'-nitrofenil)-4,4-dimetil-imidazolidina-diona); y antagonistas para otros receptores no permisivos, como los antagonistas de RAR (receptor de ácido retinoico), RXR (receptor de retinoide X), TR (receptor tiroideo), VDR (receptor de vitamina-D) y similares. Preferiblemente, la combinación de tratamiento de anticuerpo anti-VEGF más anticuerpo anti-HER2, o el tratamiento de anticuerpo anti-VEGF, se utilizan sin la adición de tales agentes anti-hormonales.

El uso de los agentes citotóxicos y otros agentes antineoplásicos descritos anteriormente en los regímenes quimioterapéuticos está generalmente bien caracterizado en el campo del tratamiento del cáncer, y su utilización en la presente solicitud, está bajo la misma consideración en cuanto al seguimiento de la tolerancia y la eficacia y al control de las vías de administración y las dosis, con algunos ajustes. Por ejemplo, las dosis actuales de los agentes citotóxicos pueden variar dependiendo de las respuestas de las células cultivadas del paciente determinadas utilizando métodos de histocultivo. En general, las dosis se reducirán en comparación con la cantidad utilizada en ausencia de otros agentes adicionales.

Las dosis habituales de un agente citotóxico efectivo pueden estar en los rangos recomendados por el fabricante y, cuando se indique mediante las respuestas *in vitro* o respuestas en modelos animales, puede reducirse en hasta un

orden de magnitud de concentración o cantidad. Así, la dosis actual dependerá del juicio del médico, la enfermedad del paciente y la eficacia del método terapéutico basados en la respuesta *in vitro* de las células malignas del cultivo primario o de la muestra de tejido histocultivado, o las
5 respuestas observadas en los modelos animales adecuados.

En el contexto de esta invención, pueden utilizarse agentes antiproliferativos adicionales en el tratamiento de combinación de anticuerpo anti-VEGF más anticuerpo anti-
10 HER2, o en el tratamiento con anticuerpo anti-VEGF, tras el fracaso de una terapia previa, preferiblemente una monoterapia previa de primera elección, con un anticuerpo anti-HER2, que incluye, por ejemplo: inhibidores de la enzima farnesil proteína transferasa e inhibidores del receptor
15 tirosina quinasa PDGFR, que incluyen los compuestos descritos y reivindicados en las Patentes estadounidenses. Núm. 6 080 769, 6 194 438, 6 258 824, 6 586 447, 6 071 935, 6 495 564, 6 150 377, 6 596 735 y 6 479 513, y la Publicación de Patente Internacional WO 01/40217. Preferiblemente,
20 el tratamiento de combinación de anticuerpo anti-VEGF más anticuerpo anti-HER2, o el tratamiento con anticuerpo anti-VEGF, se utilizan sin tales agentes antiproliferativos adicionales.

En el contexto de esta invención, puede utilizarse una
25 cantidad efectiva de radiación ionizante y/o un radiofármaco además del tratamiento de combinación de anticuerpo anti-VEGF más anticuerpo anti-HER2, o el tratamiento con anticuerpo anti-VEGF, tras el fracaso de una terapia ante-

rior, preferiblemente una monoterapia de primera elección
previa, con un anticuerpo anti-HER2 (es decir, en un pa-
ciente que padece una recaída de cáncer HER2 positiva). La
fuente de radiación puede ser externa o interna al paciente
5 que se va a tratar. Cuando la fuente es externa al pacien-
te, la terapia se conoce como terapia de radiación con haz
externo (EBRT). Cuando la fuente es interna al paciente, el
tratamiento se denomina braquiterapia (BT). Los átomos ra-
dio activos para utilizar en el contexto de esta invención
10 pueden seleccionarse del grupo que incluye, pero no se li-
mita a: radio, cesio-137, iridio-192, americio-241, oro-
198, cobalto-57, cobre-67, tecnecio-99, yodo-123 yodo-131,
e indio-111. Cuando el inhibidor de la quinasa de EGFR de
acuerdo con la invención es un anticuerpo, también es posi-
15 ble marcar el anticuerpo con tales isótopos radioactivos.
Preferiblemente, el tratamiento de combinación de anticuer-
po anti-VEGF más anticuerpo anti-HER2 o el tratamiento con
anticuerpo anti-VEGF se utilizan sin tal radiación ionizan-
te.

20 La radioterapia es un tratamiento estándar para con-
trolar los tumores y/o tumores metastásicos no extirpables
o inoperables. Se ha observado una mejora en los resultados
cuando la radioterapia se combina con quimioterapia. La ra-
dioterapia se basa en el principio de que altas dosis de
25 radiación dirigidas a una área objetivo resultarán en la
muerte de las células reproductivas tanto en los tumores,
como en los tejidos normales. La pauta de administración de
la radiación se define generalmente respecto a la dosis de

radiación absorbida (Gy), el tiempo y el fraccionamiento, y debe ser cuidadosamente definida por el oncólogo. La cantidad de radiación que recibe un paciente dependerá de diversas consideraciones, pero las dos más importantes son la localización del tumor en relación con otras estructuras críticas u órganos del cuerpo y la extensión que ha alcanzado el tumor. Una tanda típica de tratamiento para un paciente que está recibiendo radioterapia será una pauta de tratamiento de 1 a 6 semanas, con una dosis total de entre 10 y 80 Gy, administradas al paciente en una sola fracción diaria de aproximadamente 1.8 a 2.0 Gy, 5 días a la semana. En una realización preferida de esta invención, hay sinergia cuando los tumores en los pacientes humanos se tratan con el tratamiento combinación de la invención y la radiación. Es decir, la inhibición del crecimiento del tumor mediante los fármacos constituidos que comprenden tratamientos de combinación o solos de la invención, aumenta cuando se combinan con radiación, opcionalmente con fármacos quimioterapéuticos o antineoplásicos. Los parámetros de los tratamientos de radiación adyuvantes están, por ejemplo, contenidos en la Publicación Internacional de Patente WO 99/60023.

Los anticuerpos se administran a un paciente según métodos conocidos, por administración intravenosa, como bolos o por infusión continua en un período de tiempo; por vía intramuscular, intraperitoneal, intracerebroespinal, subcutánea, intraauricular, intrasinovial o intratecal. Es preferente la administración de anticuerpos intravenosa o sub-

cutánea.

La presente invención proporciona, adicionalmente, un artículo de elaboración que consta de un recipiente, una composición dentro del recipiente que incluye un anticuerpo anti-VEGF y un prospecto que instruye al usuario de la composición sobre el modo de administrar dicho anticuerpo anti-VEGF a un paciente que sufre de una recaída de cáncer HER2 positivo, durante o después del tratamiento con un anticuerpo anti-HER2.

El término «prospecto» se refiere a las instrucciones habitualmente incluidas en los envases comerciales de productos terapéuticos, que pueden incluir información sobre las indicaciones, la utilización, la dosis, la administración, las contraindicaciones y/o las advertencias en cuanto al uso de tales productos terapéuticos.

En una realización preferida, el artículo de elaboración de los recipientes puede incluir, adicionalmente, un transportador farmacéuticamente aceptable. El artículo de elaboración puede incluir, adicionalmente, un diluyente estéril que preferiblemente se almacenará en un recipiente separado adicional.

Tal y como se usa en este documento, «un transportador farmacéuticamente aceptable », pretende incluir todo el material compatible con la administración farmacéutica, incluyendo solventes, medias de dispersión, los recubrimientos, compuestos antibacterianos y antifúngicos, los retardantes isotónicos y de la absorción y otros materiales y compuestos compatibles con la administración farmacéutica.

Exceptuando los casos en que cualquier medio convencional o fármaco sea incompatible con el compuesto activo, se contempla el uso del mismo en las composiciones de la invención. Los compuestos activos adicionales pueden también incorporarse a las composiciones.

Los siguientes ejemplos y figuras se proporcionan para ayudar a comprender la presente invención, el verdadero alcance al cual se expone en las reivindicaciones anexas. Se entiende que pueden hacerse las modificaciones en los procedimientos expuestos sin que se alejen del ámbito de la invención.

Descripción de las Figuras

Figura 1 La actividad antitumoral de a) tratamiento combinado de trastuzumab y bevacizumab y b) tratamiento de bevacizumab solo sobre el crecimiento tumoral tras el fracaso con el tratamiento con trastuzumab. Los valores medios del volumen del tumor (mm^3) se representa en el eje y; el número de días tras la inyección de las células tumorales se representa sobre el eje x. A) Vehículo (**círculos**), B) trastuzumab a una dosis de carga de 30mg/kg y dosis de mantenimiento de 15mg/kg una vez a la semana (**cuadrados**). En el día 60, los animales del Grupo B se dividieron en otros tres Grupos B' (*cuadrados tras el día 60*), C y D. El tratamiento con trastuzumab sólo se mantuvo solamente para el Grupo B' con dosis de una vez a la semana de 15 mg/kg (dosis de mantenimiento). C) a partir del día 61, la dosis de mantenimiento de trastuzumab de 15mg/kg una vez a la semana en combinación con una dosis de tratamiento adicional de

60

bevacizumab a 5mg/kg dos veces a la semana (**triángulos**) y D) a partir del día 61 bevacizumab a 5mg/kg dos veces a la semana cuando el tratamiento con trastuzumab se interrumpe (**cruces**). Los puntos temporales se indican cuando un ratón (*) o más (***) se sacrificaron en base a los criterios de terminación, mediante uno o más asteriscos (*).

Figura 2 Efecto de (A) grupo vehículo-sin tratamiento, (B) tratamiento de trastuzumab sólo (hasta el día 83), (C) (tratamiento combinado de trastuzumab y bevacizumab (día 61 - día 112) tras tratamiento con trastuzumab solo (día 27 - día 60) y (D) tratamiento con bevacizumab solo (día 61 - día 112) tras tratamiento con trastuzumab solo (día 27 - día 60) de metástasis del hígado. Valor medio de la secuencia de DNA Alu humana (pg/ml) cuantificada a partir de tejido hepático utilizando PCR a tiempo real y representada en el eje y.

Procedimientos Experimentales

Introducción

El presente estudio examinó la actividad antitumoral de a) la combinación de trastuzumab y bevacizumab y b) el tratamiento con bevacizumab sólo, tras el fracaso del tratamiento con trastuzumab sólo en un modelo de xenoinjerto de mama humano. Otros objetivos del estudio fueron examinar los efectos del tratamiento sobre la metástasis.

Agentes de prueba

El Trastuzumab se proporcionó como una solución de reserva de 25mg/ml en Histidina-HCl, alfa-alfa Trehalosa (60mM), Polysorb al 0,01%, pH 6,0 (Herceptin®). El Bevaciz-

zumab se proporcionó como una solución de reserva de 25mg/ml en Na-fosfato, alfa-alfa Trehalosa (60mM), Polysorb al 0,01%, pH 6,0 (Avastin®). Ambas soluciones se diluyeron de forma apropiada en PBS para inyecciones.

5 **Líneas celulares y condiciones de cultivo**

La línea celular de cáncer de mama humano KPL-4 se estableció a partir de la efusión pleural maligna de un paciente con cáncer de mama con una metástasis de piel inflamatoria y que sobreexpresaba los receptores de la familia ErbB. (Kurebayashi et al., Br. J. Cancer 79 (1999) 707-17)

10 Las células tumorales se cultivaron de forma rutinaria en un medio DMEM (PAA Laboratories, Austria) complementado con suero fetal bovino al 10 % (PAA) y L-glutamina 2 mM (Gibco) a 37 °C en una atmósfera saturada con agua al 5 % de CO₂.

15 Los pases de cultivo se realizaron con tripsina / EDTA 1x (PAA) dividida dos veces por semana. El pase de células P6, se utilizó para el estudio *in vivo*.

Animales

Los ratones beige SCID (C.B.-17); de 10-12 semanas de edad; con un peso de 18-20 g (Charles River, Sulzfeld, Alemania) se mantuvieron bajo condiciones específicas libres de patógeno con ciclos diarios de 12 h de luz /12 h de oscuridad de acuerdo con las directrices internacionales (GV-Solas; Felasa; TierschG). Tras su llegada, los animales se

20 alojaron en la parte de cuarentena del estabulario durante una semana para acostumbrarlos al nuevo ambiente y para tenerlos en observación. Se llevó a cabo una monitorización continua de su estado de salud de forma regular. Se propor-

25

cionó comida (Alltromin) y agua (acidificada a pH 2,5-3) ad libitum.

Estudios de inhibición de crecimiento tumoral *in vivo*

Las células tumorales se separaron (tripsina-EDTA) de los frascos de cultivo (Greiner TriFlask) y se transfirieron en 50 ml de medio de cultivo, se lavaron una vez y se resuspendieron en PBS. Tras otro paso adicional de lavado con PBS y filtración (filtro celular; Falcon 100µm), el título final de células se ajustó a $0,75 \times 10^8$ / ml. La suspensión de células tumorales se mezcló cuidadosamente con una pipeta de transferencia para evitar la agregación celular. La anestesia se realizó utilizando una unidad de inhalación Stephens para animales pequeños con una cámara de preincubación (plexiglas), una máscara de ratón individual (silicona) e Isoflurano (Pharmacia-Upjohn, Alemania) en un sistema de circulación cerrado. Dos días antes de la inyección, se afeitó el pelaje de los animales. Para la inyección de almohadilla adiposa intra mamaria (a.a.i.m), se inyectaron las células ortotópicamente a un volumen de 20 µl en la penúltima almohadilla adiposa mamaria inguinal derecha de cada ratón anestesiado. Para la implantación ortotópica, la suspensión celular se inyectó a través de la piel bajo el pezón. La inyección de células tumorales corresponde al día 1 del experimento.

Monitorización

Los animales se controlaron diariamente para la detección de síntomas clínicos de efectos adversos. Para la monitorización durante todo el experimento, el peso corporal

de los animales se registró dos veces por semana y el volumen del tumor se midió mediante un calibrador, dos veces por semana. El volumen del tumor primario se calculó de acuerdo con el protocolo NCI ($TV = 1/2ab^2$, en el que a y b son los diámetros largos y cortos del tamaño tumoral en mm, Teicher, B., Anticancer drug development guide, Humana Press, 5, (1997) 92). Se registraron los valores de cálculo como la media y la desviación estándar.

Tratamiento de animales

Los ratones portadores de tumor se aleatorizaron cuando el volumen del tumor fue de aproximadamente de 100 mm^3 (n=10 para cada grupo). Cada grupo se comparó cuidadosamente antes del tratamiento, que comenzó 27 días después de la inyección de las células tumorales. Grupo A: Grupo vehículo - recibió 10 ml/kg de tampón PBS por vía intraperitoneal (i.p.) una vez por semana. Grupo B: el Trastuzumab se administró i.p. a una dosis de carga de 30 mg/kg, seguida de dosis semanales de 15 mg/kg (dosis de mantenimiento). Al día 60 los animales del Grupo B se dividieron en tres Grupos más B', C y D. El tratamiento con trastuzumab sólo se mantuvo solo para el Grupo B' con dosis de una vez por semana de 15 mg/kg (dosis de mantenimiento). Grupo C: Al día 61, el tratamiento para el Grupo C se cambió a un tratamiento de combinación de trastuzumab (15 mg/kg una vez por semana i.p.) y bevacizumab (5 mg/kg dos veces por semana i.p.). Grupo D: Al día 61, el tratamiento para el Grupo D se cambió a una monoterapia con bevacizumab (5 mg/kg dos veces por semana i.p.) mientras que el tratamiento con

SA

trastuzumab se interrumpió.

Evaluación de la metástasis

La diseminación de las células tumorales en el pulmón se determinó en los animales sacrificados. La metástasis se midió de acuerdo con Schneider, T., et al., Clin. Exp. Metas. 19 (2002) 571-582. En resumen, el tejido pulmonar se aisló y las secuencias Alu humanas se cuantificaron mediante PCR a tiempo real. Los niveles de DNA humano más altos, cuantificados mediante PCR a tiempo real, corresponden con los niveles más altos de metástasis.

Resultados

El efecto del tratamiento sobre el crecimiento del tumor primario se muestra en la Figura 1 y la tabla 1. Los tumores en el grupo vehículo (Grupo A) crecieron con rapidez y los ratones se sacrificaron 73 días después de la inyección de las células tumorales debido a la ulceración de los tumores y al desarrollo de síntomas clínicos. El tratamiento con trastuzumab (Grupo B) suprimió el crecimiento tumoral de forma significativa; no obstante, los tumores comenzaron a regenerarse alrededor del día 50. El cambio a un tratamiento de combinación con trastuzumab y bevacizumab (Grupo C) así como el cambio a monoterapia con bevacizumab (Grupo D) que comenzó en el día 61, resultaron en la inhibición completa del crecimiento tumoral durante la duración del experimento (día 112) y el tratamiento fue bien tolerado.

Tabla 1:

5 Actividad antitumoral de a) trastuzumab y bevacizumab combinado y b) tratamiento de bevacizumab solo sobre el crecimiento tumoral tras el fracaso con el tratamiento de trastuzumab (datos para la Figura 1). Se registra el volumen medio del tumor en mm³ y la desviación estándar (DE).

Día	Vehículo (A)	DE	Trastuzumab (B +B')	DE	Cambio de Trastuzu- mab a Trastuzumab + Bevacizumab(C)	DE	Cambio de Trastu- zumab a monoterapia de Bevacizumab (D)	DE
27	85	27	81	29				
29	115	42	106	36				
34	136	66	100	49				
37	193	108	97	70				
41	235	163	133	100				
44	335	220	139	128				
48	406	309	172	181				
51	591	463	201	203				
55	690	479	263	286				
58	565	333	315	383				
60	729	402	393	426				
63	911	391	493	531	407	263	427	365
65	898	313	585	582	350	210	306	220
70	1213	440	798	776	190	45	180	142
73	1015	330	961	841	149	44	154	112
77			861	418	146	45	129	78

Día	Vehículo (A)	DE	Trastuzumab (B +B')	DE	Cambio de Trastuzu- mab a Trastuzumab + Bevacizumab (C)	DE	Cambio de Trastu- zumab a monoterapia de Bevacizumab (D)	DE
79			896	434	159	92	127	84
83			1034	485	158	148	97	80
87					193	228	95	57
91					159	166	100	82
94					225	292	120	106
98					242	340	112	95
101					154	160	120	108
105					119	109	92	85
108					175	157	104	105
112					122	68	110	103

El efecto del tratamiento sobre la metástasis hepática se muestra en la Figura 2 y en la tabla 2. La combinación de trastuzumab y bevacizumab tras el fracaso del tratamiento con trastuzumab resultó en un descenso drástico de la metástasis. Los niveles de las secuencias Alu humanas (correlacionadas con la invasión de las células tumorales en tejidos secundarios) son significativamente inferiores en animales tratados con una terapia de combinación durante 31 días empezando al día 61, en comparación con los animales tratados con vehículo que fueron sacrificados al día 73. También se suprimió la metástasis en los animales tratados con monoterapia de trastuzumab o bevacizumab sacrificados al día 83 o 112 respectivamente. Este efecto sorprendente sobre la metástasis contrasta con el efecto observado con los fármacos citotóxicos (Geldof et al., Anticancer Res. 8

67

(1988) 1335-40, Murphy, J., Clin. Oncol. 11 (1993) 199-201, y De Larco et al., Cancer Res. 61 (2001) 2857-61).

Tabla 2:

Efecto del tratamiento sobre la metástasis hepática.

5 **El DNA Alu se cuantificó mediante PCR en tiempo real y se registró para cada animal.**

	Vehículo (A) (día 73)	Trastuzumab (B +B') (día 83)	Bevacizu- mab (D) (día 112)	Trastuzumab + Bevacizumab (C) (día 112)
DNA humano [pg/ml]	41,750	21,000	12,250	7,155
	51,400	10,550	7,405	6,785
	54,500	26,600	45,600	15,500
	19,300	12,250	29,200	8,040
	6,545	37,900	7,640	8,305
	48,550	25,050	22,900	
			7,740	
Media	37,008	22,225	18,962	9,157

68

Reivindicaciones

1. El uso de un anticuerpo anti-VEGF para la elaboración de un medicamento para el tratamiento de un paciente que padece una recaída de cáncer HER2 positivo, durante o
5 después del tratamiento con un anticuerpo anti-HER2.

2. El uso de acuerdo con la reivindicación 1 que se caracteriza porque dicho medicamento se administra al paciente durante el tratamiento con un anticuerpo anti-HER2.

3. El uso de acuerdo con la reivindicación 2 que se
10 caracteriza porque dicho medicamento se administra durante una monoterapia de primera elección con un anticuerpo anti-HER2.

4. El uso de acuerdo con la reivindicación 1 que se caracteriza porque dicho medicamento se administra tras el
15 tratamiento con un anticuerpo anti-HER2.

5. El uso de acuerdo con la reivindicación 4 que se caracteriza porque dicho medicamento se administra tras una monoterapia de primera elección con un anticuerpo anti-HER2.

20 6. El uso de un anticuerpo anti-VEGF para la elaboración de un medicamento para prevenir o reducir la metástasis en un paciente, que padece una recaída de cáncer HER2 positivo, durante o después del tratamiento con un anticuerpo anti-HER2.

25 7. El uso de acuerdo con la reivindicación 6 que se caracteriza porque dicho medicamento se administra durante el tratamiento con un anticuerpo anti-HER2.

8. El uso de acuerdo con la reivindicación 7 que se

caracteriza porque dicho medicamento se administra durante una monoterapia de primera elección con un anticuerpo anti-HER2.

5 9. El uso de acuerdo con la reivindicación 6 que se caracteriza porque dicho medicamento se administra tras el tratamiento con un anticuerpo anti-HER2.

10 10. El uso de acuerdo con la reivindicación 9 que se caracteriza porque dicho medicamento se administra tras una monoterapia de primera elección con un anticuerpo anti-HER2.

11. El uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, que se caracteriza porque dicho anti-VEGF es bevacizumab.

15 12. El uso de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, que se caracteriza porque dicho anticuerpo anti-HER2 es trastuzumab.

20 13. Un anticuerpo anti-VEGF para el tratamiento de un paciente que padece una recaída de cáncer HER2 positivo, durante o después del tratamiento con un anticuerpo anti-HER2.

14. Un anticuerpo anti-VEGF para prevenir o reducir la metástasis en un paciente, que padece una recaída de cáncer HER2 positivo, durante o después del tratamiento con un anticuerpo anti-HER2.

25 15. El anticuerpo anti-VEGF de acuerdo con las reivindicaciones 13 o 14, que se caracteriza porque dicho anti-VEGF es bevacizumab que se administra tras una monoterapia de primera elección con trastuzumab.

16. Un artículo de elaboración que se caracteriza por comprender un recipiente, una composición dentro del recipiente que comprende un anticuerpo anti-VEGF y un prospecto que proporciona instrucciones al usuario sobre la composición para administrar dicho anticuerpo anti-VEGF a un paciente que padece una recaída de cáncer HER2 positivo durante o después de un tratamiento con un anticuerpo anti-HER2.

Fig. 1

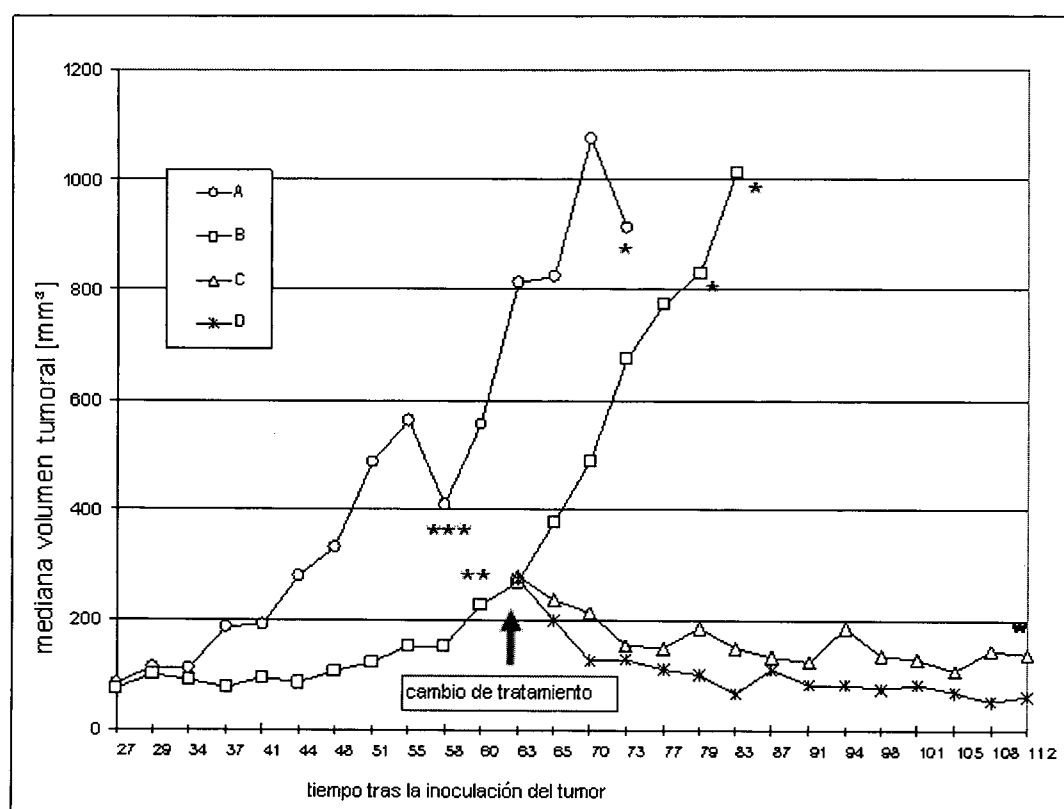
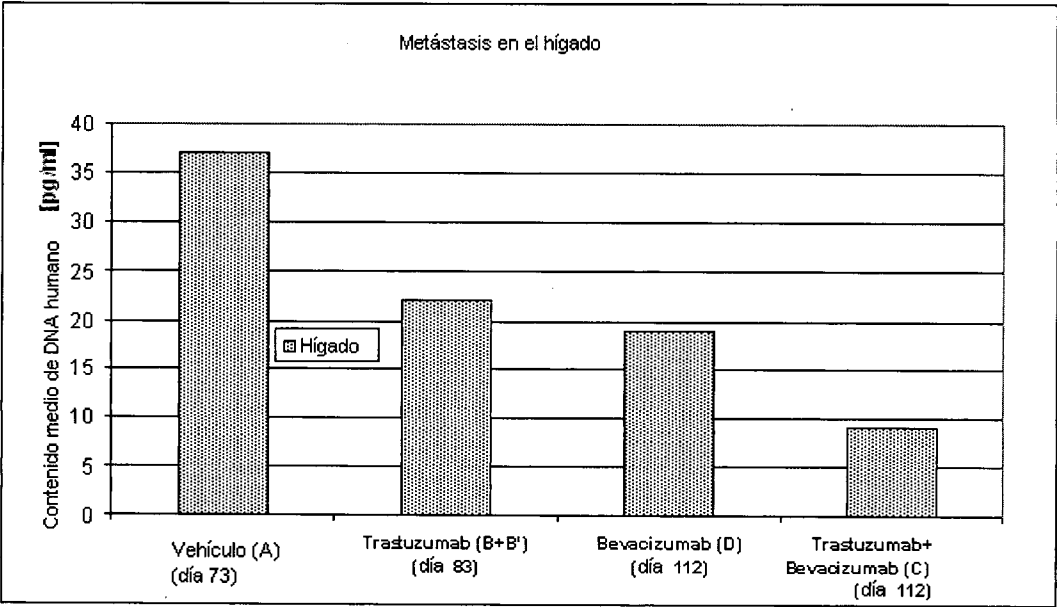


Fig. 2



TRADUCCION OFICIAL No. 2009-02-10-075
DE UN DOCUMENTO ESCRITO EN INGLES

Colombia

Caso 23887

Declaración

Yo, Dr. Peter Kuster, Notario Público de Basilea/Suiza, por el presente declaro que ésta es una copia fiel del documento original que me ha presentado

F. Hoffmann-La Roche AG

Basilea/Suiza.

Basilea/Suiza, este día 26-01-2009 (día veintiséis de enero de dos mil nueve)

Sello notarial.

Leg. Reg. 2009 No.12

(firma: Ilegible)

Notario Público

Dr. Peter Kuster Notario Peterkirchplatz 12 Postfach CH-4001 Basilea
--

APOSTILLA

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

1. País: Suiza
Este documento oficial
2. ha sido firmado por (ilegible)
3. actuando como Notario Público
4. y certificado por el sello de (ilegible)

Certificado

5. en Basilea
6. el 27 de enero de 2009
7. por la Cancillería de Estado del Cantón de la Ciudad de Basilea
8. No. 558/994
9. Sello/Estampilla
Sello de la Cancillería de Estado
de la Ciudad de Basilea
10. Firma: (ilegible)
Hanna Lauener

TRADUCTORA OFICIAL
ES: 2177/89 MINJUSTICIA
0285
H. ESCOBAR DE TAMAYO

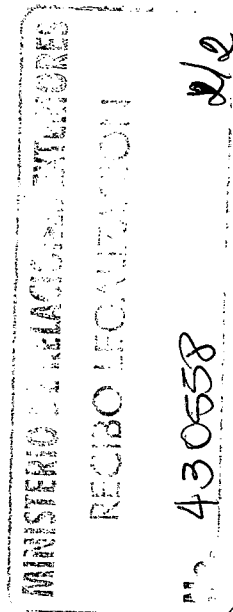
MINISTERIO
RELACIONES

2009 FEB 11 A 11:53

JEFE DE RELACIONES
EXTERIORES

874593

CUYA FIRMA APARECE
DOCUMENTO DE LA
ASUNCIÓN



Traspaso

Yo/Nosotros, el suscrito

Thomas Friess, veterinario, ciudadano alemán
St. Martin-Strasse 8a
D-86911 Diessen-Dettenhofen, Alemania

Max Hasmann, biólogo, ciudadano alemán
Rudolf-Zenker-Strasse 10
D-81377 Muenchen, Alemania

Werner Scheuer, bioquímico, ciudadano alemán
Primelstrasse 3
D-82377 Penzberg, Alemania

CEDENTE(S), por el presente declaro que soy/somos el inventor(es)
único/conjunto de la invención llamada:

Terapia Tumoral con un Anticuerpo Anti-VEGF

para la cual la primera solicitud(es) se presentó así:

<u>País</u>	<u>Fecha de presentación</u>	<u>No. Serial</u>
23887 EP	21.08.2006	06017330.9

y que por una causa contractual adecuada, el recibo y suficiencia de lo cual se reconoce por el presente, yo/nosotros hemos vendido, cedido y transferido todos los derechos y título a y de dicha invención y de dicha solicitud(es) en todos los países del mundo al CESIONARIO:

F. Hoffmann-La Roche AG
Grenzacherstrasse 124,
CH-4070 Basel (Suiza)

El presente traspaso es para, pero no se limita a, los siguientes países:

Argentina, Australia, Austria, Bélgica, Brasil, Canadá, Chile, Colombia, República Checa, Dinamarca, Finlandia, Francia, Alemania, Grecia, Hungría, Irlanda, Israel, Italia, Japón, Kazakhstán, Corea, Luxemburgo, México, Mónaco, Holanda, Nueva Zelanda, Noruega, Pakistán, República Popular China, Filipinas, Polonia, Portugal, Rusia, Arabia Saudita, Sur Africa, España, Suecia, Suiza, Taiwán, Turquía, Reino Unido de la Gran Bretaña e Irlanda del Norte, Ucrania, Uruguay, EE.UU., Venezuela.

En virtud de este traspaso dicho CESIONARIO tiene pleno poder para solicitar y obtener en su propio nombre o en cualquier otro nombre y para sus propios fines y cuenta PATENTE DE INVENCION en todo el mundo, especialmente en los países anteriormente nombrados, y a reivindicar el derecho de prioridad de la primera solicitud(es) presentada en el país (países) anteriormente nombrado de acuerdo con las convenciones internacionales.

Firmado en Penzberg
el

(firma: ilegible)	Thomas Friess	25 de julio de 2007
(firma: ilegible)	Max Hasmann	6 de agosto de 2007
(firma: ilegible)	Werner Scheuer	25 de julio de 2007

Se requiere notarización

Traducido según mi mejor saber y entender, este día 10 de febrero de 2009, en la ciudad de Bogotá, D.C., por Anita Escobar de Tamayo, Traductora Oficial, Res. 2177 de 1989, Ministerio de Justicia, República de Colombia.

TRADUCTORA OFICIAL
RES. 2177/89 MINJUSTICIA
Anita Escobar de Tamayo
ANITA ESCOBAR DE TAMAYO

TRADUCCIÓN OFICIAL

DE UNOS DOCUMENTOS ESCRITOS EN ALEMÁN

AUTENTICACIONES NOTARIALES

Autenticaciones notariales de firmas en un documento de **F. HOFFMANN – LA ROCHE AG**, documentos de Weilheim en OB, Alemania, escritos en alemán.
(Expediente 23887)

EJECUCIÓN

Certificado Verificado y Autenticado
en la ciudad de Weilheim en OB, Alemania
los días 25 de julio y 6 de agosto de 2007
(firma: Nikolaus Klöcker)
Notario

Esta traducción se realizó a solicitud del interesado a los 20 días del mes de febrero de 2009.

G. A. Forster

Gerhard Alexander Forster Moreno
C.C. No. 79.392.484 de Bogotá
Traductor e Intérprete Oficial
Alemán e Inglés

GERHARD ALEXANDER
FORSTER MORENO
Traductor e Intérprete Oficial
Resolución 0622 - Minjusticia 1995

-- 0 --

Registro notarial No. K 1439 / 2007

del 25 de julio de 2007 / li

Yo autentico las firmas antecedentes, otorgadas ante mí de

Señor Dr. Thomas Friess, nacido el 17 de mayo de 1967, veterinario,

St. Martin-Strasse 8a, 86911 Diessen-Dettenhofen,

identificado mediante documento oficial de identidad con fotografía, y

Señor Dr. Werner Scheuer, nacido el 10 de noviembre de 1950, bioquímico,
Primelstrasse 3, 82377 Penzberg,
identificado mediante documento oficial de identidad con fotografía

Penzberg, 25 de julio de 2007

(fdo). ilegible.

Nikolaus Klöcker,
Notario en Weilheim en OB

Con aposición del sello oficial redondo con escudo de Nikolaus Klöcker - Notario
en Weilheim en OB.

-- 0 --

Registro notarial No. K 1575 / 2007

del 6 de agosto de 2007 / li

Yo autentico la firma antecedente, otorgada ante mí del

Señor Dr. Max Hasmann, nacido el 14 de abril de 1955, biólogo,
Rudolf-Zenker-Strasse 10, 81377 Múnich, identificado mediante

documento oficial de identidad con fotografía,

Penzberg, 6 de agosto de 2007

(fdo). *ilegible*

Nikolaus Klöcker,

Notario en Weilheim en OB

Con aposición del sello oficial redondo con escudo de Nikolaus Klöcker - Notario
en Weilheim en OB.

-- 0 --

Declaration

I, Dr. Peter Kuster, Notary public of Basel/Switzerland, herewith declare, that this is a true copy of the original document which has been presented to me by

F. Hoffmann-La Roche AG

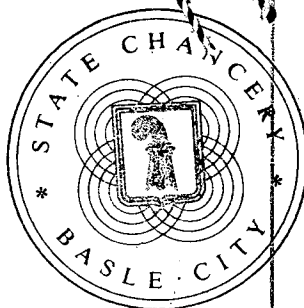
of Basel/Switzerland.

Basel/Switzerland, this 26-01-2009 (twenty-sixth day of January two thousand and nine)

Dr. P. Kuster
MW

Dr. Peter Kuster
Advokat und Notar
Peterskirchplatz 12
Postfach
CH-4001 Basel

Leg. Reg. 2009 No. 12



APOSTILLE

(Hague Convention of October 5th, 1961)

1. Country: Switzerland (Schweiz/Suisse)

This official document

2. is signed by *Dr. iur.*

P. Kuster

3. in his/her function as *off. Notar*

4. and certified by the seal of the *Gemeinsamen*

Certified

5. in Basel (Bâle) 6. on *27. Jan. 2009*

7. by the State Chancery of the Canton of Basel-Stadt

8. no. *558/934*

9. Seal/stamp: 10. Signature:

H. Lauener
Hanna Lauener

Assignment

I/WE, the undersigned

Thomas Friess, veterinary, a German citizen
St. Martin-Strasse 8a
D-86911 Diessen-Dettenhofen, Germany

Max Hasmann, biologist, a German citizen
Rudolf-Zenker-Strasse 10
D-81377 Muenchen, Germany

Werner Scheuer, biochemist, a German citizen
Primelstraße 3
D-82377 Penzberg, Germany

ASSIGNOR(S), herewith declare that I am/we are the sole/joint inventor(s) of the invention entitled:

Tumor therapy with an anti-VEGF antibody

for which the first application(s) was (were) filed as follows:

<u>Country</u>	<u>Filing date</u>	<u>Serial No.</u>
23887 EP	21.08.2006	06017330.9

and that for good and valuable consideration, the receipt and sufficiency of which is hereby acknowledged, I/WE have sold, assigned and transferred all rights and title to and from the said invention and from the said application(s) in all countries of the world to the ASSIGNEE:

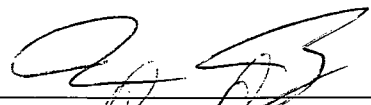
F. Hoffmann-La Roche AG
Grenzacherstrasse 124
CH-4070 Basel (Switzerland)

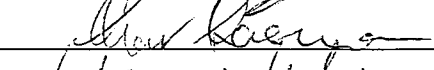
The present assignment is for, but is not limited to the following countries:

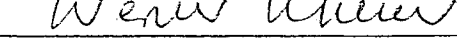
Argentina, Australia, Austria, Belgium, Brazil, Canada, Chile, Colombia, Czech Republic, Denmark, Finland, France, Germany, Greece, Hungary, Ireland, Israel, Italy, Japan, Kazakhstan, Korea, Luxembourg, Mexico, Monaco, Netherlands, New Zealand, Norway, Pakistan, People's Republic of China, Philippines, Poland, Portugal, Russia, Saudi Arabia, South Africa, Spain, Sweden, Switzerland, Taiwan, Turkey, United Kingdom of Great Britain and Northern Ireland, Ukraine, Uruguay, U.S.A., Venezuela.

By virtue of this assignment the said ASSIGNEE is fully entitled to apply for and obtain in their own name or in any other name and for their own purposes and account LETTERS PATENT in the whole world, especially in the above-named countries, and to claim therefor the right of priority of the first filed application(s) in the above-named country (countries) in accordance with international conventions.

Signed at Penzberg
on







Thomas Friess July 25, 2007

Max Hasmann August 6, 2007

Werner Scheuer July 25, 2007

URNr. K 1439 / 2007

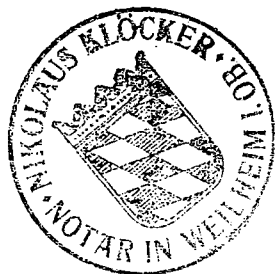
vom 25. Juli 2007 / li

Ich beglaubige die vorstehenden, vor mir vollzogenen Unterschriften von

Herrn Dr. Thomas Frieß, geboren am 17. Mai 1967, Tierarzt,
St. Martin-Straße 8a, 86911 Dießen-Dettenhofen,
ausgewiesen durch amtlichen Lichtbildausweis, und

Herr Dr. Werner Scheuer, geboren am 10. November 1950, Biochemiker,
Primelstraße 3, 82377 Penzberg,
ausgewiesen durch amtlichen Lichtbildausweis.

Penzberg, 25. Juli 2007



Nikolaus Klöcker,
Notar in Weilheim i. OB.

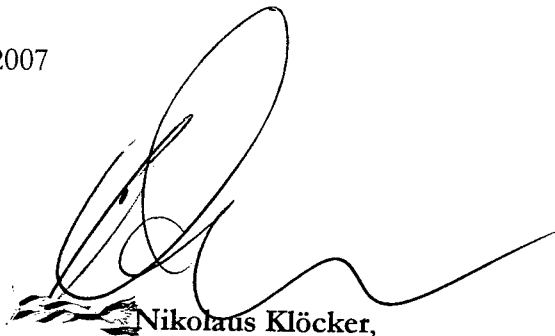
URNr. K 1575 / 2007

vom 6. August 2007 / li

Ich beglaubige die vorstehende, vor mir vollzogene Unterschrift von

Herrn Dr. Max Hasmann, geboren am 14. April 1955, Biologe,
Rudolf-Zenker-Straße 10, 81377 München, ausgewiesen durch
amtlichen Lichtbildausweis.

Penzberg, 6. August 2007

A handwritten signature in black ink, consisting of a large, stylized 'N' followed by a long horizontal stroke.

Nikolaus Klöcker,
Notar in Weilheim i. OB.



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

REQUISITOS MINIMOS PARA ADMISION A TRAMITE PCT

PATENTE DE INVENCION [x]

MODELO DE UTILIDAD []

- | | |
|---|--------|
| ◆ Indicación de que se solicita la concesión de una patente | [X] 1 |
| ◆ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud | [X] 1 |
| ◆ Descripción de la invención | [X] 22 |
| ◆ Dibujos de ser estos pertinentes | [X] 72 |
| ◆ Comprobante de pago de las tasas establecidas | [X] 2 |

COMPLETA [☒]

INCOMPLETA []

DISEÑO INDUSTRIAL []

- | | | |
|---|---|-----|
| ◆ | Indicación de que se solicita el registro de 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 [1]

- | | | |
|---|---|-----|
| ◆ | Indicación de que se solicita el registro de un Esquema de Trazado | [] |
| ◆ | Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud | [] |
| ◆ | Representación gráfica del esquema trazado | [] |
| ◆ | Comprobante de pago de las tasas establecidas | [] |

COMPLETA []

INCOMPLETA [1

Sandra Rodríguez
Firma Responsable

Fecha Feb-24-9

Carrera 13 No. 27-00 Piso 5, 7 y 10
 Conmutador: 3 82 08 40
 Fax: 350 52 20
 E-mail: info@sic.gov.co
www.sic.gov.co
 Bogotá, D.C., Colombia

88

REPUBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Bogotá,
2020

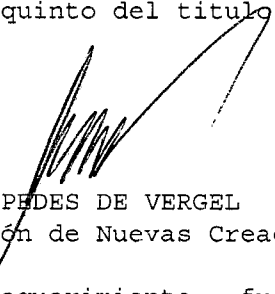
Doctor(a)
LLOREDA RICAURTE ALICIA
Apoderado(a) y/o Representante de
F. HOFFMANN - LA ROCHE A.G.

REFERENCIA	Radicación No.	9 18558
	Solicitud internacional	PCT/EP2007/007276
	Fecha inicio fase nacional	21/03/2009
	Trámite	11
	Evento	378
	Actuación	430
	Oficio No.	5096

Teniendo en cuenta que el capítulo reivindicatorio presentado excede de quince reivindicaciones, es necesario que cancele la tasa establecida por cada reivindicación adicional presentada, de conformidad con lo dispuesto en la resolución de tasas vigente para la fecha de presentación de la solicitud, so pena de que no sean tenidas en cuenta dentro del presente trámite administrativo.

En consecuencia, con fundamento en lo previsto por el artículo 12 del Código Contencioso Administrativo, se le requiere para que dentro del término de dos (2) meses siguientes a la fecha de notificación del presente oficio atienda el requerimiento aquí señalado. Lo anterior, con el alcance que para tal efecto establece el artículo 13 de la misma codificación, respecto de las reivindicaciones adicionales.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal e), del capítulo quinto del título primero de la Circular Única N° 10 de 2001.


ALIX CARMENZA CESPEDES DE VERGEL
Jefe de la división de Nuevas Creaciones

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de
fecha 08 MAYO 2009
jfernand



2020

Bogotá D.C.,

Doctor(a)

LLOREDA RICAURTE ALICIA

Apoderado(a) y/o Representante de

F. HOFFMANN - LA ROCHE A.G.

REFERENCIA	Radicación No.	9 18558
	Solicitud internacional	PCT/EP2007/007276
	Fecha inicio fase nacional	21/03/2009
	Trámite	11
	Evento	378
	Actuación	416
	Oficio No.	9869
	Folios	1

Teniendo en cuenta que la solicitud de privilegio de patente que se tramita bajo el expediente indicado en la referencia, reúne los requisitos de forma establecidos en la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, el Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT), el Reglamento y la Circular Única de la Superintendencia de Industria y Comercio, se envía el extracto de la solicitud a la Oficina de Comunicaciones para efecto de su publicación en la Gaceta de Propiedad Industrial.

Cúmplase

Dado en Bogotá DC,

02 ENE 2010

ALIX CARMENZA CESPEDES DE VERGEL
Directora de Nuevas Creaciones (c)

jfernand

85

DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

RADICACIÓN EXPEDIENTE No. 09-18558

EL EXTRACTO DE LA PRESENTE SOLICITUD DE **PATENTE DE INVENCION**

FUE PUBLICADO EN LA GACETA DE PROPIEDAD INDUSTRIAL No **615** DE

FECHA **20 DE ABRIL DE 2010** EL TÉRMINO HÁBIL SEÑALADO POR LA LEY

EXPIRA EL **19 DE JULIO DE 2010**

NOTA: Dentro del plazo de los seis (6) meses siguientes a partir de la fecha de publicación en la gaceta de Propiedad Industrial, deberá solicitar y cancelar el examen de patentabilidad so pena de que la solicitud caiga en abandono, de acuerdo con lo establecido en el Artículo 44 de la Decisión 486/2000.

SE PRESENTARON OPOSICIONES POR PARTE DE TERCEROS.

SI X

NO