

DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES

SOLICITUD FASE NACIONAL - PCT

1 Título de la Invención(200 caracteres o espacios máximos)

TERAPIA COMBINADA PARA EL TRATAMIENTO DEL CÁNCER DE OVARIO

2 Datos del Solicitante / Titular

Nombre:	F. HOFFMANN- LA ROCHE AG	Dirección Electrónica:	notificacionespatentes@lloredacamacho.com
Dirección:	GRENZACHERSTRASSE 124, CH-4070 BASEL, SUIZA	Domicilio/País de constitución:	SUIZA - BASEL - BASEL

Identificación:

☐ CEDULA DE CIUDADANIA ☐ CEDULA DE EXTRANJERIA
☒ EMPRESA EXTRANJERA ☐ NIT
☐ PASAPORTE

Número: 160708-

3 Solicitantes

Apellidos - Nombres o Razón Social	Tipo	Identificación
1. F. HOFFMANN- LA ROCHE AG	EE	160708

4 Datos del Inventor

Nombre:	Corrado BERNASCONI	Dirección Electrónica:	notificacionespatentes@lloredacamacho.com
Dirección:	Nansenstrasse 7, CH-8050 Zuerich, Suiza.	Domicilio/País de constitución:	SUIZA - ZURICH - ZURICH
Identificación: ☐ CEDULA DE CIUDADANIA ☐ CEDULA DE EXTRANJERIA ☐ EMPRESA EXTRANJERA ☐ NIT ☐ PASAPORTE ☒ No Aplica Número: -			
5	Inventor(es)		
Apellidos - Nombres		Domicilio	
1. BERNASCONI Corrado		SUIZA	
2. BOLLAG David		SUIZA	
6	Datos Inventor(es)		
País de Residencia		Departamento/Estado	Ciudad
1. SUIZA		ZURICH	ZURICH
2. SUIZA		BASEL	BASEL
Dirección			
1. Nansenstrasse 7, CH-8050 Zuerich, Suiza.			
2. Amerbachstrasse 33, CH-4057 Basel, Suiza.			
7	Datos del Representante Legal / Apoderado		
Nombre:	ALICIA LLOREDA RICAURTE	Dirección Electrónica:	notificacionespatentes@lloredacamacho.com
Dirección:	Calle 72 No 5-83	Domicilio/País de constitución:	COLOMBIA - BOGOTA D.C. - BOGOTA D.C.

Identificación: ☒ CEDULA DE CIUDADANIA ☐ CEDULA DE EXTRANJERIA ☐ EMPRESA EXTRANJERA ☐ NIT ☐ PASAPORTE			
Número:		53215-	
Presentación de Poder			
Año de Radicación			
Número de Radicación			
8	Datos Solicitud: PCT / WO		
Número Solicitud:	PCT/EP2013/054818	Fecha Solicitud:	11/03/2013
Número Publicacion:	WO 2013/135602 A3	Fecha Publicacion:	19/09/2013
9	Declaraciones de prioridad	☒ SI ☐ NO	
	(33) País de origen	Codigo del país	(31) No. Solicitud
1.	ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA	US	61/610,128
2.	ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA	US	61/653,598
3.	ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA	US	61/672,987
			(32) Fecha
			13/03/2012
			31/05/2012
			18/07/2012
10	Reivindicaciones		
Número reivindicaciones:		47	Pago Reivindicaciones:
			No
11	Reducción de tasas.		
Declaro que carezco de medios económicos para presentar la solicitud de patente. ☐ SI ☒ NO Nota: En caso de ser persona natural y carecer de medios económicos, y por lo tanto, aplique la reducción de tasas a que se refiere la resolución vigente en tarifas, debe firmar la presente solicitud bajo la gravedad de juramento.			
☐ Micro, pequeñas y medianas empresas ☐ Universidades públicas o privadas ☐ Entidades sin ánimo de lucro Debe aportar los documentos que se indican en el numeral 17 de anexos			
12	Documentos Anexos		
☒ Reivindicaciones			

- ☒ Descripción
- ☒ Dibujos y/o Figuras
- ☒ Resumen
- ☐ Certificado Depósito Material Biológico
- ☐ Uso de Conocimiento tradicional
- ☒ Listado de secuencias
- ☐ Artes finales 12 x 12 cm
- ☒ Poderes, si fuere el caso
- ☐ Copia de la primera solicitud si se reivindica prioridad
- ☐ Traducción simple de la primera solicitud, si se reivindica prioridad
- ☒ Otros Anexos

TERAPIA COMBINADA PARA EL TRATAMIENTO DEL CÁNCER DE OVARIO

CAMPO DE LA INVENCION

En general, la invención hace referencia al tratamiento de enfermedades y condiciones patológicas con anticuerpos anti-VEGF. De manera más específica, la invención hace referencia al tratamiento de pacientes humanas susceptibles o
5 diagnosticadas de cáncer ovárico mediante la utilización de un anticuerpo anti-VEGF, en combinación con uno o más agentes terapéuticos antitumorales adicionales.

ANTECEDENTES

El cáncer ovárico epitelial, junto con el carcinoma peritoneal primario y el
10 carcinoma de las trompas de Falopio, es la quinta causa de muerte más común relacionada con el cáncer en las mujeres de Europa¹. También es la malignidad ginecológica con la tasa de mortalidad más elevada (Bray F et al. *Ovarian Cancer in Europe: Cross-sectional trends in incidence and mortality in 28 countries, 1953-2000*, Int J Cancer 113,977-90 (2005); National Comprehensive Cancer Network,
15 *Clinical Practice Guidelines in Oncology: Ovarian Cancer v.1* (2008) http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/PDF/ovarian.pdf. (2008)). Pese a las mejoras en el tratamiento del cáncer ovárico, el aumento en la OS ha sido modesto (Chan, J.K. et al. *Patterns and progress in Ovarian Cancer for 14 years*, Obstet. Gynecol. 108, 521-528 (2006); Engel, J. et al. *Moderate progress for*
20 *Ovarian Cancer in the last 20 years: prolongation of survival, but no improvement in the cure rate*, Eur. J Cancer 38, 2435-2445 (2002)), y por tanto, la mortalidad se mantiene elevada. Esto se debe parcialmente al hecho que, frecuentemente, el cáncer ovárico no se diagnostica hasta que ha progresado hasta un estadio avanzado. El cáncer ovárico se considera una neoplasia quimiorrespondiente, con
25 unas tasas de respuesta inicial a la quimioterapia sistémica de más del 80% cuando se integra junto a la cirugía citorreductora primaria (Bookman, M.A. *Developmental Chemotherapy and management of recurrent Ovarian Cancer*. J. Clin. Oncol. 21, 149s-167s (2003)). A pesar de esto, más del 50% de las mujeres diagnosticadas de cáncer ovárico epitelial finalmente mueren a causa de su enfermedad (Harries, M. &
30 Gore, M. *Part I: Chemotherapy for Epithelial Ovarian Cancer-Treatment at first*

diagnosis. Lancet Oncol. 3, 529-536 (2002)). Los ensayos principales publicados en los últimos 15 años describen que la PFS media de los pacientes con enfermedad avanzada se comprende entre los 16 y los 23 meses, mientras que la OS media se mantiene entre los 31 y los 65 meses (International Collaborative Ovarian Neoplasm Group. *Paclitaxel plus carboplatin versus standard chemotherapy with either single-agent carboplatin or cyclophosphamide, doxorubicine, and cisplatin in women with ovarian cancer: the ICON3 randomised trial*. Lancet 360, 505-515 (2002); Armstrong,D.K. et al. *Intraperitoneal cisplatin and paclitaxel in ovarian cancer*. N. Engl. J. Med. 354, 34-43 (2006); McGuire, W.P. et al. *Cyclophosphamide and cisplatin compared with paclitaxel and cisplatin in patients with stage III and stage IV ovarian cancer*. N. Engl. J. Med. 334, 1-6 (1996); Muggia,F.M. et al. *Phase III randomized study of cisplatin versus paclitaxel versus cisplatin and paclitaxel in patients with suboptimal stage III or IV ovarian cancer: a gynecologic oncology group study*. J. Clin. Oncol. 18, 106-115 (2000); Piccart,M.J. et al. *Randomized intergroup trial of cisplatin-paclitaxel versus cisplatin-cyclophosphamide in women with advanced epithelial ovarian cancer: three-year results*. J. Natl. Cancer Inst. 92, 699-708 (2000)).

La mayoría de las pacientes que logran una CR con la quimioterapia de primera línea acaban desarrollando enfermedad recurrente. Estas pacientes pueden subdividirse en grupos sensibles al platino y resistentes al platino.¹² En las pacientes sensibles al platino, la recurrencia de la enfermedad aparece después de más de 6 meses de la finalización de la quimioterapia que contiene el platino.¹² Habitualmente, las terapias basadas en platino se utilizan para volver a tratar a estas pacientes, en vista de las respuestas clínicamente significativas observadas en estas pacientes que siguen un segundo tratamiento basado de platino.¹³ Actualmente, no existe una estrategia de tratamiento óptimo para las pacientes resistentes al platino en las que la enfermedad recurre a los 6 meses de la finalización de la quimioterapia basada en platino inicial.^{12,14} Pese a un amplio rango de tratamientos disponibles, no se ha observado una supervivencia prolongada en esta configuración, y la ORR es, en general, menor al 20%.^{12,15} Dado que la enfermedad resistente no se puede curar, las metas del tratamiento para estas pacientes incluyen la paliación de los síntomas, una supervivencia

prolongada y la mejora de la calidad de vida.^{13,15,16}

Por consiguiente, la resistencia al platino es un problema clínico significativo para el cual se necesitan regímenes de tratamiento mejorados. En particular, el bevacizumab (Avastin®), un anticuerpo monoclonal dirigido contra el factor de crecimiento endotelial vascular proangiogénico (VEGF), tiene un potencial terapéutico significativo.

RESUMEN DE LA INVENCION

La presente invención contempla un método de tratamiento de una paciente diagnosticada de un cáncer ovárico resistente al platino que incluye la administración a dicha paciente de una cantidad efectiva de un anticuerpo anti-VEGF y un quimioterapéutico, en el que dicha paciente recibió dos o menos regímenes anticáncer previos, en el que dicho tratamiento prolonga el tiempo de supervivencia libre de progresión media de la paciente en comparación con una paciente con cáncer ovárico resistente al platino que recibe dicho quimioterapéutico solo. En una realización, el cáncer ovárico resistente al platino es un cáncer ovárico epitelial (EOC), un carcinoma de las trompas de Falopio (FTC), o un carcinoma peritoneal primario (PPC). En otra realización, la paciente no es refractaria al tratamiento con platino previo y/o tiene una enfermedad que se puede medir de acuerdo con los criterios RECIST 1.0 o una enfermedad evaluable con el CA-125 de acuerdo con los criterios GCIG. En una realización adicional, la paciente tiene una estado funcional ECOG de 0-2 y una expectativa de vida de, al menos, 12 semanas.

La presente invención contempla un método de tratamiento de una paciente diagnosticada de cáncer ovárico resistente al platino que incluye la administración a dicha paciente de una cantidad efectiva de un anticuerpo anti-VEGF y un quimioterapéutico, tal y como se describe con anterioridad, donde el quimioterapéutico se selecciona a partir de un grupo que incluye paclitaxel, topotecán o doxorubicina liposomal pegilada (PLD). En una realización adicional, la cantidad efectiva de dicho paclitaxel se administra a 80 mg/m² en forma de infusión intravenosa durante 1 hora los días 1, 8, 15 y 22 q4w.

En otra realización, en el método descrito con anterioridad, la cantidad efectiva de dicho topotecán se administra a 4 mg/m² en forma de infusión

intravenosa durante 30 minutos los días 1, 8 y 15 q4w. En una realización alternativa, en el método descrito con anterioridad, la cantidad efectiva de dicho topotecán se administra a $1,25 \text{ mg/m}^2$ en forma de infusión intravenosa durante 30 minutos los días 1-5 cada tres semanas.

5 En otra realización, en el método descrito con anterioridad, la cantidad efectiva de dicha PLD se administra a 40 mg/m^2 en forma de infusión intravenosa de 1 mg/min. solamente el día 1, y luego en forma de infusión intravenosa durante 1 hora, q4w.

En la presente invención, descrita con anterioridad, que contempla un
10 método de tratamiento de una paciente diagnosticada de cáncer ovárico resistente al platino que incluye la administración a dicha paciente de una cantidad efectiva de un anticuerpo anti-VEGF y un quimioterapéutico, el anticuerpo anti-VEGF se une al epítipo A4.6.1. En una realización adicional, el anticuerpo anti-VEGF es bevacizumab. Aún en otra realización adicional, el anticuerpo anti-VEGF incluye
15 una cadena pesada variable (VH) y una cadena ligera variable (VL), en el que dicha VH tiene una secuencia de aminoácidos con el Id. de Sec. N°2 y dicha VL tiene una secuencia de aminoácidos con el Id. de Sec. N°1.

En la presente invención, descrita con anterioridad, que contempla un
20 método de tratamiento de una paciente diagnosticada de cáncer ovárico resistente al platino que incluye la administración a dicha paciente de una cantidad efectiva de un anticuerpo anti-VEGF y un quimioterapéutico, la cantidad efectiva de dicho anticuerpo anti-VEGF es 10 mg/kg por vía intravenosa cada dos semanas, y la cantidad efectiva de dicho anticuerpo anti-VEGF inicialmente se administra por vía intravenosa durante 90 minutos, con infusiones subsiguientes de 60 minutos y
25 luego de 30 minutos. En una realización adicional, la cantidad efectiva de dicho anticuerpo anti-VEGF es de 15 mg/kg intravenosos cada tres semanas, donde el anticuerpo anti-VEGF inicialmente se administra por vía intravenosa durante 90 minutos, con infusiones subsiguientes de 60 minutos y luego de 30 minutos.

En la presente invención descrita con anterioridad, el anticuerpo anti-VEGF
30 se administra primero a dicha paciente en el primer ciclo y, luego, las administraciones subsiguientes de dicho anticuerpo anti-VEGF son anteriores o posteriores a dicho quimioterapéutico. En otra realización, el anticuerpo anti-VEGF

se administra junto a dicho quimioterapéutico.

En la presente invención, descrita con anterioridad, que contempla un método de tratamiento de una paciente diagnosticada de cáncer ovárico resistente al platino que incluye la administración a dicha paciente de una cantidad efectiva de un anticuerpo anti-VEGF y un quimioterapéutico, tal y como se describe con anterioridad, el tiempo medio de supervivencia libre de enfermedad se prolonga aproximadamente 3 meses con un índice de riesgo (HR) igual a 0,48, en comparación con una paciente con cáncer ovárico resistente al platino que sólo recibe dicho quimioterapéutico. En otra realización, el tiempo medio de supervivencia libre de enfermedad se prolonga, al menos, 3 meses o más con un índice de riesgo (HR) igual a 0,48, en comparación con una paciente con cáncer ovárico resistente al platino que sólo recibe dicho quimioterapéutico. En otra realización, el tiempo medio de supervivencia libre de enfermedad se prolonga, al menos, 3 meses o más con un índice de riesgo (HR) de entre aproximadamente 0,32 y aproximadamente 0,57, en comparación con una paciente con cáncer ovárico resistente al platino que sólo recibe dicho quimioterapéutico. En otra realización, el tiempo medio de supervivencia libre de enfermedad se prolonga aproximadamente 3 meses con un índice de riesgo (HR) de entre aproximadamente 0,32 y aproximadamente 0,57, en comparación con una paciente con cáncer ovárico resistente al platino que sólo recibe dicho quimioterapéutico. Aún en otra realización, en el método descrito con anterioridad, dicho quimioterapéutico es paclitaxel y dicho tiempo medio de supervivencia libre de enfermedad de la paciente se prolonga, al menos, 6 meses o más con un índice de riesgo (HR) de aproximadamente 0,46 en comparación con una paciente con cáncer ovárico resistente al platino que sólo recibe dicho quimioterapéutico. Aún en otra realización, en el método descrito con anterioridad, dicho quimioterapéutico es doxorubicina liposomal pegilada (PLD) y dicho tiempo medio de supervivencia libre de enfermedad del paciente se prolonga, al menos, 2 meses o más con un índice de riesgo de aproximadamente 0,57 en comparación con una paciente con cáncer ovárico resistente al platino que sólo recibe dicho quimioterapéutico. Aún en otra realización, en el método descrito con anterioridad, dicho quimioterapéutico es topotecán y dicho tiempo medio de supervivencia libre de enfermedad de la

paciente se prolonga, al menos, 3 meses o más con un índice de riesgo (HR) de aproximadamente 0,32 en comparación con una paciente con cáncer ovárico resistente al platino que sólo recibe dicho quimioterapéutico. Aún en otra realización, en los métodos descritos con anterioridad, el paciente es menor de 65 años. Aún en otra realización en los métodos descritos con anterioridad, el paciente es igual a o mayor de 65 años. En una realización, en los métodos descritos con anterioridad, el paciente tiene un intervalo libre de platino (PFI) menor de 3 meses. En una realización alternativa, en los métodos descritos con anterioridad, el paciente tiene un PFI de 3 a 6 meses. En una realización, en los métodos descritos con anterioridad, el paciente tiene ascitis abdominal. En una realización alternativa, en los métodos descritos con anterioridad, el paciente no tiene ascitis abdominal.

Aún en otra realización, en el método descrito con anterioridad, el tratamiento también mejora dicha tasa de respuesta objetiva (ORR) de la paciente en comparación con una paciente con cáncer ovárico resistente al platino que sólo recibe dicho quimioterapéutico. En una realización, la ORR mejora, al menos, 1,5 veces o, al menos, 2 veces en comparación con una paciente con cáncer ovárico resistente al platino que sólo recibe dicho quimioterapéutico. Aún en otra realización, la ORR mejora aproximadamente un 30,9% en comparación con una paciente con cáncer ovárico resistente al platino que sólo recibe dicho quimioterapéutico. En otra realización, en el método descrito con anterioridad, donde la ORR mejora, al menos, 1,5 veces en comparación con una paciente con cáncer ovárico resistente al platino que sólo recibe dicho quimioterapéutico, el quimioterapéutico es paclitaxel o doxorubicina liposomal pegilada (PLD). En otra realización, en el método descrito con anterioridad, donde la ORR mejora, al menos, 2 veces en comparación con una paciente con cáncer ovárico resistente al platino que sólo recibe dicho quimioterapéutico, el quimioterapéutico es topotecán.

La presente invención también contempla un equipo que incluye un anticuerpo anti-VEGF que se une sustancialmente al epítipo A4.6.1, un quimioterapéutico y un prospecto o etiqueta con instrucciones para tratar a una paciente diagnosticada de cáncer ovárico resistente al platino, que incluye la administración a dicha paciente de una cantidad efectiva de un anticuerpo anti-VEGF y un quimioterapéutico, en el que dicha paciente recibió dos o menos

regímenes anticáncer previos, en el que dicho tratamiento prolonga el tiempo de supervivencia libre de progresión medio de la paciente en comparación con una paciente con cáncer ovárico resistente al platino que sólo recibe dicho quimioterapéutico. En una realización del equipo descrito con anterioridad, el

5 cáncer ovárico resistente al platino es un cáncer ovárico epitelial (EOC), un carcinoma de las trompas de Falopio (FTC), o un carcinoma peritoneal primario (PPC). En otra realización del equipo descrito con anterioridad, el anticuerpo anti-VEGF es bevacizumab y dicho quimioterapéutico se selecciona a partir de un grupo que incluye paclitaxel, topotecán o doxorubicina liposomal pegilada (PLD).

10 La presente invención también contempla un método para promover la administración de un anticuerpo anti-VEGF que se une sustancialmente al epítipo A4.6.1, y un quimioterapéutico para tratar el cáncer ovárico resistente al platino en una paciente, en el que dicha promoción se proporciona en forma de material escrito. En una realización del método promocional descrito, el anticuerpo anti-

15 VEGF es bevacizumab, y dicho quimioterapéutico se selecciona a partir de un grupo que incluye paclitaxel, topotecán o doxorubicina liposomal pegilada (PLD). En otra realización del método promocional descrito, el material escrito es un prospecto o una etiqueta que acompaña una formulación comercial de dicho anticuerpo anti-VEGF y dicho quimioterapéutico.

20 **BREVE DESCRIPCIÓN DE LAS FIGURAS**

La figura 1 muestra la secuencia de tratamiento con un diseño de estudio de fase III de dos brazos tal y como se describe con más detalle en el ejemplo 1. En ambos brazos 1 y 2, exista la elección de un quimioterapéutico, ya sea paclitaxel, topotecán o PLD. En el brazo 2, la dosis alternativa para bevacizumab es de 15

25 mg/kg cada tres semanas si se selecciona el quimioterapéutico topotecán y se administra a una dosis de 1,25 mg/m² en un esquema de 1-5/cada tres semanas.

La figura 2 muestra el análisis de estratificación de pacientes de los resultados de la supervivencia libre de progresión (PFS) del ensayo de fase III AURELIA, que subdivide las pacientes en subgrupos en base a diferentes factores

30 de riesgo y que compara en qué subgrupo de pacientes el tratamiento combinado con bevacizumab y quimioterapia dio mejores resultados de PFS en relación al tratamiento sólo con quimioterapia. QT = quimioterapia; BEV + QT = bevacizumab

+ quimioterapia; HR = índice de riesgo no ajustado; PFI = intervalo libre de platino medido en meses, donde falta la información de un total de 8 pacientes.

La figura 3 muestra un resumen de las mejores tasas de respuesta objetiva (ORR), medidas mediante un test chi-cuadrado de dos colas con la corrección de Schouten, y se compara el porcentaje de pacientes respondedores RECIST y/o CA-125, los respondedores RECIST sólo y los respondedores CA-125 sólo, así como se comparan los dos brazos de tratamiento, la quimioterapia sola (QT), que en cada caso se muestra en forma de barras con un punteado gris, frente a bevacizumab y la combinación de quimioterapia (BEV + QT), que en cada caso se muestra en forma de barras grises. La N muestra el número de pacientes en cada grupo evaluado.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LAS REALIZACIONES DE LA INVENCIÓN

DEFINICIONES

Un "agente antiangiogénesis" o "inhibidor de la angiogénesis" hace referencia a una sustancia de bajo peso molecular, un polinucleótido, un polipéptido, una proteína aislada, una proteína recombinante, un anticuerpo, o conjugados o proteínas de fusión de los mismos, que inhiben la angiogénesis, la vasculogénesis, o la permeabilidad vascular no deseada, directa o indirectamente. Debe comprenderse que el agente antiangiogénesis incluye los agentes que se unen y bloquean la actividad angiogénica del factor angiogénico o su receptor. Por ejemplo, un agente antiangiogénesis es un anticuerpo u otro antagonista de un agente angiogénico, tal y como se define a lo largo de la especificación o se conoce en la materia, por ejemplo, pero sin limitarse a, anticuerpos para el VEGF-A o para el receptor del VEGF-A (por ejemplo, el receptor KDR o el receptor Flt-1), trampas de VEGF, inhibidores anti-PDGFR, tales como Gleevec™ (imatinib mesilato). Los agentes antiangiogénesis también incluyen el inhibidor nativo de la angiogénesis, por ejemplo, la angiostatina, la endostatina, etc. Véase, por ejemplo, Klagsbrun y D'Amore, Annu. Rev. Physiol., 53:217-39 (1991); Streit y Detmar, Oncogene, 22:3172-3179 (2003) (por ejemplo, la tabla 3 enumera terapias antiangiogénicas para el melanoma maligno); Ferrara & Alitalo, Nature Medicine 5:1359-1364 (1999); Tonini et al., Oncogene, 22:6549-6556 (2003) (por ejemplo, la tabla 2 enumera

factores antiangiogénicos conocidos); y Sato. *Int. J. Clin. Oncol.*, 8:200-206 (2003) (por ejemplo, la tabla 1 enumera los agentes antiangiogénicos utilizados en los ensayos clínicos).

Aquí, el término "anticuerpo" se utiliza en el sentido más amplio, e incluye
5 varias estructuras de anticuerpo, incluyendo, pero sin limitarse a, anticuerpos monoclonales, anticuerpos policlonales, anticuerpos multiespecíficos (por ejemplo, anticuerpos biespecíficos), y fragmentos de anticuerpos de una longitud tal que muestren la actividad de unión al antígeno deseada.

El término "ascitis" o ascitis abdominal hace referencia a un fluido que se ha
10 acumulado en el abdomen en una cantidad excesiva. En presencia de cáncer ovárico, el fluido ascítico suele contener células cancerosas libres flotando que se han desprendido del tumor canceroso. Habitualmente, la presentación de ascitis abdominal indica una enfermedad más sintomática y un peor pronóstico en comparación con las pacientes que no presentan ascitis abdominal.

El término "bevacizumab" hace referencia a un anticuerpo monoclonal
15 recombinante humanizado anti-VEGF generado de acuerdo con Presta et al. (1997) *Cancer Res.* 57:4593-4599, también conocido como "rhUMAb VEGF" o "AVASTIN®". Incluye las regiones marco de la IgG1 humana mutada y las regiones determinantes de complementariedad que se unen al antígeno del anticuerpo
20 monoclonal murino anti-VEGF humano A.4.6.1, que bloquea la unión del VEGF humano a sus receptores. Aproximadamente, el 93% de la secuencia de aminoácidos del bevacizumab, incluyendo la mayoría de las regiones marco, se derivan de la IgG1 humana, y aproximadamente el 7% de la secuencia se deriva del anticuerpo murino A4.6.1. El bevacizumab se une al mismo epítipo que el
25 anticuerpo monoclonal anti-VEGF A4.6.1 producido por el hibridoma ATCC HB 10709.

El "CA-125" hace referencia al antígeno del cáncer 125 o antígeno
carbohidrato 125 y es un ensayo sanguíneo clínicamente aprobado para el
seguimiento de la respuesta al tratamiento y a la predicción del pronóstico tras el
30 tratamiento. Es especialmente útil en la detección de la recurrencia del cáncer ovárico. Aunque se conoce por ser un marcador del cáncer ovárico, también puede elevarse en otros cánceres, incluyendo el cáncer endometrial, el cáncer de las

trompas de Falopio, el cáncer de pulmón, el cáncer de mama y el cáncer gastrointestinal.

Los términos "cáncer" y "canceroso" hacen referencia o describen la condición fisiológica en mamíferos que se caracteriza típicamente por un crecimiento celular no regulado. En esta definición se incluyen los cánceres benignos y los malignos, así como los tumores latentes o las micrometástasis. Algunos ejemplos de cáncer incluyen, pero no se limitan a, carcinoma, linfoma, blastoma, sarcoma, y leucemia. Algunos ejemplos más particulares de tales cánceres incluyen, pero no se limitan a, los cánceres ováricos, incluyendo el cáncer ovárico epitelial (EOC), el carcinoma de las trompas de Falopio (FTC), o el carcinoma peritoneal primario (PPC) o los cánceres ováricos resistentes al platino. Otros cánceres incluyen, por ejemplo, el cáncer de mama, el cáncer de célula escamosa, el cáncer de pulmón (incluyendo el cáncer de pulmón de célula pequeña, el cáncer de pulmón de célula no pequeña, el adenocarcinoma de pulmón y el carcinoma escamoso de pulmón), el cáncer del peritoneo, el cáncer hepatocelular, el cáncer de estómago o gástrico (incluyendo el cáncer gastrointestinal), el cáncer pancreático, el glioblastoma, el cáncer cervical, el cáncer de hígado, el cáncer de vejiga, el hepatoma, el cáncer de colon, el cáncer colorrectal, el cáncer endometrial o uterino, el carcinoma de las glándulas salivales, el cáncer de riñón o renal, el cáncer de hígado, el cáncer de próstata, el cáncer de vulva, el cáncer de tiroides, el carcinoma hepático y varios tipos de cáncer de cabeza y cuello, así como el linfoma de célula B (incluyendo el linfoma no Hodgkin (NHL) de bajo grado/folicular ; el NHL linfocítico pequeño (SL); el NHL de grado intermedio/folicular; el NHL difuso de grado intermedio; el NHL inmunoblástico de alto grado; el NHL linfoblástico de alto grado; el NHL de célula pequeña no escindida de alto grado; el NHL con enfermedad voluminosa; el linfoma de las células de manto; el linfoma relacionado con el SIDA; y la macroglobulinemia de Waldenstrom); la leucemia linfocítica crónica (CLL); la leucemia linfoblástica aguda (ALL); la leucemia de células pelúcidas; la leucemia mieloblástica crónica; el trastorno linfoproliferativo postrasplante (PTLD), así como la proliferación vascular anormal asociada a facomatosis, edema (como el asociado a los tumores cerebrales) y el síndrome de Meigs.

Un "agente quimioterapéutico" es un compuesto químico útil en el tratamiento del cáncer. Algunos ejemplos de agentes quimioterapéuticos incluyen por ejemplo, paclitaxel o topotecán o doxorubicina liposomal pegilada (PLD). Otros ejemplos de agentes quimioterapéuticos incluyen agentes alquilantes tales como la

5 tiotepa y la ciclofosfamida CYTOXAN®; alquilsulfonatos tales como el busulfán, el improsulfán y el piposulfán; aciridinas tales como la benzodopa, la carbocuna, la meturdopa, y la uredopa; etileniminas y metilamelaminas, incluyendo la altretamina, la trietilenemelamina, la trietilenfosforamida, la trietilentiofosforamida y la trimetilolomelamina; acetogeninas (especialmente bulatacina y bulatacinona); la

10 camptotecina; la briostatina; la calistatina; CC-1065 (incluyendo sus análogos sintéticos adocelesina, carcelesina y bicelesina); criptoficinas (particularmente criptoficina 1 y criptoficina 8); la dolastatina; la duocarmicina (incluyendo los análogos sintéticos KW-2189 y CB1-TM1); la eleuterobina; la pancratistatina; la sarcodictina; la espongistatina; mostazas nitrogenadas como el clorambucilo, la

15 clornafacina, la colofosfamida, la estramustina, la ifosfamida, la mecloretamina, el hidrocloreto del óxido de mecloretamina, el melfalán, la novembiquina, la fenesterina, la prednimustina, la trofosfamida, la mostaza de uracilo; nitrosureas como la carmustina, la clorozotocina, la fotemustina, la lomustina, la nimustina, y la ranimustina; antibióticos como los antibióticos de la enedina (por ejemplo,

20 caliqueamicina, especialmente la caliqueamicina gamma1I y la caliqueamicina omega1I (véase, por ejemplo, Agnew, Chem. Intl. Ed. Engl., 33: 183-186 (1994)); dinemicina, incluyendo dinemicina A; bisfosfonatos, tal como el clodronato; la esperamicina; así como el cromóforo neocarcinostatina y la cromoproteína relacionada con los cromóforos antibióticos de la enedina), aclacinomisinas, la

25 actinomicina, la autramicina, la azaserina, bleomicinas, la cactinomicina, la carabicina, la caminomicina, la carcinofilina, cromomicinas, la dactinomicina, la daunorrubicina, la detorrubicina, la 6-diazo-5-oxo-L-norleucina, la ADRIAmicina®, la doxorubicina (incluyendo morfolinodoxorrubicina, cianomorfolinodoxorrubicina, 2-pirrolinodoxorrubicina y desoxidodoxorrubicina), la epirubicina, la esorrubicina, la

30 idarrubicina, la marcelomicina, mitomicinas tales como la mitomicina C, el ácido micofenólico, la nogalamicina, las olivomicinas, la peplomicina, la potfiromicina, la puromicina, la quelamicina, la rodorrubicina, la estreptonigrina, la estreptozocina, la

tubercidina, el ubenimex, la cinostatina, la zorrubicina; antimetabolitos como el metotrexato y el 5-fluorouracilo (5-FU); los análogos del ácido fólico como la denopterina, el metotrexato, la pteropterina, el trimetrexato; análogos de las purinas, tales como la fludarabina, la 6-mercaptopurina, la tiamiprina, la tioguanina;

5 análogos de la pirimidina, tales como la ancitabina, la azacitidina, la 6-azauridina, el carmofur, la citarabina, la didesoxiuridina, la doxifluridina, la enocitabina, la floxuridine; andrógenos como la calusterona, el propionato de dromostanolona, el epitioestanol, el mepitioestano, la testolactona; antiadrenales como la aminoglutetimida, el mitotano, el trilostano; regeneradores del ácido fólico como el

10 ácido frolínico; la aceglatona; el glicósido de aldofosfamida; el ácido aminolevulínico; el eniluracilo; la amsacrina; el bestrabucilo; el bisantreno; el edatraxato; la defofamina; la demecolcina; la diacicuona; la elformitina; el acetato de eliptinio; la epotilona; el etoglúcido; el nitrato de galio; la hidrox urea; el lentinano; la lonidainina; maitansinoides como la maitansina y las ansamitocinas; la

15 mitoguazona; la mitoxantrona; el mopidanmol; la nitraerina; la pentostatina; el fenamet; la pirarrubicina; la losoxantrona; el ácido podofilínico; la 2-etilhidracida; la procarbazona; el complejo polisacárido PSK[®] (JHS Natural Products, Eugene, Oreg.); el razoxano; la rizoxina; el sizofurano; el espirogermanio; el ácido tenuazónico; la triacicuona; la 2,2',2"-triclorotrietilamina; tricotecenos

20 (especialmente la toxina T-2, la verracurina A, la roridina A y la anguidina); el uretano; la vindesina; la dacarbazona; la manomustina; el mitobronitol; el mitolactol; el pipobromano; la gacitosina; el arabinósido ("Ara-C"); la ciclofosfamida; la tiotepa; taxoides, por ejemplo, el paclitaxel TAXOL[®] (Bristol-Myers Squibb Oncology, Princeton, N.J.), el ABRAXANE[®] libre de cromóforo, formulación de paclitaxel en

25 nanopartículas de ingeniería de la albúmina (American Pharmaceutical Partners, Schaumburg, Ill.), y el docetaxel TAXOTERE[®] (Rhone-Poulenc Rorer, Antony, Francia); el clorambucilo; la gemcitabina GEMZAR[®]; la 6-tioguanina; la mercaptopurina; el metotrexato; análogos del platino tal como el cisplatino, el oxaliplatino y el carboplatino; la vinblastina; el platino; el etopósido (VP-16); la

30 ifosfamida; la mitoxantrona; la vincristina; la vinorelbina NAVELBINE[®]; la novantrona; el tenipósido; el edatrexato; la daunomicina; la aminopterina; la xeloda; el ibandronato; el irinotecán (Camptosar, CPT-11) (incluyendo el régimen de

tratamiento de irinotecán con 5-FU y leucovorina); el inhibidor de la topoisomerasa RFS 2000; la difluorometilornitina (DMFO); retinoides tales como el ácido retinoico, la capecitabina; la combretastatina; la leucovorina (LV); el oxaliplatino, incluyendo el régimen de tratamiento con oxaliplatino (FOLFOX); el lapatinib (Tykerb[®]);
5 inhibidores de la PKC-alfa, Raf, H-Ras, EGFR (por ejemplo, erlotinib (Tarceva[®])) y VEGF-A, que reducen la proliferación celular, y sales, ácidos o derivados farmacológicamente aceptables de cualquiera de los anteriores.

El término "simultáneamente" se utiliza aquí para hacer referencia a la administración de dos o más agentes terapéuticos, donde, al menos, parte de la
10 administración se solapa en el tiempo. De acuerdo con esto, una administración simultánea incluye un régimen de dosificación cuando la administración de uno o más agente(s) continúa tras la finalización de la administración de uno o más de los otros agente(s).

El término "cantidad efectiva" hace referencia a una cantidad de un fármaco
15 efectiva para tratar una enfermedad o trastorno en un mamífero. En el caso del cáncer, la cantidad terapéuticamente efectiva del fármaco puede reducir el número de células; reducir el tamaño del tumor, inhibir (es decir, frenar en cierta medida y, preferiblemente parar) la infiltración de células cancerosas en los órganos periféricos; inhibir (es decir, frenar en cierta medida y, preferiblemente parar) las
20 metástasis tumorales; inhibir en cierta medida el crecimiento del tumor; y/o paliar en cierta medida uno o más de los síntomas asociados al trastorno. En relación a la medida en que el fármaco previene el crecimiento y/o mata las células cancerosas existentes, éste puede ser citostático y/o citotóxico. Para la terapia contra el cáncer, se puede medir la eficacia *in vivo*, por ejemplo, mediante la evaluación de la
25 duración de la supervivencia, la duración de la supervivencia libre de progresión (PFS), las tasas de respuesta (RR), la duración de la respuesta, y/o la calidad de vida.

El "epítipo A4.6.1" hace referencia al epítipo reconocido por el anticuerpo anti-VEGF bevacizumab (AVASTIN[®]) (véase Muller Y et al., Structure 15 de
30 septiembre de 1998, 6:1153–1167). En ciertas realizaciones de la invención, los anticuerpos anti-VEGF incluyen, pero no se limitan a, un anticuerpo monoclonal que se une al mismo epítipo que el anticuerpo monoclonal anti-VEGF A4.6.1 producido

por el hibridoma ATCC HB 10709; un anticuerpo monoclonal recombinante humanizado anti-VEGF generado de acuerdo con Presta et al. (1997) Cancer Res. 57:4593-4599.

Un “anticuerpo humano” es aquél que posee una secuencia de aminoácidos correspondiente a la de un anticuerpo producido por un humano o una célula humana, o derivado de una fuente no humana que utiliza los repertorios del anticuerpo humano u otras secuencias codificantes del anticuerpo humano. Esta definición de anticuerpo humano excluye específicamente un anticuerpo humanizado que incluye residuos de unión al antígeno no humanos.

Un anticuerpo “humanizado” hace referencia a un anticuerpo quimérico que incluye residuos de aminoácido de las HVR no humanas y residuos de aminoácido de las FR humanas. En ciertas realizaciones, un anticuerpo humanizado incluirá esencialmente todos los dominios variables (al menos uno, y típicamente dos) en el que todas o esencialmente todas las HVR (por ejemplo, las CDR) corresponden a las de un anticuerpo no humano, y todas o esencialmente todas las FR corresponden a las de un anticuerpo humano. De manera opcional, un anticuerpo humanizado puede incluir, al menos, una porción de una región constante de un anticuerpo derivada de un anticuerpo humano. Una “forma humanizada” de un anticuerpo, por ejemplo, un anticuerpo no humano, hace referencia a un anticuerpo que ha sido sometido a humanización.

El término “región hipervariable” o “HVR” tal y como se utiliza aquí, hace referencia a cada una de las regiones de un dominio variable del anticuerpo que son hipervariables en secuencia y/o que forman bucles estructuralmente definidos (“bucles hipervariables”). Generalmente, los anticuerpos de cuatro cadenas nativos incluyen seis HVR; tres en la VH (H1, H2, H3), y tres en la VL (L1, L2, L3). Las HVR generalmente incluyen residuos de aminoácidos de los bucles hipervariables y/o de las “regiones determinantes de complementariedad” (CDR), siendo estas últimas las que mayor variabilidad de secuencia tienen y/o que están más involucradas en el reconocimiento de antígenos. Algunos ejemplos de bucles hipervariables aparecen en los residuos de aminoácidos 26-32 (L1), 50-52 (L2), 91-96 (L3), 26-32 (H1), 53-55 (H2), y 96-101 (H3). (Chothia y Lesk, J. Mol. Biol. 196:901-917 (1987).) Algunos ejemplos de CDRs (CDR-L1, CDR-L2, CDR-L3, CDR-H1, CDR-H2, y CDR-

H3) aparecen en los residuos de aminoácidos 24-34 de L1, 50-56 de L2, 89-97 de L3, 31-35B de H1, 50-65 de H2, y 95-102 de H3. (Kabat et al., Sequences of Proteins of Immunological Interest, 5ª ed. Public Health Service, National Institutes of Health, Bethesda, MD (1991).). Con la excepción de la CDR1 en la VH, las CDR

5 habitualmente incluyen los residuos de aminoácidos que forman los bucles hipervariables. Las CDR también incluyen “residuos determinantes de especificidad” o “SDR”, que son residuos que contactan con el antígeno. Las SDR se encuentra en las regiones de las CDR llamadas CDR abreviadas, o a-CDR. Algunos ejemplos de a-CDR (a-CDR-L1, a-CDR-L2, a-CDR-L3, a-CDR-H1, a-CDR-

10 H2, y a-CDR-H3) aparecen en los residuos de aminoácidos 31-34 de L1, 50-55 de L2, 89-96 de L3, 31-35B de H1, 50-58 de H2, y 95-102 de H3. (Véase Almagro y Fransson, Front. Biosci. 13:1619-1633 (2008).) A menos que se indique lo contrario, los residuos de las HVR y otros residuos en el dominio variable (por ejemplo, los residuos de la FR) se numeran aquí de acuerdo con Kabat et al., mencionado

15 anteriormente.

Un “individuo” o “sujeto” es un mamífero. Los mamíferos incluyen, pero no se limitan a, animales domesticados (por ejemplo, vacas, ovejas, gatos, perros y caballos), primates (por ejemplo, humanos y primates no humanos como los monos), conejos, y roedores (por ejemplo, ratones y ratas). En ciertas

20 realizaciones, el individuo o sujeto es un humano.

Para los métodos de la presente invención, el término “instruir” a un sujeto hace referencia a proporcionar directrices para la terapia, la medicación, el tratamiento, los regímenes de tratamiento aplicables, y similares, mediante cualquier vía, pero preferiblemente por escrito, en forma de prospecto u otro

25 material promocional escrito.

El término “infusión intravenosa” hace referencia a la introducción de un fármaco en las venas de un sujeto animal o humano durante un periodo de tiempo de más de aproximadamente 5 minutos, preferiblemente de entre aproximadamente 30 y 90 minutos, aunque, de acuerdo con la invención, la infusión intravenosa se

30 administra de forma alternativa durante 10 horas o menos.

El término “bolo intravenoso” o “pulso intravenoso” hace referencia a la administración de un fármaco en una vena de un animal o humano de manera que

el cuerpo recibe el fármaco en aproximadamente 15 minutos o menos, preferiblemente 5 minutos o menos.

Un anticuerpo "aislado" es aquél que se ha separado de un componente de su ambiente natural. En algunas realizaciones, un anticuerpo se purifica a una pureza de más del 95% o 99%, como se determina, por ejemplo, mediante medios electroforéticos (por ejemplo, SDS-PAGE, enfoque isoeléctrico (IEF), electroforesis por capilaridad) o cromatográficos (por ejemplo, HPLC de intercambio iónico o de fase reversa). Para revisar los métodos de evaluación de la pureza del anticuerpo, véase, por ejemplo, Flatman et al., J. Chromatogr. B 848:79-87 (2007).

10 Aquí, una dosis de "mantenimiento" hace referencia a una o más dosis de un agente terapéutico administrado al sujeto durante o tras un periodo de tratamiento. Habitualmente, las dosis de mantenimiento se administran en intervalos de tratamiento espaciados, como aproximadamente cada semana, aproximadamente cada 2 semanas, aproximadamente cada 3 semanas, o aproximadamente cada 4
15 semanas.

La "terapia de mantenimiento" hace referencia a un régimen terapéutico que se da para reducir las posibilidades de recurrencia o progresión de la enfermedad. La terapia de mantenimiento puede proporcionarse durante cualquier periodo de tiempo, incluyendo periodos de tiempo extendidos de hasta de por vida. La terapia
20 de mantenimiento puede proporcionarse tras una terapia inicial o en conjunción con la terapia inicial o terapias adicionales. La dosificación utilizada en las terapias de mantenimiento puede variar y pueden incluir dosis disminuidas en comparación a las dosis utilizadas para otros tipos de terapia. Véase también "mantenimiento" aquí.

El término "marketing" se utiliza aquí para describir la promoción, venta o
25 distribución de un producto (por ejemplo, un fármaco). El marketing incluye específicamente el empaquetado, la publicidad y cualquier actividad comercial con el propósito de comercializar un producto.

Los términos "metástasis" o "metastático" hacen referencia a la extensión del cáncer desde su lugar primario hacia otras partes del cuerpo. Las células
30 cancerosas pueden desprenderse del tumor primario, penetrar en los vasos linfáticos y sanguíneos, circular a través del torrente sanguíneo y crecer en un foco distante (metastatizar) en tejidos normales de cualquier parte del cuerpo. La

metástasis es un proceso secuencial supeditado al desprendimiento de las células tumorales desde el tumor primario, a la circulación a través del torrente sanguíneo, y a la detención en un lugar distante. En el nuevo lugar, las células establecen un aporte sanguíneo y pueden crecer para formar una masa que ponga en peligro la vida. Tanto las vías moleculares estimuladoras como las inhibitorias de las células tumorales regulan el comportamiento, y las interacciones entre las células tumorales y las células huésped del lugar distante también son significativas.

La "monoterapia" hace referencia a un régimen terapéutico que incluye sólo un agente terapéutico para el tratamiento del cáncer o del tumor durante el curso del periodo de tratamiento. La monoterapia mediante la utilización de un antagonista específico del VEGF hace referencia a que el antagonista específico del VEGF se administra en ausencia de una terapia contra el cáncer adicional durante el periodo de tratamiento.

El término "anticuerpo monoclonal", tal y como se utiliza aquí, hace referencia a un anticuerpo obtenido a partir de una población de anticuerpos esencialmente homogéneos, es decir, los anticuerpos individuales que incluye la población son idénticos y/o se unen al mismo epítipo, excepto por las posibles variantes de anticuerpo que, por ejemplo, incluyen mutaciones de aparición natural o que aparecen durante la producción de una preparación de anticuerpos monoclonales, y tales variantes habitualmente se presentan en menor cantidad. A diferencia de las preparaciones de anticuerpos policlonales, que habitualmente incluyen diferentes anticuerpos dirigidos contra diferentes determinantes (epítopos), cada anticuerpo monoclonal de una preparación de anticuerpos monoclonales se dirige contra un sólo determinante en un antígeno. De este modo, el modificador "monoclonal" indica la característica del anticuerpo de obtenerse a partir de poblaciones de anticuerpos esencialmente homólogas, y no debe interpretarse que se requiere la producción del anticuerpo mediante ningún método particular. Por ejemplo, los anticuerpos monoclonales para su utilización de acuerdo con la presente invención pueden elaborarse mediante varias técnicas, incluyendo pero sin limitarse al método del hibridoma, los métodos con DNA recombinante, los métodos de exposición a fagos, y los métodos que utilizan animales transgénicos que contienen todos o parte de los *loci* de la inmunoglobulina humana, tales

métodos y otros métodos ejemplares para la elaboración de anticuerpos monoclonales que se han descrito aquí.

El término "formulación farmacéutica" hace referencia a una preparación que se encuentra de tal manera que permite la actividad biológica de un ingrediente activo incluido en la misma para que sea efectivo, y que no contiene componentes adicionales inaceptablemente tóxicos para un sujeto al que se administra la formulación.

Un "transportador farmacológicamente aceptable" hace referencia a un ingrediente en una formulación farmacológica, diferente a un ingrediente activo, que no es tóxico para un sujeto. Un transportador farmacológicamente aceptable incluye, pero no se limita a, un tampón, un excipiente, un estabilizador o un conservante.

El término "resistente al platino" hace referencia a la progresión de la enfermedad del cáncer ovárico en menos de seis (6) meses desde la finalización de un mínimo de cuatro (4) ciclos de terapia con platino. La fecha se calcula a partir de la última dosis de la terapia con platino.

El término "intervalo libre de platino" (PFI) hace referencia al tiempo comprendido desde la finalización de la terapia basada en platino. En general, cuanto más largo sea el intervalo libre de platino, mayor será la respuesta al tratamiento.

Para los métodos de la presente invención, el término "promocionar" hace referencia a ofrecer, anunciar, vender, o describir un fármaco particular, una combinación de fármacos, o modalidad de tratamiento, mediante cualquiera de los medios, incluyendo por vía escrita, como en forma de prospecto. La promoción aquí hace referencia a la promoción de un agente terapéutico, tal como un antagonista VEGF, por ejemplo, un anticuerpo anti-VEGF o un agente quimioterapéutico, para una indicación, como el tratamiento del cáncer de mama, donde tal promoción está autorizada por la Food and Drug Administration (FDA) dado que se ha demostrado que está asociado con una eficacia terapéutica estadísticamente significativa y una seguridad aceptable en una población de sujetos.

La "supervivencia libre de progresión (PFS)" hace referencia al tiempo desde el tratamiento (o la aleatorización) hasta la primera progresión de la enfermedad o

la muerte. Por ejemplo, es el tiempo en el que el sujeto permanece vivo, sin recidiva del cáncer, por ejemplo, durante un periodo de tiempo de aproximadamente 1 mes, aproximadamente 2 meses, aproximadamente 3 meses, aproximadamente 4 meses, aproximadamente 5 meses, aproximadamente 6 meses, aproximadamente 7 meses, aproximadamente 8 meses, aproximadamente 9 meses, aproximadamente 1 año, aproximadamente 2 años, aproximadamente 3 años, etc., des del inicio del tratamiento o des del inicio del diagnóstico. En un aspecto de la invención, la PFS puede evaluarse mediante los criterios de evaluación de la respuesta en tumores sólidos (RECIST).

Una "población" de sujetos hace referencia a un grupo de sujetos con cáncer, como en un ensayo clínico, o los visitados por los oncólogos que persiguen la aprobación de la FDA para una indicación particular, tal como la terapia para cáncer de mama.

El término "sujeto" hace referencia a un mamífero, incluyendo, pero sin limitarse a, un mamífero humano o no humano, tal como bovino, equino, canino, ovino o felino. Preferiblemente, el sujeto es un humano. Aquí, los pacientes también son sujetos.

La "supervivencia" hace referencia a que el sujeto se mantenga vivo e incluye la supervivencia libre de progresión (PFS) y la supervivencia global (OS). La supervivencia puede estimarse mediante el método de Kaplan-Meier, y cualquier diferencia en la supervivencia se computa mediante la utilización del ensayo estratificado de log-rank.

La "supervivencia global" hace referencia a que el sujeto se mantenga vivo durante un periodo de tiempo definido, de aproximadamente 1 año, aproximadamente 2 años, aproximadamente 3 años, aproximadamente 4 años, aproximadamente 5 años, aproximadamente 10 años, etc., a partir del inicio del tratamiento o a partir del diagnóstico inicial. En los estudios subyacentes a la presente invención, el acontecimiento utilizado para el análisis de la supervivencia fue la muerte por cualquier causa.

La "tasa de respuesta global" o "tasa de respuesta objetiva" (ORR) — el porcentaje de personas que experimentan una disminución del tamaño (o cantidad, en los cánceres sanguíneos) del cáncer durante un periodo de tiempo mínimo; la

ORR es la suma de las tasas de respuestas parciales y completas.

El término "aumento de la supervivencia" o "aumento de la probabilidad de supervivencia" hace referencia a la PFS y/o la OS en los sujetos tratados en relación a los sujetos no tratados (es decir, en relación a los sujetos no tratados con un anticuerpo para el VEGF), o en relación a un protocolo de tratamiento de control, como por ejemplo el tratamiento sólo con el agente quimioterapéutico, como los utilizados en los cuidados estándar de los cánceres ováricos, como por ejemplo, paclitaxel, topotecán o PLD. La supervivencia se monitoriza durante, al menos, aproximadamente un mes, aproximadamente dos meses, aproximadamente cuatro meses, aproximadamente seis meses, aproximadamente nueve meses, o, al menos, aproximadamente 1 año, o, al menos, aproximadamente 2 años, o, al menos, aproximadamente 3 años, o, al menos, aproximadamente 4 años, o, al menos, aproximadamente 5 años, o, al menos, aproximadamente 10 años, etc., después del inicio del tratamiento o después del diagnóstico inicial.

El índice de riesgo (HR) es una definición estadística para las proporciones de acontecimientos. Para los propósitos de la invención, el índice de riesgo se define mediante la representación de la probabilidad de un acontecimiento en el brazo experimental dividida por la probabilidad de un acontecimiento en el brazo control en cualquier momento. El "índice de riesgo" en el análisis de la supervivencia libre de progresión es un resumen de la diferencia entre dos curvas de supervivencia libre de progresión, que representa la reducción del riesgo de muerte en el grupo con tratamiento en comparación con el control, durante un periodo de seguimiento.

Tal y como se utiliza aquí, "tratamiento" (y las variaciones gramaticales del mismo, como "tratar" o "tratando") hace referencia a la intervención clínica en un intento de alterar el curso natural del individuo tratado, y puede llevarse a cabo tanto para la profilaxis como durante el curso de la patología clínica. Los efectos deseables del tratamiento incluyen, pero no se limitan a, la prevención de la aparición o recurrencia de la enfermedad, el alivio de los síntomas, la disminución de cualquiera de las consecuencias patológicas directas o indirectas, la prevención de las metástasis, la disminución de la tasa de progresión de la enfermedad, la mejoría o paliación del estado de la enfermedad, y la remisión o la mejora del

pronóstico. En algunas realizaciones, los anticuerpos de la invención se utilizan para retardar el desarrollo de una enfermedad o para ralentizar la progresión de una enfermedad.

El término “región variable” o “dominio variable” hace referencia al dominio de una cadena pesada o ligera de un anticuerpo que está involucrado en la unión del anticuerpo al antígeno. Generalmente, los dominios variables de la cadena pesada y de la cadena ligera (VH y VL, respectivamente) de un anticuerpo nativo tienen estructuras similares, y cada dominio incluye cuatro regiones marco conservadas (FRs) y tres regiones hipervariables (HVR). (Véase, por ejemplo, Kindt et al. Kuby Immunology, 6ª ed., W.H. Freeman y Co., página 91 (2007).) Un único dominio VH o VL puede ser suficiente para conferir la especificidad de unión al antígeno. Además, los anticuerpos que se unen a un antígeno particular pueden aislarse mediante la utilización de un dominio VH o VL de un anticuerpo que se une al antígeno para cribar una biblioteca de dominios VL o VH complementarios, respectivamente. Véase, por ejemplo, Portolano et al., J. Immunol. 150:880-887 (1993); Clarkson et al., Nature 352:624-628 (1991).

El término "VEGF" o "VEGF-A" se utiliza para hacer referencia al factor de crecimiento celular endotelial vascular de 165 aminoácidos y los factores de crecimiento celular endotelial vascular humanos de 121, 145, 189, y 206 aminoácidos relacionados, tal y como se describe en, por ejemplo, Leung et al. Science, 246:1306 (1989), y Houck et al. Mol. Endocrin., 5:1806 (1991), junto con las formas alélicas naturales y las procesadas de los mismos. El VEGF-A forma parte de una familia génica que incluye VEGF-B, VEGF-C, VEGF-D, VEGF-E, VEGF-F, y PlGF. El VEGF-A se une principalmente a dos receptores tirosina quinasa de alta afinidad, el VEGFR-1 (Flt-1) y el VEGFR-2 (Flk-1/KDR), y este último es el mayor transmisor de las señales mitogénicas celulares endoteliales vasculares del VEGF-A. De manera adicional, se ha identificado a la neuropilina-1 como un receptor para las isoformas de VEGF-A que se unen a la heparina y puede jugar un papel importante en el desarrollo vascular. El término "VEGF" o "VEGF-A" también hace referencia a los VEGF de especies no humanas, como los ratones, las ratas o los primates. A menudo, la forma de VEGF de una especie específica se indica mediante los términos hVEGF para la forma humana de VEGF o mVEGF

para el VEGF murino. Habitualmente, VEGF hace referencia al VEGF humano. El término "VEGF" también se utiliza para hacer referencia a las formas truncadas o fragmentos del polipéptido que incluyen los aminoácidos 8-109 o 1-109 del factor de crecimiento celular endotelial vascular humano de 165 aminoácidos. En la solicitud se pueden identificar varias referencias a cualquiera de estas formas del VEGF, por ejemplo, mediante "VEGF (8-109)," "VEGF (1-109)" o "VEGF165." Las posiciones de los aminoácidos para el VEGF nativo "truncado" se numeran tal y como se indica en la secuencia del VEGF nativo. Por ejemplo, la posición del aminoácido 17 (metionina) en el VEGF nativo truncado también es la posición 17 (metionina) en el VEGF nativo. El VEGF nativo truncado tiene una afinidad de unión a los receptores KDR y Flt-1 comparable con el VEGF nativo.

Un "anticuerpo anti-VEGF" es un anticuerpo que se une al VEGF con suficiente afinidad y especificidad. Normalmente, el anticuerpo seleccionado tendrá una afinidad de unión por el VEGF, por ejemplo, el anticuerpo puede unirse al hVEGF con un valor de K_d de entre 100 nM y 1 pM. Las afinidades del anticuerpo pueden determinarse mediante, por ejemplo, un ensayo basado en la resonancia de plasmón en superficie (como el ensayo BIAcore, tal y como se describe en la solicitud de publicación PCT N° WO2005/012359); un ensayo inmunoabsorbente ligado a enzimas (ELISA); y ensayos de competición (por ejemplo RIA). En ciertas realizaciones, el anticuerpo anti-VEGF de la invención puede utilizarse como agente terapéutico para dirigirse e interferir con enfermedades o condiciones en las que está involucrada la actividad del VEGF. El anticuerpo también puede someterse a otros ensayos de actividad biológica, por ejemplo, para evaluar su efectividad como terapéutico. En la materia se conocen tales ensayos y dependen del antígeno al que se dirigen y a la utilización que se pretende hacer del anticuerpo. Algunos ejemplos incluyen los ensayos de inhibición HUVEC; los ensayos de inhibición del crecimiento celular tumoral (tal y como se describen en la patente WO 89/06692, por ejemplo); los ensayos de citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos (ADCC) y los de citotoxicidad mediada por el complemento (CDC) (patente de EE.UU. N° 5.500.362); y los ensayos de hematopoyesis o de actividad (véase la patente WO 95/27062). Habitualmente, un anticuerpo anti-VEGF no se unirá a otros homólogos de VEGF, como el VEGF-B o

el VEGF-C, ni a otros factores de crecimiento como PIGF, PDGF o bFGF.

Un "antagonista del VEGF" hace referencia a una molécula capaz de neutralizar, bloquear, inhibir, derogar, reducir o interferir con las actividades del VEGF, incluyendo su unión a uno o más de los receptores del VEGF. Los antagonistas del VEGF incluyen anticuerpos anti-VEGF y fragmentos de unión al antígeno del mismo, moléculas receptoras y derivados que se unen específicamente al VEGF, secuestrando así su capacidad de unión a uno o más receptores, anticuerpos anti-receptor del VEGF y antagonistas del receptor del VEGF, tales como inhibidores moleculares pequeños de los VEGFR tirosina quinasa.

Una "proteína quimérica receptora del VEGF" es una molécula receptora del VEGF cuya secuencia de aminoácidos deriva de, al menos, dos proteínas diferentes y, al menos, una de ellas es una proteína receptora del VEGF. En ciertas realizaciones, la proteína quimérica receptora del VEGF es capaz de unirse e inhibir la actividad biológica del VEGF.

Anticuerpos quiméricos y humanizados

En ciertas realizaciones, un anticuerpo proporcionado aquí es un anticuerpo quimérico. Ciertos anticuerpo quiméricos se describen en, por ejemplo, la patente de EE.UU. N° 4.816.567; y en Morrison et al., Proc. Natl. Acad. Sci. EE.UU, 81:6851-6855 (1984)). En un ejemplo, un anticuerpo quimérico incluye una región variable no humana (por ejemplo, una región variable derivada de un ratón, rata, hámster, conejo o primate no humano, como un mono) y una región constante humana. En otro ejemplo adicional, un anticuerpo quimérico es un anticuerpo "de clase cambiada" en el que la clase o subclase se ha modificado en relación a la del anticuerpo padre. Los anticuerpos quiméricos incluyen los fragmentos de unión al antígeno de los mismos.

En ciertas realizaciones, un anticuerpo quimérico es un anticuerpo humanizado. Habitualmente, un anticuerpo no humano se humaniza para reducir inmunogenicidad en los humanos, pero mantiene la especificidad y la afinidad del anticuerpo no humano parental. Generalmente, un anticuerpo humanizado incluye uno o más dominios variables en los que las HVR, por ejemplo, las CDR, (o porciones de las mismas) se derivan de un anticuerpo no humano, y las FR (o las

porciones de las mismas) se derivan de las secuencias de un anticuerpo humano. De manera opcional, un anticuerpo humanizado también incluirá, al menos, una porción de una región constante humana. En algunas realizaciones, algunos residuos de la FR en un anticuerpo humanizado se sustituyen por los residuos correspondientes de un anticuerpo no humano (por ejemplo, el anticuerpo del cual se derivan los residuos de la HVR), por ejemplo, para restaurar o mejorar la especificidad o afinidad del anticuerpo.

Los anticuerpos humanizados y los métodos de elaboración de estos se revisan en, por ejemplo, Almagro y Fransson, *Front. Biosci.* 13:1619-1633 (2008), y se describen adicionalmente en, por ejemplo, Riechmann et al., *Nature* 332:323-329 (1988); Queen et al., *Proc. Nat'l Acad. Sci. EE.UU.* 86:10029-10033 (1989); las patentes de EE.UU. N° 5. 821.337, 7.527.791, 6.982.321, y 7.087.409; Kashmiri et al., *Methods* 36:25-34 (2005) (que describen el injerto de SDR (a-CDR)); Padlan, *Mol. Immunol.* 28:489-498 (1991) (que describen la "resuperficialización"); Dall'Acqua et al., *Methods* 36:43-60 (2005) (que describen la "aleatorización de la FR"); y Osbourn et al., *Methods* 36:61-68 (2005) y Klimka et al., *Br. J. Cancer*, 83:252-260 (2000) (que describen la el enfoque de "selección guiada" de la aleatorización de la FR).

Las regiones marco humanas que pueden utilizarse para la humanización incluyen, pero no se limitan a: regiones marco seleccionadas mediante la utilización del método de "ajuste óptimo" (véase, por ejemplo, Sims et al. *J. Immunol.* 151:2296 (1993)); las regiones marco derivadas de la secuencia consenso de los anticuerpos humanos de un subgrupo particular de las regiones variables de la cadena ligera o pesada (véase, por ejemplo, Carter et al. *Proc. Natl. Acad. Sci. EE.UU.*, 89:4285 (1992); y Presta et al. *J. Immunol.*, 151:2623 (1993)); las regiones marco humanas maduras (mutadas somáticamente) o las regiones marco de línea germinal humana (véase, por ejemplo, Almagro y Fransson, *Front. Biosci.* 13:1619-1633 (2008)); y las regiones marco derivadas a partir del cribado de bibliotecas de FR (véase, por ejemplo, Baca et al., *J. Biol. Chem.* 272:10678-10684 (1997) y Rosok et al., *J. Biol. Chem.* 271:22611-22618 (1996)).

Anticuerpos humanos

En ciertas realizaciones, un anticuerpo proporcionado aquí es un anticuerpo

humano. Los anticuerpos humanos pueden producirse mediante la utilización de varias técnicas conocidas en la materia. De forma general, los anticuerpos humanos se describen en van Dijk y van de Winkel, Curr. Opin. Pharmacol. 5: 368-74 (2001) y Lonberg, Curr. Opin. Immunol. 20:450-459 (2008).

5 Los anticuerpos humanos pueden prepararse mediante la administración de un inmunógeno a un animal transgénico que se ha modificado para producir anticuerpos humanos intactos o anticuerpos con regiones variables humanas intactos en respuesta a la presentación antigénica. Tales animales, habitualmente, contienen todos o una porción de los *loci* de inmunoglobulinas humanas, que
 10 sustituyen los *loci* de inmunoglobulinas endógenas, o que están presentes extracromosómicamente o integrados aleatoriamente a los cromosomas de los animales. En tales ratones transgénicos, generalmente los *loci* de las inmunoglobulinas endógenas se han inactivado. Para la revisión de los métodos de obtención de anticuerpo humanos a partir de animales transgénicos, véase
 15 Lonberg, Nat. Biotech. 23:1117-1125 (2005). Véanse también, por ejemplo, las patentes de EE.UU. N° 6.075.181 y 6.150.584 que describen la tecnología XENOMOUSE™; la patente de EE.UU. N° 5.770.429 que describe la tecnología HUMAB®; la patente de EE.UU. N° 7.041.870 que describe la tecnología K-M MOUSE®, y la solicitud de publicación de patente de EE.UU. N° 2007/0061900, que
 20 describe la tecnología VELOCIMOUSE®). Las regiones variables humanas de los anticuerpos intactos generados mediante tales animales pueden modificarse adicionalmente, por ejemplo, mediante la combinación con una región constante humana diferente.

Los anticuerpos humanos también pueden elaborarse mediante los métodos
 25 basados en el hibridoma. Se han descrito las líneas celulares del mieloma humano y el heteromieloma murino-humano (véase, por ejemplo, Kozbor J. Immunol., 133: 3001 (1984); Brodeur et al., Monoclonal Antibody Production Techniques and Applications, páginas 51-63 (Marcel Dekker, Inc., Nueva York, 1987); y Boerner et al., J. Immunol., 147: 86 (1991).) Los anticuerpos humanos generados mediante la
 30 tecnología del hibridoma de célula B también se describen en Li et al., Proc. Natl. Acad. Sci. EE.UU., 103:3557-3562 (2006). Algunos métodos adicionales incluyen los descritos, por ejemplo, en la patente de EE.UU. N° 7.189.826 (que describe la

producción de anticuerpos monoclonal humanos IgM a partir de líneas celulares de
 hibridoma) y Ni, *Xiandai Mianyixue*, 26(4):265-268 (2006) (que describen los
 hibridomas humano-humano). La tecnología del hibridoma humano (tecnología
 Trioma) también se describe en Vollmers y Brandlein, *Histology and Histopathology*,
 5 20(3):927-937 (2005) y Vollmers y Brandlein, *Methods and Findings in Experimental*
and Clinical Pharmacology, 27(3):185-91 (2005).

Los anticuerpos humanos también pueden generarse mediante el
 aislamiento de las secuencias del dominio variable de la clona Fv seleccionadas a
 partir de bibliotecas de exposición a fagos derivados de humanos. Tales secuencias
 10 del dominio variable pueden combinarse con un dominio constante humano
 deseado. Las técnicas para la selección de los anticuerpos humanos a partir de las
 bibliotecas de anticuerpos se describen a continuación.

Anticuerpos derivados a partir de bibliotecas

Los anticuerpos de la invención pueden aislarse mediante el cribado de
 15 bibliotecas combinatorias para anticuerpos con la actividad o actividades deseadas.
 Por ejemplo, en la materia se conocen varios métodos para generar bibliotecas de
 exposición a fagos y cribar tales bibliotecas para los anticuerpos que poseen las
 características de unión deseadas. Tales métodos se revisan, por ejemplo, en
 Hoogenboom et al. en *Methods in Molecular Biology* 178:1-37 (O'Brien et al., ed.
 20 Human Press, Totowa, NJ, 2001) y se describen adicionalmente, por ejemplo, en
 McCafferty et al., *Nature* 348:552-554; Clackson et al., *Nature* 352: 624-628 (1991);
 Marks et al., *J. Mol. Biol.* 222: 581-597 (1992); Marks y Bradbury, en *Methods in*
Molecular Biology 248:161-175 (Lo, ed., Human Press, Totowa, NJ, 2003); Sidhu et
 al., *J. Mol. Biol.* 338(2): 299-310 (2004); Lee et al., *J. Mol. Biol.* 340(5): 1073-1093
 25 (2004); Fellouse, *Proc. Natl. Acad. Sci. EE.UU.* 101(34): 12467-12472 (2004); y Lee
 et al., *J. Immunol. Methods* 284(1-2): 119-132(2004).

En ciertos métodos de exposición a fagos, los repertorios de los genes de la
 VH y la VL se clonan por separado mediante la reacción en cadena de la
 polimerasa (PCR) y se recombinan aleatoriamente en bibliotecas de fagos, que
 30 pueden cribarse para fagos que se unen a antígenos, tal y como se describe en
 Winter et al., *Ann. Rev. Immunol.*, 12: 433-455 (1994). Habitualmente, los fagos
 muestran fragmentos de anticuerpo, en forma de fragmentos Fv de cadena simple

(scFv) o como fragmentos Fab. Las bibliotecas de fuentes inmunizadas proporcionan anticuerpos de alta afinidad al inmunógeno sin requerir la construcción de hibridomas. De forma alternativa, el repertorio virgen puede clonarse (por ejemplo, a partir de un humano) para proporcionar una fuente única
 5 de anticuerpos contra un amplio rango de antígenos ajenos y también propios sin ninguna inmunización, tal y como se describe en Griffiths et al., EMBO J, 12: 725-734 (1993). Finalmente, las bibliotecas vírgenes también pueden elaborarse de manera sintética mediante la clonación no reconfigurada de los segmentos del gen V de las células madre, y mediante la utilización de cebadores de PCR que
 10 contienen secuencias aleatorias para codificar las regiones CDR3 altamente variables y para lograr la reconfiguración *in vitro*, tal y como se describe en Hoogenboom y Winter, J. Mol. Biol., 227: 381-388 (1992). Las publicaciones de patente que describen las bibliotecas de fagos de anticuerpos humanos incluyen, por ejemplo: la patente de EE.UU. Nº 5.750.373, y la publicación de patente de
 15 EE.UU. Nº 2005/0079574, 2005/0119455, 2005/0266000, 2007/0117126, 2007/0160598, 2007/0237764, 2007/0292936, y 2009/0002360.

Aquí, los anticuerpos o fragmentos de anticuerpo aislados a partir de bibliotecas de anticuerpos humanos se consideran anticuerpos humanos o fragmentos de anticuerpo humano.

20 Anticuerpos anti-VEGF y antagonistas

El antígeno VEGF que se utiliza en la producción de anticuerpos para el VEGF puede ser, por ejemplo, la molécula VEGF₁₆₅ así como otras isoformas del VEGF o un fragmento del mismo que contiene el epítipo deseado. En una realización, el epítipo deseado es el que reconoce el bevacizumab, que se une al
 25 mismo epítipo que el anticuerpo monoclonal anti-VEGF A4.6.1 producido por el hibridoma ATCC HB 10709 (conocido como “epítipo A.4.6.1”, definido aquí). Otras formas del VEGF útiles en la generación de anticuerpos anti-VEGF de la invención serán aparentes para los expertos en la materia.

El VEGF humano se obtuvo mediante un primer cribado de una biblioteca de
 30 cDNA preparada a partir de células humanas, utilizando el cDNA del VEGF bovino como sonda de hibridización. Leung et al. (1989) Science, 246:1306. Un cDNA identificado de este modo codifica por una proteína de 165 aminoácidos que tiene

más del 95% de homología con el VEGF bovino; esta proteína de 165 aminoácidos habitualmente se denomina VEGF humano (hVEGF) o VEGF₁₆₅. La actividad mitogenética del VEGF humano se confirmó mediante la expresión del cDNA del VEGF humano en las células huésped de mamífero. El medio condicionado por las
 5 células transfectadas con el cDNA del VEGF humano promovió la proliferación de las células endoteliales capilares, mientras que las células de control no lo hicieron. Leung et al. (1989) Science, mencionado con anterioridad. Se realizaron esfuerzos adicionales para clonar y expresar el VEGF mediante técnicas de DNA recombinante. (Véase, por ejemplo, Ferrara, Laboratory Investigation 72:615-618
 10 (1995), y las referencias citadas en éste).

El VEGF se expresa en varios tejidos en forma de múltiples formas homodiméricas (121, 145, 165, 189, y 206 aminoácidos por monómero) que resultan del empalme de RNA alternativo. El VEGF₁₂₁ es un mitógeno soluble que no se une a la heparina; las formas más largas del VEGF se unen a la heparina con
 15 una afinidad progresivamente mayor. Las formas de VEGF que se unen a la heparina pueden escindirse en el extremo carboxi-terminal mediante la plasmina para liberar una(s) forma(s) difusible(s) de VEGF. La secuenciación del péptido carboxi-terminal identificado tras la escisión es Arg₁₁₀-Ala₁₁₁. El núcleo proteico amino-terminal, VEGF (1-110) aislado como homodímero, se une a los anticuerpos
 20 monoclonales neutralizantes (como los anticuerpos a los que se hace referencia como 4.6.1 y 3.2E3.1.1) y a las formas solubles de los receptores del VEGF con una afinidad similar, en comparación con el homodímero intacto de VEGF₁₆₅.

Recientemente también se han identificado varias moléculas estructuralmente relacionadas con el VEGF, incluyendo el factor de crecimiento placentario (PIGF), VEGF-B, VEGF-C, VEGF-D y VEGF-E. Ferrara y Davis-Smyth
 25 (1987) Endocr. Rev., mencionado con anterioridad; Ogawa et al. J. Biological Chem. 273:31273-31281 (1998); Meyer et al. EMBO J., 18:363-374 (1999). Se ha identificado un receptor tirosina quinasa, Flt-4 (VEGFR-3), como el receptor del VEGF-C y del VEGF-D. Joukov et al. EMBO. J. 15:1751 (1996); Lee et al. Proc.
 30 Natl. Acad. Sci. EE.UU. 93:1988-1992 (1996); Achen et al. (1998) Proc. Natl. Acad. Sci. EE.UU. 95:548-553. Se ha observado que el VEGF-C está involucrado en la regulación de la endogénesis linfática. Jeltsch et al. Science 276:1423-1425 (1997).

Se han identificado los dos receptores del VEGF, Flt-1 (también llamado VEGFR-1) y KDR (también llamado VEGFR-2). Shibuya et al. (1990) *Oncogene* 8:519-527; de Vries et al. (1992) *Science* 255:989-991; Terman et al. (1992) *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 187:1579-1586. Se ha observado que la neuropilina-1 es un receptor selectivo del VEGF, capaz de unirse a las isoformas de VEGF que se unen a la heparina (Soker et al. (1998) *Cell* 92:735-45).

Los anticuerpos anti-VEGF útiles en los métodos de la invención incluyen cualquier anticuerpo, o fragmento de unión a antígenos del mismo, que se une con una afinidad y especificidad suficientes al VEGF y que puede reducir o inhibir la actividad biológica del VEGF. Habitualmente, un anticuerpo anti-VEGF no se unirá a otros VEGF homólogos, tal como el VEGF-B o el VEGF-C, ni a otros factores de crecimiento como el PIGF, el PDGF, o el bFGF.

En ciertas realizaciones de la invención, los anticuerpos anti-VEGF incluyen, pero no se limitan a, un anticuerpo monoclonal que se une al mismo epítipo que el anticuerpo monoclonal anti-VEGF A4.6.1 producido mediante el hibridoma ATCC HB 10709; un anticuerpo monoclonal anti-VEGF recombinante humanizado generado de acuerdo con Presta et al. (1997) *Cancer Res.* 57:4593-4599. En una realización, el anticuerpo anti-VEGF es "bevacizumab (BV)", también conocido como "rhUMAb VEGF" o "AVASTIN®". Éste incluye las regiones marco de la IgG1 humana mutada y las regiones determinantes de la complementariedad que se unen al antígeno del anticuerpo monoclonal anti-hVEGF murino A.4.6.1, que bloquea la unión del VEGF humano a sus receptores. Aproximadamente, el 93% de la secuencia de aminoácidos del bevacizumab, incluyendo la mayoría de las regiones marco, derivan de la IgG1 humana, y aproximadamente el 7% de la secuencia deriva del anticuerpo murino A4.6.1.

El bevacizumab (AVASTIN®) fue la primera terapia antiangiogénesis aprobada por la FDA y está aprobada para el tratamiento del cáncer colorrectal metastático (primera y segunda línea de tratamiento en combinación con quimioterapia basada en 5-FU intravenosa), cáncer de pulmón de célula no pequeña, avanzado no escamoso (NSCLC) (primera línea de tratamiento de NSCLC irresecable, localmente avanzado, recurrente o metastásico en combinación con carboplatino y paclitaxel) y el cáncer de mama metastático HER2-

negativo (cáncer de mama previamente no tratado, HER2-negativo y metastásico en combinación con paclitaxel).

El bevacizumab y otros anticuerpo humanizados anti-VEGF se describen adicionalmente en la patente de EE.UU N° 6.884.879 publicada el 26 de febrero de 5 2005. Otros anticuerpos incluyen los anticuerpo de la serie G6 o B20 (por ejemplo, G6-31, B20-4.1), tal y como se describe en la publicación PCT N° WO2005/012359, la publicación PCT N° WO2005/044853, y la solicitud de patente de EE.UU. 60/991,302, y el contenido de estas patentes se incorpora aquí como referencia. Para anticuerpos adicionales véanse las patentes de EE.UU. N° 7.060.269, 10 6.582.959, 6.703.020; 6.054.297; WO98/45332; WO 96/30046; WO94/10202; EP 0666868B1; las publicaciones de solicitud de patente de EE.UU. N° 2006009360, 20050186208, 20030206899, 20030190317, 20030203409, y 20050112126; y Popkov et al., Journal of Immunological Methods 288:149-164 (2004). Otros anticuerpos incluyen los que se unen al epítipo funcional del VEGF humano que 15 incluye los residuos F17, M18, D19, Y21, Y25, Q89, I191, K101, E103, y C104 o, de manera alternativa, que incluye los residuos F17, Y21, Q22, Y25, D63, I83 y Q89.

En una realización de la invención, el anticuerpo anti-VEGF tiene una región variable de la cadena ligera que incluye la siguiente secuencia de aminoácidos:

DIQMTQSPSS LSASVGDRVT ITCSASQDIS NYLNWYQQKP GKAPKVLIIYF
20 TSSLHSGVPS RFSGSGSGTD FTLTISSLQP EDFATYYCQQ YSTVPWTFGQ
GTKVEIKR. (Id. de Sec. N°1)

y una región variable de la cadena pesada que incluye la siguiente secuencia de aminoácidos:

EVQLVESGGG LVQPGGSLRL SCAASGYTFT NYGMNWVRQA
25 PGKGLEWVGW INTYTGEPTY AADFKRRFTF SLDTSKSTAY LQMNSLRAED
TAVYYCAKYP HYYGSSHWYF DVWGQGTLVT VSS (Id. de Sec. N°2)

Un "anticuerpo de la serie G6", de acuerdo con esta invención, es un anticuerpo anti-VEGF que deriva de una secuencia de un anticuerpo G6 o un anticuerpo derivado G6 de acuerdo con cada una de las figuras 7, 24-26, y 34-35 30 de la publicación PCT N° WO2005/012359, y la descripción completa de éste se incorpora expresamente aquí como referencia. Véase también la publicación PCT N° WO2005/044853, y la descripción completa de la cual se incorpora

expresamente aquí como referencia. En una realización, el anticuerpo de la serie G6 se une a un epítipo funcional del VEGF humano que incluye los residuos F17, Y21, Q22, Y25, D63, I83 y Q89.

Un "anticuerpo de la serie B20", de acuerdo con esta invención, es un anticuerpo anti-VEGF que deriva de la secuencia del anticuerpo B20 anticuerpo o del anticuerpo derivado B20 de acuerdo con cualquiera de las figuras 27-29 de la publicación PCT N° WO2005/012359, la descripción completa del cual se incorpora expresamente aquí como referencia. Véanse también la publicación PCT N° WO2005/044853, y la solicitud de patente de EE.UU. N° 60/991.302, y el contenido de estas solicitudes de patente se incorpora expresamente aquí como referencia. En una realización, el anticuerpo de la serie B20 se une al epítipo funcional del VEGF humano que incluye los residuos F17, M18, D19, Y21, Y25, Q89, I91, K101, E103, y C104.

Un "epítipo funcional" de acuerdo con esta invención hace referencia a los residuos de aminoácidos de un antígeno que contribuyen enérgicamente a su unión con un anticuerpo. La mutación de cualquiera de estos residuos que contribuyen enérgicamente a la unión del antígeno (por ejemplo, la mutación del VEGF salvaje en su alanina o una mutación homóloga) alterará la unión del anticuerpo, de manera que la tasa de afinidad relativa (IC₅₀ VEGF mutante/IC₅₀ VEGF salvaje) del anticuerpo será de más de 5 (véase el ejemplo 2 de la patente WO2005/012359). En una realización, la tasa de afinidad relativa se determina mediante un ELISA de exposición a fagos que se unen a una solución. En resumen, las inmunoplasmas Maxisorp de 96 pocillos (NUNC) se recubren durante la noche a 4°C con una forma Fab del anticuerpo evaluado a una concentración de 2 mg/ml en PBS, y se bloquea con PBS, BSA al 0,5%, y Tween20 al 0,05%(PBT) durante 2 h. a temperatura ambiente. Primero se incuban las diluciones seriadas de fagos que exponen el hVEGF mutante puntual de la alanina (forma con los residuos 8-109) o el hVEGF salvaje (8-109) en PBT en las placas recubiertas de Fab durante 15 min. a temperatura ambiente, y se lavan las placas con PBS, Tween20 al 0,05% (PBST). El fago unido se detecta con un anticuerpo monoclonal anti-M13 conjugado con peroxidasa de rábano (Amersham Pharmacia) diluido 1:5000 en PBT, se desarrolla con el sustrato 3,3',5,5'-tetrametilbencidina (TMB, Kirkegaard & Perry Labs,

Gaithersburg, Md.) durante aproximadamente 5 min., se templea con 1,0 M de H_3PO_4 , y se lee con el espectrofotómetro a 450 nm. La proporción de valores de IC_{50} ($\text{IC}_{50,\text{ala}}/\text{IC}_{50}$, peso) representa la cantidad de reducción de la afinidad de unión (la afinidad de unión relativa).

5 Moléculas receptoras del VEGF

Los dos receptores del VEGF mejor caracterizados son el VEGFR1 (también conocido como Flt-1) y el VEGFR2 (también conocido como KDR y FLK-1 para el homólogo murino). La especificidad de cada receptor para cada miembro de la familia del VEGF varía pero el VEGF-A se une tanto a Flt-1 como a KDR. Tanto el

10 Flt-1 como el KDR pertenecen a la familia de receptores tirosina quinasa (RTK). Los RTK incluyen una larga familia de receptores transmembrana con actividades biológicas variadas y, al menos, se han identificado diecinueve (19) subfamilias distintas de RTK. La familia de receptores tirosina quinasa (RTK) incluye receptores

15 (Yarden y Ullrich (1988) *Ann. Rev. Biochem.* 57:433-478; Ullrich y Sclessinger (1990) *Cell* 61:243-254). La función intrínseca de los RTK se activa tras la unión a un ligando, que da como resultado la fosforilación del receptor y de múltiples sustratos celulares, y consecuentemente, varias respuestas celulares (Ullrich & Sclessinger (1990) *Cell* 61:203-212). Por consiguiente, la transducción de señal

20 mediada por el receptor tirosina quinasa se inicia mediante la interacción extracelular con un factor de crecimiento específico (ligando), habitualmente seguido de la dimerización del receptor, la estimulación de la actividad intrínseca de la proteína tirosina quinasa y la transfosforilación del receptor. Por esto, los lugares de unión están formados por moléculas de transducción de señal intracelular y

25 llevan a la formación de complejos con un amplio espectro de moléculas de señalización citoplasmáticas que facilitan la respuesta celular apropiada (por ejemplo, división celular, diferenciación, efectos metabólicos, cambios en el microambiente extracelular). Véase, Sclessinger y Ullrich (1992) *Neuron* 9:1-20. Estructuralmente, tanto Flt-1 como KDR tienen siete dominios de tipo

30 inmunoglobulina en el dominio extracelular, una única región transmembrana y una secuencia consenso tirosina quinasa interrumpida por un dominio de inserción de quinasa. Matthews et al. (1991) *Proc. Natl. Acad. Sci. EE.UU.* 88:9026-9030;

Terman et al. (1991) Oncogene 6:1677-1683. El dominio extracelular está involucrado en la unión del VEGF y el dominio intracelular está involucrado en la transducción de señales.

Las moléculas receptoras del VEGF, o los fragmentos de las mismas, que se unen específicamente al VEGF pueden utilizarse en los métodos de la invención para unirse y secuestrar a la proteína VEGF proteína, para evitar su señalización. En ciertas realizaciones, la molécula receptora del VEGF, o el fragmento de unión al VEGF de la misma, es una forma soluble, tal como el sFlt-1. Una forma soluble del receptor ejerce un efecto inhibitorio sobre la actividad biológica de la proteína VEGF mediante la unión al VEGF, evitando así su unión a los receptores naturales presentes en la superficie de las células diana. También se incluyen las proteínas de fusión al receptor del VEGF, y los ejemplos de estos se describen más abajo.

Una proteína quimérica receptora del VEGF es una molécula receptora con la secuencia de aminoácidos derivada a partir de, al menos, dos proteínas diferentes, al menos, una de las cuales es una proteína receptora del VEGF (por ejemplo, los receptores flt-1 o KDR), que es capaz de unirse e inhibir la actividad biológica del VEGF. En ciertas realizaciones, las proteínas quiméricas receptoras del VEGF de la invención incluyen la secuencia de aminoácidos derivada a partir de dos moléculas receptoras del VEGF diferentes; no obstante, la secuencia de aminoácidos que incluye un, dos, tres, cuatro, cinco, seis, o los siete dominios de tipo Ig de la región de unión al ligando extracelular del receptor flt-1 y/o KDR puede enlazarse a la secuencia de aminoácidos de otras proteínas no relacionadas, por ejemplo, secuencias de inmunoglobulina. Las otras secuencias de aminoácidos con la que se combinan los dominios de tipo Ig serán fácilmente aparentes para los expertos en la materia. Algunos ejemplos de proteínas quiméricas receptoras del VEGF incluyen, por ejemplo, Flt-1/Fc, KDR/Fc, o FLt-1/KDR/Fc solubles (también conocido como trampas del VEGF). (Véase, por ejemplo, la solicitud de publicación PCT N° WO97/44453).

Una proteína receptora del VEGF soluble o una proteína quimérica receptora del VEGF de la invención incluye las proteínas receptoras del VEGF que no se fijan a la superficie de las células mediante un dominio transmembrana. Como tal, las formas solubles del receptor del VEGF, incluyendo las proteínas receptoras

quiméricas, aunque son capaces de unirse e inactivar el VEGF, no incluyen un dominio transmembrana y, por consiguiente, generalmente no se asocian con la membrana celular de las células en las que se expresa la molécula.

Utilizaciones terapéuticas y composiciones

5 La invención incluye una terapia antiangiogénica, una nueva estrategia de tratamiento contra el cáncer dirigida a la inhibición del desarrollo de los vasos sanguíneos tumorales necesarios para el suministro de nutrientes que mantienen el crecimiento tumoral. Dado que la angiogénesis está involucrada tanto en el crecimiento del tumor primario como en las metástasis, el tratamiento
10 antiangiogénico proporcionado por la invención es capaz de inhibir el crecimiento neoplásico del tumor en el lugar primario, así como de prevenir las metástasis de tumores en los lugares secundarios, permitiendo que otras terapias ataquen a los tumores.

Específicamente, aquí se proporcionan métodos de tratamiento a sujetos
15 diagnosticados con cáncer ovárico resistente al platino, que incluye la administración al sujeto de un régimen de tratamiento que combina una cantidad efectiva de un quimioterapéutico y un anticuerpo anti-VEGF. Además, el sujeto no es refractario al tratamiento previo del cáncer ovárico y solo fue sometido a dos o menos regímenes anticáncer previos. El régimen de tratamiento que combina la
20 quimioterapia y la administración del anticuerpo anti-VEGF alarga la supervivencia libre de progresión (PFS) del sujeto.

Terapias combinadas

La invención presenta la utilización de composiciones de una combinación de un anticuerpo anti-VEGF con una o más terapias contra el cáncer adicionales.
25 Algunos ejemplos de terapias contra el cáncer incluyen, pero no se limitan a, cirugía, terapia con radiación (radioterapia), bioterapia, inmunoterapia, quimioterapia, o una combinación de estas terapias. Además, se pueden utilizar agentes citotóxicos, agentes antiangiogénicos y antiproliferativos en combinación con el anticuerpo anti-VEGF.

30 En ciertos aspectos de cualquiera de los métodos y utilizaciones, la invención proporciona el tratamiento del cáncer de mama, mediante la administración de cantidades efectivas de un anticuerpo anti-VEGF y un agente

quimioterapéutico a un sujeto diagnosticado de cáncer ovárico resistente al platino. Se pueden utilizar varios agentes quimioterapéuticos en los métodos y utilidades de tratamiento combinado de la invención. Una lista ejemplar y no limitante de agentes quimioterapéuticos contemplados se proporciona aquí en las "definiciones", o se describe aquí. En una realización, el agente quimioterapéutico es paclitaxel. En otra realización, el agente quimioterapéutico es topotecán. Aún en otra realización, el agente quimioterapéutico es doxorubicina liposomal pegilada (PLD).

En un ejemplo, el tratamiento combinado contemplado arriba incluye la administración, que incluye la administración simultánea mediante la utilización de formulaciones separadas o de una única formulación farmacológica, y la administración consecutiva en cualquier orden, donde, preferiblemente, existe un periodo de tiempo en el que ambos (o todos) los agente activos ejercen simultáneamente sus actividades biológicas. La preparación y las pautas de dosificación de dichos agentes quimioterapéuticos pueden utilizarse de acuerdo con las instrucciones del fabricante o tal y como el facultativo experto determine empíricamente. La preparación y las pautas de dosificación de la quimioterapia también se describen en Chemotherapy Service Ed., M. C. Perry, Williams & Wilkins, Baltimore, Md. (1992). El agente quimioterapéutico puede preceder o seguir a la administración del anticuerpo anti-VEGF, o puede administrarse simultáneamente.

En otros aspectos de cualquier de los métodos y utilidades, otros agentes terapéuticos útiles para la terapia combinada del tumor con el anticuerpo de la invención incluyen los antagonistas de otros factores involucrados en el crecimiento tumoral, tales como EGFR, ErbB3, ErbB4, o TNF. A veces, puede ser beneficioso administrar también una o más citoquinas al sujeto. En una realización, el anticuerpo para el VEGF se coadministra con un agente inhibidor del crecimiento. Por ejemplo, el agente inhibidor del crecimiento puede administrarse primero, seguido del anticuerpo para el VEGF. No obstante, también se contemplan la administración simultánea o la administración del anticuerpo para el VEGF primero. Las dosificaciones adecuadas del agente inhibidor del crecimiento son las que se utilizan actualmente y pueden disminuirse debido a la acción combinada (sinergia)

del agente inhibidor del crecimiento y el anticuerpo anti-VEGF.

Aquí, la formulación también incluye más de un compuesto activo necesario para la indicación particular tratada, preferiblemente aquellos con actividades complementarias que no se afectan negativamente entre sí. Por ejemplo, puede ser deseable proporcionar adicionalmente anticuerpos que se unen al EGFR, al VEGF (por ejemplo un anticuerpo que se une a un epítipo diferente o al mismo epítipo del VEGF), el VEGFR, o el ErbB2 (por ejemplo, Herceptin[®]) en la formulación. De manera alternativa, o adicionalmente, la composición puede incluir un agente quimioterapéutico, o un agente citotóxico. Tales moléculas están presentes en combinación de manera adecuada en cantidades efectivas para el propósito deseado.

En ciertos aspectos de cualquiera de los métodos y utilidades, otros agentes terapéuticos útiles para la terapia combinada del cáncer con el anticuerpo de la invención incluyen otros agentes antiangiogénicos. Se han identificado muchos agentes antiangiogénicos y se conocen en la materia, incluyendo los enumerados por Carmeliet y Jain (2000). En una realización, el anticuerpo anti-VEGF de la invención se utiliza en combinación con otro antagonista del VEGF o un antagonista del receptor del VEGF, como las variantes del VEGF, los fragmentos solubles del receptor del VEGF, los aptámeros capaces de bloquear el VEGF o el VEGFR, los anticuerpos anti-VEGFR neutralizantes, los inhibidores del VEGFR tirosina quinasa de bajo peso molecular y cualquier combinación de los mismos. De manera alternativa, o adicionalmente, se pueden coadministrar al sujeto dos o más anticuerpos anti-VEGF.

Para la prevención o el tratamiento de la enfermedad, la dosis apropiada del antagonista específico del VEGF dependerá del tipo de enfermedad tratada, tal y como se define con anterioridad, de la gravedad y el curso de la enfermedad, de si el antagonista específico del VEGF se administra para fines preventivos o terapéuticos, de la terapia previa, de la historia clínica del sujeto, de la respuesta a los antagonistas específicos del VEGF, y del criterio del facultativo correspondiente. El antagonista específico del VEGF se administra adecuadamente al sujeto en un periodo de tiempo o durante una serie de tratamientos. En un régimen de terapia combinada, el antagonista específico del VEGF y uno o más agentes terapéuticos

contra el cáncer de la invención se administran en una cantidad terapéuticamente efectiva o sinérgica. Tal y como se utiliza aquí, una cantidad terapéuticamente efectiva en la cual la coadministración de un antagonista específico del VEGF y otro o más agentes terapéuticos, o la administración de una composición de la invención, resulta en la reducción o inhibición del cáncer, tal y como se describe con anterioridad. Una cantidad terapéuticamente sinérgica es la cantidad de un antagonista específico del VEGF y otro o más agentes terapéuticos necesaria para reducir o eliminar sinérgicamente o significativamente las condiciones o síntomas asociados con una enfermedad particular.

El antagonista específico del VEGF y otro o más agentes terapéuticos pueden administrarse simultáneamente o secuencialmente en una cantidad y durante un tiempo suficiente para reducir o eliminar la aparición o la recurrencia de un tumor silente o una micrometástasis. El antagonista específico del VEGF y otro o más agentes terapéuticos pueden administrarse como terapia de mantenimiento para prevenir o reducir las probabilidades de recurrencia del tumor.

Como los expertos en la materia entenderán, las dosis apropiadas de los agentes quimioterapéuticos u otros agentes contra el cáncer habitualmente serán similares a las utilizadas en las terapias clínicas, por ejemplo, donde los quimioterapéuticos se administran solos o en combinación con otros quimioterapéuticos. Probablemente, la variación de la dosis ocurrirá en relación a la condición tratada. El facultativo que administra el tratamiento será capaz de determinar la dosis apropiada del sujeto individual.

Además de los regímenes terapéuticos anteriores, el sujeto puede someterse a terapia con radiación.

En ciertas realizaciones de cualquiera de los métodos, utilizaciones y composiciones, el anticuerpo para el VEGF administrado es un anticuerpo intacto y desnudo. No obstante, el anticuerpo para el VEGF puede conjugarse con a agente citotóxico. En ciertas realizaciones de cualquiera de los métodos y utilizaciones, el anticuerpo conjugado y/o el antígeno al que se une se internaliza/n en la célula, dando como resultado una mayor eficacia terapéutica del conjugado en relación a la destrucción de la célula cancerosa a la que se une. En una realización, el agente citotóxico se dirige o interfiere con el ácido nucleico de la célula cancerosa. Algunos

ejemplos de tales agentes citotóxicos incluyen maitansinoides, caliqueamicinas, ribonucleasas y endonucleasas de DNA.

La invención también proporciona un método para instruir a un sujeto humano con cáncer ovárico resistente al platino o a un trabajador del sistema sanitario mediante la proporción de unas instrucciones para recibir tratamiento con un anticuerpo anti-VEGF en combinación con un quimioterapéutico y otro o más agentes terapéutico para aumentar el tiempo de supervivencia libre de progresión, disminuir el riesgo del sujeto de padecer una recurrencia del cáncer o para aumentar las probabilidades de supervivencia del sujeto. En algunas realizaciones el método también incluye la proporción de instrucciones para recibir el tratamiento con, al menos, un agente quimioterapéutico. El tratamiento con el anticuerpo anti-VEGF puede ser simultáneo o secuencial al tratamiento con el agente quimioterapéutico. En ciertas realizaciones, se trata al sujeto según se ha instruido mediante el método de instrucción. El tratamiento del cáncer ovárico resistente al platino mediante la administración de un anticuerpo anti-VEGF con o sin quimioterapia puede continuarse hasta que aparezca una recurrencia o la muerte.

La invención también proporciona un método promocional que incluye la promoción de la administración de un anticuerpo anti-VEGF y otro o más agentes terapéuticos para el tratamiento del cáncer ovárico resistente al platino en un sujeto humano. En algunas realizaciones el método también incluye la promoción de la administración de, al menos, un agente quimioterapéutico. La administración del anticuerpo anti-VEGF puede ser simultánea o secuencial a la administración del agente quimioterapéutico. La promoción puede llevarse a cabo de cualquiera de las maneras disponibles. En algunas realizaciones la promoción se lleva a cabo mediante un prospecto que acompaña a la formulación comercial del anticuerpo anti-VEGF. La promoción también puede llevarse a cabo mediante un prospecto que acompaña a la formulación comercial del agente quimioterapéutico. La promoción puede ser una comunicación escrita u oral a un facultativo o a un trabajador del sistema sanitario. En algunas realizaciones, la promoción se lleva a cabo mediante un prospecto donde el prospecto proporciona instrucciones para recibir terapia contra el cáncer ovárico resistente al platino con un anticuerpo anti-VEGF en combinación con otro o más agentes terapéuticos. En una realización

adicional, el prospecto incluye algunos o todos los resultados del ejemplo 1. En algunas realizaciones, la promoción se continua con el tratamiento del sujeto con el anticuerpo anti-VEGF con el agente quimioterapéutico.

La invención proporciona un método comercial, que incluye el marketing de un anticuerpo anti-VEGF en combinación con otro o más agentes terapéuticos para el tratamiento del cáncer ovárico resistente al platino en un sujeto humano para aumentar el tiempo supervivencia libre de progresión del sujeto, disminuir las probabilidades del sujeto de padecer una recurrencia o para aumentar las probabilidades de supervivencia del sujeto. En algunas realizaciones, el método también incluye el marketing de un agente quimioterapéutico para su utilización en combinación con el anticuerpo anti-VEGF. En algunas realizaciones, el marketing se continúa con el tratamiento del sujeto con el anticuerpo anti-VEGF con el agente quimioterapéutico.

También se proporciona un método comercial, que incluye el marketing de un agente quimioterapéutico en combinación con un anticuerpo anti-VEGF para el tratamiento del cáncer ovárico, particularmente el cáncer ovárico resistente al platino, en un sujeto humano para aumentar el tiempo supervivencia libre de progresión del sujeto, disminuir las probabilidades del sujeto de padecer una recurrencia o para aumentar las probabilidades de supervivencia del sujeto. En algunas realizaciones, el marketing se continúa con el tratamiento del sujeto con la combinación del agente quimioterapéutico y el anticuerpo anti-VEGF.

Dosificaciones y duración

La invención se formulará, dosificará y administrará de manera consistente con una buena práctica médica. Los factores a tener en consideración en este contexto incluyen el trastorno particular tratado, el sujeto particular tratado, la condición clínica del sujeto individual, la causa del trastorno, el lugar de liberación del agente, el método de administración, la pauta de administración, y otros factores conocidos por los facultativos médicos. La "cantidad terapéuticamente efectiva" de la invención que se debe administrar estará gobernada por tales consideraciones, y es la mínima cantidad necesaria para prevenir, mejorar, tratar o estabilizar el cáncer; para aumentar el tiempo hasta la progresión (la duración de la supervivencia libre de progresión) o para tratar o prevenir la aparición o recurrencia

de un tumor, un tumor silente o una micrometástasis. Aunque esto es opcional, el antagonista específico del VEGF debe formularse con uno o más agentes utilizados actualmente para prevenir o tratar el cáncer o el riesgo de desarrollo de cáncer. La cantidad efectiva de estos otros agentes depende de la cantidad del antagonista específico del VEGF presente en la formulación, el tipo de trastorno o tratamiento, y otros factores expuestos con anterioridad. Habitualmente, se utilizan en las mismas dosis y con las mismas vías de administración, tal y como se utilizan antes aquí, o aproximadamente con el 1 al 99% de las dosis utilizadas hasta el momento.

Dependiendo del tipo y de la gravedad de la enfermedad, la dosis inicial candidata para la administración a un sujeto puede ser de aproximadamente entre 1 mg/kg y 100 mg/kg (por ejemplo, 0,1-20 mg/kg) de cualquier anticuerpo anti-VEGF, ya sea en una o más administraciones separadas, o mediante infusión continua. En una realización, las dosis deseables incluyen, por ejemplo, 6 mg/kg, 8 mg/kg, 10 mg/kg, y 15 mg/kg. Para las administraciones repetidas o ciclos durante varios días o más, dependiendo de la condición, el tratamiento se mantiene hasta que el cáncer está tratado, tal y como se puede medir por los métodos descritos con anterioridad o los conocidos en la materia. No obstante, otros regímenes de dosificación pueden ser útiles. En un ejemplo, el anticuerpo anti-VEGF se administra una vez a la semana, cada dos semanas, o cada tres semanas, en un intervalo de dosis de entre aproximadamente 6 mg/kg y aproximadamente 15 mg/kg, incluyendo, pero sin limitarse a, 6 mg/kg, 8 mg/kg, 10 mg/kg o 15 mg/kg. El progreso de la terapia de la invención se monitoriza fácilmente mediante las técnicas y los ensayos convencionales. En otras realizaciones, dicho régimen de dosificación se utiliza en combinación con un régimen de quimioterapia en el cáncer ovárico resistente al platino. En el ejemplo 1 de más abajo se proporciona información adicional sobre las dosis adecuadas.

La duración de la terapia continuará hasta que esté indicado médicamente o hasta que se logre un efecto terapéutico deseado (por ejemplo, los descritos aquí). En ciertas realizaciones, la terapia reivindicada se continúa durante 1 mes, 2 meses, 4 meses, 6 meses, 8 meses, 10 meses, 1 año, 2 años, 3 años, 4 años, 5 años, o durante un periodo de años hasta el fin de la vida del sujeto.

Los antagonistas específicos del VEGF de la invención se administran al

sujeto, por ejemplo, a un sujeto humano, de acuerdo con los métodos conocidos, como la administración intravenosa en bolos o mediante la infusión continua durante un periodo de tiempo, la vía intramuscular, intraperitoneal, intracerebroespinal, subcutánea, intrarticular, intrasinovial, intratecal, oral, tópica o inhalatoria. Particularmente, se prefiere la administración local si se asocian toxicidad o efectos secundarios graves con el antagonista del VEGF. También puede utilizarse una estrategia *ex vivo* para las aplicaciones terapéuticas. Las estrategia *ex vivo* incluyen la transfección o transducción de las células obtenidas del sujeto con un polinucleótido que codifica para un antagonista del VEGF. Las células transfectadas o transducidas se devuelven al sujeto. Las células pueden ser cualquier tipo de un amplio rango de tipos, incluyendo, sin limitarse a, células hematopoyéticas (por ejemplo, células de la médula ósea, macrófagos, monocitos, células dendríticas, células T, células B), fibroblastos, células epiteliales, células endoteliales, queratinocitos, o células musculares.

Por ejemplo, si el antagonista específico del VEGF es un anticuerpo, el anticuerpo se administra mediante cualquier vía adecuada, incluyendo la parenteral, subcutánea, intraperitoneal, intrapulmonar e intranasal, y, si se desea un tratamiento inmunosupresor local, también la administración intralesional. Las infusiones parenterales incluyen la administración intramuscular, intravenosa, intrarterial, intraperitoneal o subcutánea. Además, el anticuerpo se administra adecuadamente mediante una infusión de pulso, particularmente con dosis decrecientes del anticuerpo. Preferiblemente, la dosificación se administra mediante inyecciones, y lo más preferible son las inyecciones intravenosas o subcutáneas, en parte relacionado con si la administración es breve o crónica.

En otro ejemplo, el anticuerpo para el VEGF se administra localmente, por ejemplo, mediante inyecciones directas, cuando el trastorno o localización del tumor lo permite, y las inyecciones pueden repetirse periódicamente. El anticuerpo para el VEGF también puede administrarse de manera sistémica en un sujeto o directamente en las células tumorales, por ejemplo, en un tumor o en un lecho tumoral después de la extracción quirúrgica del tumor, para prevenir o reducir la recurrencia local o las metástasis, por ejemplo, de un tumor silente o las micrometástasis.

Formulaciones farmacéuticas

Las formulaciones terapéuticas de los anticuerpos descritas aquí, y utilizadas de acuerdo con la invención, se preparan para su almacenamiento mediante la mezcla de un anticuerpo, con el grado de pureza deseado, con transportadores, excipientes o estabilizantes farmacológicamente aceptables opcionales (Remington's Pharmaceutical Sciences 16^a edición, Osol, A. Ed. (1980)), en forma de formulaciones liofilizadas o soluciones acuosas. Los transportadores, excipientes o estabilizantes aceptables no son tóxicos para el receptor a las dosis y concentraciones utilizadas, e incluyen tampones como el fosfato, el citrato, y otros ácidos orgánicos; antioxidantes, incluyendo el ácido ascórbico y la metionina; conservantes (como cloruro de octadecildimetilbencil amonio; cloruro de hexametonio; cloruro de benzalconi, cloruro de bencetonio; fenol, butil o bencilalcohol; alquilparabenos como el metil o propilparabeno; catecol; resorcinol; ciclohexanol; 3-pentanol; y m-cresol); polipéptidos de bajo peso molecular (menor a aproximadamente 10 residuos); proteínas, como la albúmina sérica, la gelatina o las inmunoglobulinas; polímeros hidrofílicos como la polivinilpirrolidona; aminoácidos como la glicina, la glutamina, la asparagina, la histidina, la arginina, o la lisina; monosacáridos, disacáridos, y otros carbohidratos incluyendo la glucosa, la manosa, o dextrinas; agentes quelantes como el EDTA; azúcares como la sacarosa, el manitol, la trehalosa o el sorbitol; contraiones formadores de sal como el sodio; metales complejos (por ejemplo complejos Zn-proteínas); y/o surfactantes no iónicos como TWEEN[™], PLURONICS[™] o polietilenglicol (PEG). Las formulaciones liofilizadas del anticuerpo anti-VEGF se describen en la patente WO 97/04801, incorporada expresamente aquí como referencia.

De manera opcional, pero preferiblemente, la formulación contiene una sal farmacológicamente aceptable, habitualmente, por ejemplo, cloruro sódico, y preferiblemente a concentraciones aproximadamente fisiológicas. De manera opcional, las formulaciones de la invención pueden contener conservantes farmacológicamente aceptables. En algunas realizaciones, la concentración del conservante va de 0,1 al 2,0%, habitualmente v/v. Los conservantes adecuados incluyen los conocidos en la materia farmacéutica. El bencilalcohol, el fenol, el m-cresol, el metilparabeno, y el propilparabeno son ejemplos de dichos conservantes.

De manera opcional, las formulaciones de la invención pueden incluir un surfactante farmacológicamente aceptable a una concentración de entre 0,005 y 0,02%.

Habitualmente, el bevacizumab se suministra para utilizaciones terapéutica
5 en viales de un sólo uso, sin conservantes, de 100 mg y 400 mg para administrar 4 ml o 16 ml de bevacizumab (25 mg/ml). El producto de 100 mg se formula en 240 mg α , α -trehalosa deshidrato, 23,2 mg de fosfato de sodio (monobásico, monohidrato), 4,8 mg de fosfato de sodio (dibásico, anhidro), 1,6 mg de polisorbato 20, y agua para inyección, USP. El producto de 400 mg se formula en 960 mg α , α -
10 trehalosa deshidrato, 92,8 mg de fosfato de sodio (monobásico, monohidrato), 19,2 mg de fosfato de sodio (dibásico, anhidro), 6,4 mg de polisorbato 20, y agua para inyección, USP. Véase también la etiqueta para el bevacizumab.

Aquí, la formulación también incluye más de un compuesto activo tal y como se necesita para la indicación particular tratada, preferiblemente aquellos con
15 actividades complementarias que no se afectan adversamente entre sí. Por ejemplo, puede desearse la proporción adicional de anticuerpos que se unen al VEGF (por ejemplo un anticuerpo que se une a un epítipo diferente del VEGF), o al VEGFR en la formulación. De manera alternativa o adicional, la composición puede incluir un agente citotóxico, una citoquina, un agente inhibidor del crecimiento y/o
20 un antagonista del VEGFR. Tales moléculas están presentes adecuadamente, combinadas en cantidades efectivas para el propósito deseado.

Los ingredientes activos también pueden estar atrapados en microcápsulas preparadas mediante, por ejemplo, técnicas de coacervación o mediante la polimerización interfacial, por ejemplo, microcápsulas de hidroximetilcelulosa o
25 microcápsulas de gelatina y microcápsulas de poli-(metilmetacilato), respectivamente, en sistemas de liberación de fármacos coloidales (por ejemplo, liposomas, microesferas de albúmina, microemulsiones, nanopartículas y nanocápsulas) o en macroemulsiones. Tales técnicas se describen en Remington's Pharmaceutical Sciences 16^a edición, Osol, A. Ed. (1980).

30 Pueden prepararse preparaciones de liberación sostenida. Algunos ejemplos adecuados de preparaciones de liberación sostenida incluyen las matrices semipermeables de polímeros sólidos hidrofóbicos que contienen el anticuerpo, y

tales matrices están en forma de artículos moldeados, como por ejemplo, películas, microcápsulas. Algunos ejemplos de matrices de liberación sostenida incluyen poliésteres, hidrogeles (por ejemplo, poli(2-hidroxietil-metacrilato), o poli(vinilalcohol)), poliláctidos (patente de EE.UU. N° 3.773.919), copolímeros de ácido L-glutámico y etil-L-glutamato, etilenvinilacetato no degradable, copolímeros degradables de ácido láctico y ácido glicólico como el LUPRON DEPOT™ (microesferas inyectables compuestas por el copolímero de ácido láctico y ácido glicólico, y acetato de leuprolide), y ácido poli-D-(-)-3-hidroxibutírico. Mientras los polímeros como el acetato de etilenvinilo y el ácido láctico-ácido glicólico permiten la liberación de moléculas durante unos 100 días, ciertos hidrogeles liberan proteínas durante periodos de tiempo más cortos. Cuando los anticuerpos encapsulados se mantienen en el cuerpo durante un largo tiempo, estos pueden desnaturalizarse o agregarse como resultado de su exposición a la humedad a 37°C., lo que resulta en una pérdida de actividad biológica y en posibles cambios en la inmunogenicidad. Las estrategias racionales pueden idearse para la estabilización en relación al mecanismo involucrado. Por ejemplo, si se descubre que el mecanismo de agregación es la formación de uniones S-S intermoleculares mediante el intercambio de tio-disulfuros, se puede lograr la estabilización mediante la modificación de los residuos sulfhidrilo, la liofilización a partir de soluciones acídicas, el control del contenido de humedad, mediante la utilización de aditivos adecuados, y el desarrollo de composiciones de matriz de polímero específicas.

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

25 Eficacia del tratamiento

La ventaja principal de cualquiera de los métodos, utilizaciones y composiciones proporcionadas aquí es la habilidad de producir efectos anticáncer marcados en un sujeto humano sin la utilización de toxicidades significativas o efectos adversos, para que el sujeto se beneficie del tratamiento global. En una realización de cualquiera de los métodos, utilizaciones o composiciones, el perfil de seguridad es comparable a los estudios de fase III previos con bevacizumab. La eficacia del tratamiento de la invención puede medirse mediante varios criterios de

valoración utilizados habitualmente en la evaluación de los tratamientos para el cáncer, incluyendo, pero sin limitarse a, la regresión tumoral, el peso del tumor o el encogimiento del tumor, el tiempo hasta la progresión, la duración de supervivencia, supervivencia libre de progresión, la tasa de respuesta global, la duración de la respuesta y la calidad de vida.

Equipos

En otra realización de la invención, se proporciona un artículo de elaboración que contiene los materiales útiles para el tratamiento de los trastornos descritos con anterioridad. El artículo de elaboración incluye un contenedor, una etiqueta y un prospecto. Algunos contenedores adecuados incluyen, por ejemplo, botellas, viales, jeringas, etc. Los contenedores pueden estar formados por varios materiales, como el vidrio o el plástico. El contenedor mantiene la composición efectiva para el tratamiento de la condición y puede tener un puerto de acceso estéril (por ejemplo el contenedor puede ser una bolsa de solución intravenosa o un vial que tiene un tapón perforable por una aguja de inyección hipodérmica). Al menos, un agente activo de la composición es un anticuerpo anti-VEGF. La etiqueta del contenedor, o asociada a éste, indica que la composición se utiliza para el tratamiento de la condición escogida. El artículo de elaboración también puede incluir un segundo contenedor que incluye un tampón farmacológicamente aceptable, como la solución salina tamponada con fosfato, la solución de Ringer y la solución de dextrosa. También puede incluir otros materiales deseables des del punto de vista comercial y del usuario, incluyendo otros tampones, diluyentes, filtros, agujas y jeringas. Además, el artículo de elaboración incluye un prospecto con instrucciones de utilización, incluyendo por ejemplo, la instrucción al usuario de la composición sobre como administrar la composición del anticuerpo anti-VEGF y un agente quimioterapéutico al sujeto, por ejemplo, paclitaxel, topotecán o PLD o combinaciones de los mismos. De manera opcional, el prospecto puede contener algunos o todos los resultados que se muestran en el ejemplo 1.

El anticuerpo anti-VEGF puede empaquetarse solo o en combinación con otros compuestos terapéuticos anticáncer en forma de equipo. De manera opcional, el equipo puede incluir componentes que ayudan a la administración de la dosis unitaria a los sujetos, tal como viales para la reconstitución de formas pulverizadas,

jeringas para la inyección, sistemas de liberación i.v. personalizados, inhaladores, etc. Además, el equipo de dosis unitaria puede contener instrucciones para la preparación y administración de las composiciones. En ciertas realizaciones, la instrucción incluye instrucciones para su utilización, incluyendo por ejemplo, la instrucción al usuario de la composición sobre como administrar la composición del anticuerpo anti-VEGF y un agente quimioterapéutico al sujeto, por ejemplo, paclitaxel, topotecán o PLD o combinaciones de los mismos. De manera opcional, las instrucciones pueden contener algunos o todos los resultados mostrados en el ejemplo 1. El equipo puede elaborarse en forma de una dosis unitaria de un solo uso para un sujeto, múltiples usos para un sujeto particular (a dosis constante o en el que los componentes individuales pueden variar en potencia a medida que avanza la terapia); o el equipo puede contener múltiples dosis adecuadas para la administración a múltiples sujetos ("envasado a granel"). Los componentes del equipo pueden ensamblarse en cajas, blísteres, botellas, tubos y similares.

15 EJEMPLOS

A continuación se muestran ejemplos de métodos y composiciones de la invención. Debe comprenderse que se pueden practicar otras muchas realizaciones, dada la descripción general que se proporciona con anterioridad.

20 **Ejemplo 1 – Un ensayo de fase III de dos brazos, aleatorizado, abierto y multicéntrico de bevacizumab con quimioterapia frente a quimioterapia sola, en pacientes resistente al platino con cáncer ovárico epitelial, de la trompa de falopio o peritoneal primario (AURELIA)**

El ensayo AURELIA evaluó la eficacia y seguridad del bevacizumab en combinación con quimioterapia para el cáncer ovárico resistente al platino. Este estudio se diseñó como una evaluación de fase III de dos brazos, aleatorizado, abierto y prospectivo del bevacizumab con quimioterapia frente a la quimioterapia sola. Para ser elegibles, los pacientes deben tener un cáncer ovárico que progresó en los 6 meses de la terapia basada en platino previa. Se escogieron el paclitaxel, el topotecán o la doxorubicina liposomal pegilada (PLD) como quimioterapéutico de combinación asociados debido a que se utilizan habitualmente para el tratamiento de la enfermedad resistente al platino. Mediante la adición del bevacizumab a la quimioterapia, el ensayo AURELIA buscaba la mejoría de la PFS

en este grupo de pacientes con opciones terapéuticas limitadas y con un pronóstico particularmente peor. El objetivo primario fue la comparación de la supervivencia libre de progresión (PFS) de los pacientes aleatorizados en los grupos con quimioterapia seleccionada sola o con quimioterapia seleccionada y bevacizumab.

- 5 Diseño del estudio – Este ensayo tuvo dos (2) brazos de tratamiento: la quimioterapia sola (brazo 1) y la quimioterapia con bevacizumab (brazo 2). Los pacientes se asignaron aleatoriamente a cada brazo (1:1), véase la figura 1.

Brazo 1 (quimioterapia sola): los pacientes elegibles recibieron una de las siguientes quimioterapias en un ciclo de 4 semanas, a criterio del investigador:

- 10 a. Paclitaxel 80 mg/m² en forma de infusión i.v. durante 1 hora, los días 1, 8, 15 y 22 q4w.
- b. Topotecán 4 mg/m² en forma de infusión i.v. durante 30 minutos, los días 1, 8 y 15 q4w. De manera alternativa, se puede administrar una dosis de 1,25 mg/m² durante 30 minutos, los días 1–5 cada tres semanas.
- 15 c. Doxorrubicina liposomal pegilada 40 mg/m² en forma de infusión i.v. de 1 mg/min sólo el día 1, q4w. Después del ciclo 1, el fármaco puede administrarse en forma de infusión durante 1h.

En relación a la quimioterapia escogida, se implementó una medicación previa de acuerdo con las prácticas locales. Bajo la progresión de la enfermedad,

20 los pacientes del brazo 1 tuvieron la opción de recibir: (a) bevacizumab solo (15 mg/kg i.v. cada tres semanas); o (b) cuidados estándar.

Brazo 2 (quimioterapia con bevacizumab): la quimioterapia se seleccionó a partir las descritas en el brazo 1 a criterio del investigador. La quimioterapia escogida se combinó inicialmente con bevacizumab 10 mg/kg i.v. cada dos

25 semanas (o 15 mg/kg cada tres semanas si se utiliza en combinación con topotecán 1,25 mg/m² en los días 1-5 de una pauta de cada tres semanas). La infusión inicial de bevacizumab fue de 90 minutos, con infusiones subsiguientes de 60 minutos y luego de 30 minutos, según la tolerancia. El bevacizumab se administro antes de la quimioterapia en el primer ciclo, y en los ciclos subsiguientes

30 de quimioterapia se administró antes o después. En el caso que la quimioterapia se completara antes del diagnóstico de enfermedad progresiva, los pacientes siguieron recibiendo el bevacizumab: (a) 10 mg/kg i.v. cada dos semanas; o (b) 15 mg/kg

cada tres semanas si se seleccionó el topotecán y se administró a una dosis de 1,25 mg/m² en los días 1–5 de una pauta de cada tres semanas. Tras la progresión de la enfermedad, los pacientes recibieron el tratamiento de cuidados estándar.

Los análisis de la PFS y la ORR se hicieron en base a las evaluaciones del tumor (según los criterios RECIST) mediante la utilización de pruebas de imagen de secciones transversales (preferiblemente mediante TC o RMN en caso de alergia al contraste) de la pelvis y el abdomen y (mediante rayos X o preferiblemente con un escáner TC) del tórax. Se utilizó la misma técnica de evaluación a lo largo del estudio para la evaluación de una lesión particular.

Las evaluaciones del tumor se realizaron al inicio y luego cada 8 semanas (cada 9 semanas para los pacientes tratados con 1,25 mg/m² de topotecán los días 1–5 de un ciclo de cada tres semanas). Las respuestas se confirmaron con un segundo escáner TC realizado, como mínimo, a las 4 semanas desde el primer cumplimiento de los criterios de respuesta.

La elevación seriada progresiva del CA-125 sérico se utilizó para determinar la respuesta del CA-125 y el intervalo libre de progresión biológica (PFIbio). La supervivencia global se midió a partir de la fecha de aleatorización hasta la fecha de la muerte de cualquier causa.

Población de estudio – Criterios de inclusión

Pacientes ≥18 años y con una enfermedad confirmada histológicamente y documentada. Los tipos histológicos elegibles son los siguientes: adenocarcinoma NOS; adenocarcinoma de células claras; adenocarcinoma endometriode; tumor de Brenner maligno; carcinoma epitelial mixto; adenocarcinoma mucoso; adenocarcinoma seroso; carcinoma de células transicionales; carcinoma indiferenciado.

Los pacientes deben tener una enfermedad resistente al platino (definida como una progresión de <6 meses desde la finalización de un mínimo de 4 ciclos de terapia con platino. La fecha debe calcularse a partir de la última dosis administrada de la terapia de platino).

Los pacientes deben tener una enfermedad medible de acuerdo con los criterios RECIST o evaluable de acuerdo con los criterios de CA-125 del Gynecologic Cancer Intergroup (GCIg), y requieren tratamiento con quimioterapia,

así como un ECOG PS 0–2 y una expectativa de vida de ≥ 12 semanas.

Población de estudio – Criterios de exclusión

Relacionados con el cáncer: pacientes cuya enfermedad es refractaria a sus tratamientos previos con platino. La enfermedad refractaria se define como aquellos
 5 pacientes que progresan durante el tratamiento con platino precedente; tumores no
 epiteliales, incluyendo los tumores Mülllerianos mixtos malignos; los tumores
 ováricos con un bajo potencial de malignidad (es decir, tumores *borderline*); historia
 de otras malignidades clínicamente activas en los 5 años de enrolamiento, excepto
 10 para tumores con un riesgo negligible de metástasis o de muerte, tales como el
 carcinoma basocelular controlado adecuadamente o el carcinoma escamoso de piel
 o el carcinoma *in situ* de cérvix o mama.

Tratamiento previo, actual o planificado: tratamiento previo con >2
 regímenes anticáncer; cualquier radioterapia previa de la pelvis o el abdomen;
 cirugía (incluyendo la biopsia abierta) en las 4 semanas previas al inicio del estudio,
 15 o el adelante de la necesidad de cirugía mayor durante el tratamiento del estudio;
 procedimientos de cirugía menor, en las 24 horas previas al primer tratamiento del
 estudio; exposición previa al anticuerpo murino para el CA-125 anticuerpo
 (aplicable sólo a los pacientes con una enfermedad no medible según los
 criterios RECIST); tratamiento crónico actual o reciente (en los 10 días previos a la
 20 primera dosis del fármaco del estudio) con aspirina (>325 mg/día); tratamiento
 actual o reciente con otro fármaco en investigación durante los 30 días de la
 primera dosis del tratamiento del estudio o la participación previa en este estudio;
 tratamiento diario crónico con corticosteroides (dosis >10 mg/día equivalente a
 metilprednisolona), excluyendo los esteroides inhalados.

25 Laboratorio:

Función inadecuada de la médula ósea: por ejemplo, ANC: $<1.5 \times 10^9/l$, o
 recuento de plaquetas $<100 \times 10^9/l$, o hemoglobina <9 g/dl. Se puede trasfundir a
 los pacientes para mantener unos valores de hemoglobina >9 g/dl. En la exclusión
 también se incluyen parámetros de coagulación inadecuados: aPTT $>1,5 \times$ LSN
 30 (pacientes en tratamiento con heparina deben tener un aPTT de entre 1,5 - 2,5 $\times$
 LSN), o un INR $>1,5$ (en pacientes que reciben anticoagulantes (tal como la
 warfarina), el INR debe estar entre 2,0 y 3,0 en dos mediciones consecutivas,

separadas entre 1-4 días). Las exclusiones incluyen la función hepática inadecuada, definida por: bilirrubina sérica total $>1,5 \times \text{LSN}$ de la institución; fosfatasa alcalina, AST/SGOT o ALT/SGPT $>2,5 \times \text{LSN}$ (o $5 \times \text{LSN}$ en presencia de metástasis hepáticas). Las exclusiones incluyen la función renal inadecuada, 5 definida por una creatinina sérica $>2,0 \text{ mg/dl}$ o $>177 \mu\text{mol/l}$ o un aclaramiento calculado de creatinina $<40 \text{ ml/min}$ (mediante la fórmula de Cockcroft & Gault) para los pacientes a los que se quiere tratar con topotecán; o una proteinuria en tira reactiva de orina de $>2+$. Los pacientes con una proteinuria $\geq 2+$ en el análisis con tira reactiva inicial deben someterse a la recogida de orina durante 24 horas y 10 deben mostrar $\leq 1 \text{ g}$ de proteínas en la orina de 24 horas. De manera alternativa, se puede llevar a cabo la evaluación de la proteinuria de acuerdo con los estándares locales.

Condiciones o procedimientos previos o concomitantes:

Historia o evidencia, tras una exploración física/neurológica, de una 15 enfermedad del SNC no relacionada con el cáncer, a menos que esté tratada adecuadamente con terapia médica estándar (por ejemplo, ataques convulsivos no controlados); metástasis en el SNC sintomáticas; neuropatía periférica preexistente $\geq$ grado 2 de CTC para los pacientes en los que se quiere utilizar paclitaxel; mujeres embarazadas o lactando. Deben evaluarse los test de embarazo séricos en 20 los 7 días previos al inicio del tratamiento del estudio, o en los 14 días (con un test de embarazo urinario confirmatorio en los 7 días previos al inicio del tratamiento del estudio); mujeres con potencial reproductivo (definidas por <2 años tras la última menstruación y que no son quirúrgicamente estériles) que no utilizan medios de contracepción hormonales altamente efectivos o no hormonales (es decir, 25 dispositivos contraceptivos intrauterinos) durante el estudio y durante 6 meses tras la última dosis de la medicación del estudio; historia o evidencia de trastornos trombóticos o hemorrágicos, incluyendo el accidente cerebrovascular (CVA) / infarto, el accidente isquémico transitorio (TIA) o la hemorragia subaracnoidea en los ≤ 6 meses previos al primer tratamiento del estudio; hipertensión no controlada 30 (sistólica mantenida $>150 \text{ mmHg}$ y/o diastólica $>100 \text{ mmHg}$ pese a la terapia antihipertensiva) o enfermedad cardiovascular clínicamente significativa (es decir, activa), incluyendo: infarto de miocardio o angina inestable en los ≤ 6 meses previos

al primer tratamiento del estudio o con un grado II de la New York Heart Association (NYHA), una insuficiencia cardíaca congestiva (ICC) o una arritmia cardíaca grave que requiere medicación (con la excepción de la fibrilación auricular o la taquicardia supraventricular paroxística), o la enfermedad vascular periférica > grado 3 (es decir, sintomática y que interfiere con las actividades de la vida diaria, por lo que requiere reparación o revisión). Las exclusiones también incluyen una fracción de eyección ventricular izquierda, definida mediante ventriculografía isotópica (MUGA)/ecocardiografía (ECHO), por debajo del límite inferior de la normalidad institucional (sólo aplicable a pacientes a los que se quiere tratar con doxorubicina liposomal pegilada); historia de obstrucción intestinal, incluyendo la enfermedad suboclusiva, relacionada con la enfermedad subyacente, e historia de fístula abdominal, perforación gastrointestinal o absceso intrabdominal. Evidencia de afectación rectosigmoidea mediante la exploración pélvica, de afectación intestinal mediante un escáner TC o de síntomas clínicos de obstrucción intestinal; heridas que no curan, úlceras o fracturas óseas; infección activa grave que requiere antibióticos i.v. y/o hospitalización al inicio del estudio; hipersensibilidad conocida a cualquiera de los fármacos o excipientes del estudio; evidencia de cualquier otra condición médica (como una enfermedad psiquiátrica, una úlcera peptídica, etc.), exploración física o hallazgos de laboratorio que puedan interferir con el tratamiento planificado, afectar el cumplimiento del paciente o poner en riesgo al paciente de complicaciones relacionadas con el tratamiento.

RESULTADOS:

Los pacientes elegibles tenían cáncer ovárico (evaluable o medible con los criterios RECIST 1.0) que progresó ≤ 6 meses tras ≥ 4 ciclos de terapia basada en platino. Los pacientes con cáncer ovárico refractario, historia de obstrucción intestinal o > 2 regímenes anticáncer previos no fueron elegibles. Tras la selección de la quimioterapia (doxorubicina liposomal pegilada [PLD], topotecán [TOP] o paclitaxel semanal [PAC]), los pacientes se aleatorizaron en los grupos de quimioterapia sola o con bevacizumab (10 mg/kg cada dos semanas o 15 mg/kg cada tres semanas, en relación a la quimioterapia) hasta su progresión, la aparición de toxicidad inaceptable o la revocación de su consentimiento. Los pacientes en el brazo de la quimioterapia sola pudieron pasarse a la monoterapia con bevacizumab

ante la progresión. El principal criterio de valoración fue la PFS según los criterios RECIST. Los criterios de valoración secundarios fueron la tasa de respuesta objetiva (ORR), la supervivencia global, la seguridad y la calidad de vida. El diseño proporcionó un 80% de potencia para detectar un índice de riesgo de la PFS (HR) de 0,7 con un ensayo estratificado log-rank y una $\alpha=0,05$ después de 247 eventos, asumiendo una PFS media de 4,0 meses con la quimioterapia y 5,7 meses con la quimioterapia + bevacizumab. El tamaño de la muestra se aumentó, tal y como el IDMC sugirió; el análisis principal se planeó tras los eventos en 291 de 361 pacientes.

Entre octubre de 2009 y abril de 2011 se aleatorizaron 361 pacientes para recibir una quimioterapia seleccionada (PLD: 126; PAC: 115; TOP: 120) sola o con bevacizumab. La media de seguimiento es de 13,5 meses.

TABLA 1: RESULTADOS DEL AURELIA DE FASE III

	Quimioterapia (QT)	Bevacizumab + QT
PFS según los criterios RECIST	(N=182)	(N=179)
Eventos, n (%)	166 (91)	135 (75)
HR (95% CI)	0,48 (0,38 - 0,60) Log-rank p<0,001	
Media, meses (95% CI)	3,4 (2,2 – 3,7)	6,7 (5,7 – 7,9)
ORR, % (95% CI)	12,6 (8,0 – 18,4)	30,9 (24,1 – 38,3)
	p=0,001	
	(N=181)	(N=179)
Grado seleccionado ≥3 AEs, %		
Hipertensión (Grado ≥2)	7	20
Proteinuria (Grado ≥2)	1	11
Sangrado	1	1
Accidente tromboembólico	4	5
Arterial	0	2
Venoso	4	3
Perforación GI (Grado ≥2)	0	2

Fístula/absceso (Grado ≥2)	0	2
SLPR	0	1
Neutropenia febril	1	1
ICC	1	1

La figura 2 muestra la estratificación de pacientes de los participantes del ensayo mediante la subdivisión de los pacientes en subgrupos según diferentes factores de riesgo, por ejemplo, la edad en años, mayores o de 65 años y menores de 65 años; pacientes cuyo intervalo libre de platino (PFI) fue de 3 meses (estos son pacientes que habitualmente tiene un factor de peor pronóstico en comparación con otros pacientes) o aquellos cuyo PFI fue de entre 3 y 6 meses; pacientes con una enfermedad o tumores medibles, en centímetros, tal y como se indica; los pacientes con ascitis, lo que significa la presencia de fluido en la cavidad abdominal, habitualmente tienen una enfermedad más sintomática y un pronóstico más pobre en comparación con los que no la tenían; y los pacientes que recibieron una de las tres regímenes de quimioterapia, ya sea paclitaxel, PLD o topotecán, tal y como elija el facultativo que atiende al paciente. Sin tener en cuenta el subgrupo de pacientes tratado, la combinación de bevacizumab y quimioterapia demuestra eficacia y un aumento del beneficio del paciente, dado que en todos los casos los índices de riesgo en cada subgrupo se alinearon al rededor de 0,5, tal y como se muestra en el eje X en la parte inferior de la figura.

La figura 3 compara los dos métodos más comunes para medir la respuesta a la terapia, ya sea mediante la utilización de un ensayo sanguíneo del CA-125 o mediante radiografía (RECIST), o la combinación de ambos (RECIST + CA 125). Mediante la utilización de todos los métodos, los datos muestran que la adición de bevacizumab aumentó la tasa de respuesta global (ORR) en comparación con los pacientes tratados sólo con quimioterapia, lo que indica que la terapia combinada en los pacientes con tumores ováricos estos se encogieron más que con la quimioterapia sola.

Análisis de la cohorte con quimioterapia se resume en la tabla 2 de abajo. En el cáncer ovárico resistente al platino, la mejoría ganada de la PFS y la ORR mediante la adición del bevacizumab a la quimioterapia con un único agente se observó en todas las cohortes con quimioterapia.

TABLA 2: EXPOSICIÓN Y EFICACIA DE LA QUIMIOTERAPIA DEL AURELIA DE FASE III

	PAC (n=115)		PLD (n=126)		TOP (n=120)	
	QT (n=55)	BEV + QT (n=60)	CT (n=64)	BEV + QT (n=62)	QT (n=63)	BEV + QT (n=57)
Edad media, y	60	60	62	63,5	61	60
Estadio FIGO III/IV, %	87	90	81	90	89	96
Intervalo libre de PT <3 meses, %	27	27	20	27	25	26
Nº medio de ciclos de QT (rango)	4 (1–15)	6 (1–13)	3 (1–17)	4 (1–11)	3 (1–11)	6 (1–14)
PFS						
Eventos, %	89	62	95	87	89	77
Media, meses	3,9	10,4	3,5	5,4	2,1	5,8
HR (95% CI) ^a	0,46 (0,30–0,71)		0,57 (0,39–0,83)		0,32 (0,21–0,49)	
ORR, %	28,8	51,7	7,9	18,3	3,3	22,8
Diferencia (95% CI)	22,9 (3,9–41,8)		10,4 (–2,4–23,2)		19,5 (6,7–32,3)	

^a No estratificado

ORR = Tasa de respuesta objetiva (RECIST y/o CA-125)

5 En el cáncer ovárico resistente al platino, la mejoría ganada de la PFS y la ORR mediante la adición del bevacizumab a la quimioterapia con un único agente se observó en todas las cohortes con quimioterapia. El incremento de la exposición a la quimioterapia asociado con una PFS prolongada explica cierto aumento en la toxicidad acumulativa de la quimioterapia.

10 AURELIA es el primer ensayo aleatorizado con bevacizumab en el cáncer ovárico resistente al platino. Se ha demostrado que el bevacizumab y la quimioterapia proporcionan una mejoría estadísticamente y clínicamente

significativa de la ORR y la PFS frente a la quimioterapia sola. El seguimiento cuidadoso de los pacientes minimiza el riesgo de acontecimientos adversos. Éste es el primer ensayo de fase III del cáncer ovárico resistente al platino que muestra un beneficio con una terapia dirigida y una mejoría de los resultados con una combinación frente a la monoterapia.

REIVINDICACIONES

1. Un método de tratamiento de una paciente diagnosticada de cáncer ovárico resistente al platino que incluye la administración a dicha paciente de una cantidad efectiva de un anticuerpo anti-VEGF y un quimioterapéutico, en el que dicha paciente recibió dos o menos regímenes anticáncer previos, en el que dicho tratamiento prolonga el tiempo de supervivencia libre de progresión media de la paciente en comparación con una paciente con cáncer ovárico resistente al platino que sólo recibe dicho quimioterapéutico.
2. El método de la reivindicación 1, en el que dicho cáncer ovárico resistente al platino es un cáncer ovárico epitelial (EOC), un carcinoma de las trompas de Falopio (FTC), o un carcinoma peritoneal primario (PPC).
3. El método de la reivindicación 1, en el que dicha paciente no es refractaria al tratamiento previo con platino.
4. El método de la reivindicación 1, en el que dicha paciente tiene una enfermedad medible de acuerdo con los criterios RECIST 1.0 o una enfermedad evaluable según el CA-125 de acuerdo con los criterios de GCIIG.
5. El método de la reivindicación 1, en el que dicha paciente tiene un estado funcional ECOG de 0-2.
6. El método de la reivindicación 1, en el que dicha paciente tiene una expectativa de vida de, al menos, 12 semanas.
7. El método de la reivindicación 1, en el que dicho quimioterapéutico se selecciona a partir de un grupo que incluye de paclitaxel, topotecán o una doxorubicina liposomal pegilada (PLD).
8. El método de la reivindicación 7, en el que dicha cantidad efectiva de dicho paclitaxel se administra a 80 mg/m^2 en forma de infusión intravenosa durante 1 hora, los días 1, 8, 15 y 22 q4w.
9. El método de la reivindicación 7, en el que dicha cantidad efectiva de dicho topotecán se administra a 4 mg/m^2 en forma de infusión intravenosa durante 30 minutos, los días 1, 8 y 15 q4w.
10. El método de la reivindicación 7, en el que dicha cantidad efectiva de dicho topotecán se administra a $1,25 \text{ mg/m}^2$ en forma de infusión intravenosa

durante 30 minutos, los días 1-5 cada tres semanas.

11. El método de la reivindicación 7, en el que dicha cantidad efectiva de dicha PLD se administra a 40 mg/m^2 en forma de infusión intravenosa de 1 mg/min. sólo el día 1, y a partir de entonces en forma de infusión durante 1 hora, q4w.

5 12. El método de la reivindicación 1, en el que dicho anticuerpo anti-VEGF se une al epítipo A4.6.1.

13. El método de la reivindicación 1, en el que dicho anticuerpo anti-VEGF es bevacizumab.

10 14. El método de la reivindicación 1, en el que dicho anticuerpo anti-VEGF incluye una cadena pesada variable (VH) y una cadena ligera variable (VL), en el que dicha VH tiene una secuencia de aminoácidos con el Id. de Sec. N° 2 y dicha VL tiene una secuencia de aminoácidos con el Id. de Sec. N° 1.

15 15. El método de la reivindicación 1, en el que dicha cantidad efectiva de dicho anticuerpo anti-VEGF es 10 mg/kg por vía intravenosa cada dos semanas.

16. El método de la reivindicación 10, en el que dicha cantidad efectiva de dicho anticuerpo anti-VEGF es 15 mg/kg por vía intravenosa cada tres semanas.

17. El método de la reivindicación 15, en el que dicha cantidad efectiva de dicho anticuerpo anti-VEGF se administra inicialmente por vía intravenosa durante 90 minutos, con infusiones subsiguientes de 60 minutos y luego de 30 minutos.

20 18. El método de la reivindicación 16, en el que dicha cantidad efectiva de dicho anticuerpo anti-VEGF se administra inicialmente por vía intravenosa durante 90 minutos, con infusiones subsiguientes de 60 minutos y luego de 30 minutos.

19. El método de la reivindicación 1, en el que dicho anticuerpo anti-VEGF se administra primero a dicha paciente en el primer ciclo.

25 20. El método de la reivindicación 19, donde las administraciones subsiguientes de dicho anticuerpo anti-VEGF son previas o posteriores a dicho quimioterapéutico.

21. El método de la reivindicación 1, en el que dicho anticuerpo anti-VEGF se administra simultáneamente con dicho quimioterapéutico.

30 22. El método de la reivindicación 1, en el que dicho tiempo medio de supervivencia libre de enfermedad se prolonga aproximadamente 3 meses con un índice de riesgo (HR) igual a 0,48, en comparación con una paciente con cáncer

ovárico resistente al platino que sólo recibe dicho quimioterapéutico.

23. El método de la reivindicación 1, en el que dicho tiempo medio de supervivencia libre de enfermedad se prolonga, al menos, 3 meses o más con un índice de riesgo (HR) igual a 0,48, en comparación con una paciente con cáncer
5 ovárico resistente al platino que sólo recibe dicho quimioterapéutico.

24. El método de la reivindicación 1, en el que dicho tiempo medio de supervivencia libre de enfermedad se prolonga aproximadamente 3 meses con un índice de riesgo (HR) de entre aproximadamente 0,32 y aproximadamente 0,57, en comparación con una paciente con cáncer ovárico resistente al platino que sólo
10 recibe dicho quimioterapéutico.

25. El método de la reivindicación 1, en el que dicho tiempo medio de supervivencia libre de enfermedad se prolonga, al menos, 3 meses o más con un índice de riesgo (HR) de entre aproximadamente 0,32 y aproximadamente 0,57, en comparación con una paciente con cáncer ovárico resistente al platino que sólo
15 recibe dicho quimioterapéutico.

26. El método de la reivindicación 22, 23, 24 o 25, en el que dicha paciente es menor de 65 años.

27. El método de la reivindicación 22, 23, 24 o 25, en el que dicha paciente tiene 65 años o más.

20 28. El método de la reivindicación 22, 23, 24 o 25, en el que dicha paciente tiene un intervalo libre de platino (PFI) menor a 3 meses.

29. El método de la reivindicación 22, 23, 24 o 25, en el que dicha paciente tiene un PFI de 3 a 6 meses.

25 30. El método de la reivindicación 22, 23, 24 o 25, en el que dicha paciente tiene ascitis abdominal.

31. El método de la reivindicación 22, 23, 24 o 25, en el que dicha paciente no tiene ascitis abdominal.

32. El método de la reivindicación 1, en el que dicho tratamiento también mejora dicha tasa de respuesta objetiva (ORR) de la paciente en comparación con
30 una paciente con cáncer ovárico resistente al platino que sólo recibe dicho quimioterapéutico.

33. El método de la reivindicación 32, en el que dicha ORR mejora, al

menos, 1,5 veces en comparación con una paciente con cáncer ovárico resistente al platino que sólo recibe dicho quimioterapéutico.

34. El método de la reivindicación 32, en el que dicha ORR mejora, al menos, 2 veces en comparación con una paciente con cáncer ovárico resistente al platino que sólo recibe dicho quimioterapéutico.

35. El método de la reivindicación 32, en el que dicha ORR mejora aproximadamente un 30,9% en comparación con una paciente con cáncer ovárico resistente al platino que sólo recibe dicho quimioterapéutico.

36. El método de la reivindicación 25, en el que dicho quimioterapéutico es paclitaxel y, además, en el que dicho tiempo medio de supervivencia libre de enfermedad de la paciente se prolonga, al menos, 6 meses o más con un índice de riesgo (HR) de aproximadamente 0,46 en comparación con una paciente con cáncer ovárico resistente al platino que sólo recibe dicho quimioterapéutico.

37. El método de la reivindicación 24, en el que dicho quimioterapéutico es doxorubicina liposomal pegilada (PLD) y, además, en el que dicho tiempo medio de supervivencia libre de enfermedad de la paciente se prolonga, al menos, 2 meses o más con índice de riesgo de aproximadamente 0,57 en comparación con una paciente con cáncer ovárico resistente al platino que sólo recibe dicho quimioterapéutico.

38. El método de la reivindicación 25, en el que dicho quimioterapéutico es topotecán y, además, en el que dicho tiempo medio de supervivencia libre de enfermedad de la paciente se prolonga, al menos, 3 meses o más con un índice de riesgo (HR) de aproximadamente 0,32 en comparación con una paciente con cáncer ovárico resistente al platino que sólo recibe dicho quimioterapéutico.

39. El método de la reivindicación 33, en el que dicho quimioterapéutico es paclitaxel.

40. El método de la reivindicación 33, en el que dicho quimioterapéutico es doxorubicina liposomal pegilada (PLD).

41. El método de la reivindicación 34, en el que dicho quimioterapéutico es topotecán.

42. Un equipo que incluye un anticuerpo anti-VEGF que se une sustancialmente al epítipo A4.6.1, un quimioterapéutico y un prospecto o etiqueta

con instrucciones para tratar una paciente diagnosticada de cáncer ovárico resistente al platino que incluye la administración a dicha paciente de una cantidad efectiva de un anticuerpo anti-VEGF y un quimioterapéutico, en el que dicha paciente recibió dos o menos regímenes anticáncer previos, en el que dicho
5 tratamiento prolonga el tiempo de supervivencia libre de progresión media de la paciente en comparación con una paciente con cáncer ovárico resistente al platino que sólo recibe dicho quimioterapéutico.

43. El equipo de la reivindicación 42, en el que dicho cáncer ovárico resistente al platino es un cáncer ovárico epitelial (EOC), un carcinoma de las
10 trompas de Falopio (FTC), o un carcinoma peritoneal primario (PPC).

44. El equipo de la reivindicación 42, en el que dicho anticuerpo anti-VEGF es bevacizumab y dicho quimioterapéutico se selecciona a partir de un grupo que incluye paclitaxel, topotecán o doxorubicina liposomal pegilada (PLD).

45. Un método de promoción de la administración de un anticuerpo anti-
15 VEGF que se une sustancialmente al epítipo A4.6.1, y un quimioterapéutico para tratar el cáncer ovárico resistente al platino en una paciente, en el que dicha promoción es un material escrito.

46. El método de la reivindicación 45, en el que dicho anticuerpo anti-VEGF es bevacizumab, y dicho quimioterapéutico se selecciona a partir de un
20 grupo que incluye paclitaxel, topotecán o doxorubicina liposomal pegilada (PLD).

47. El método de la reivindicación 45, en el que dicho material escrito es un prospecto o una etiqueta que acompaña a la formulación comercial de dicho anticuerpo anti-VEGF y dicho quimioterapéutico.



(51) International Patent Classification:

C07K 16/22 (2006.01) A61K 31/337 (2006.01)

(21) International Application Number:

PCT/EP2013/054818

(22) International Filing Date:

11 March 2013 (11.03.2013)

(25) Filing Language:

English

(26) Publication Language:

English

(30) Priority Data:

61/610,128	13 March 2012 (13.03.2012)	US
61/653,598	31 May 2012 (31.05.2012)	US
61/672,987	18 July 2012 (18.07.2012)	US

(71) Applicant (for all designated States except US): **F. HOFFMANN-LA ROCHE AG** [CH/CH]; Grenzacherstrasse 124, CH-4070 Basel (CH).

(72) Inventors; and

(71) Applicants (for US only): **BERNASCONI, Corrado** [CH/CH]; Nansenstrasse 7, CH-8050 Zuerich (CH). **BOLLAG, David** [CH/CH]; Amerbachstrasse 33, CH-4057 Basel (CH).

(74) Agent: **BRODBECK, Michel**; Grenzacherstrasse 124, CH-4070 Basel (CH).

(81) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of national protection available): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT,

HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

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

Declarations under Rule 4.17:

— of inventorship (Rule 4.17(iv))

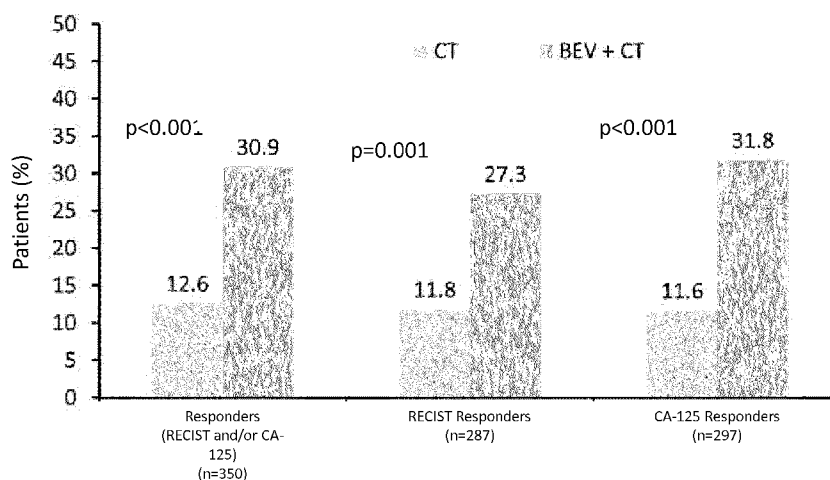
Published:

— with international search report (Art. 21(3))
 — before the expiration of the time limit for amending the claims and to be republished in the event of receipt of amendments (Rule 48.2(h))
 — with sequence listing part of description (Rule 5.2(a))

(88) Date of publication of the international search report:

7 November 2013

(54) Title: COMBINATION THERAPY FOR THE TREATMENT OF OVARIAN CANCER



(57) Abstract: This invention concerns methods of treating a patient diagnosed with a platinum-resistant ovarian cancer comprising administering to said patient an effective amount of an anti-VEGF antibody and a chemotherapeutic.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2013/054818

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
INV. C07K16/22 A61K31/337
ADD.

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 A61K

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 practicable, search terms used)

EPO-Internal, BIOSIS, WPI Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WRIGHT JASON D ET AL: "Bevacizumab combination therapy in recurrent, platinum-refractory, epithelial ovarian carcinoma: A retrospective analysis.", CANCER 1 JUL 2006, vol. 107, no. 1, 1 July 2006 (2006-07-01), pages 83-89, XP002698498, ISSN: 0008-543X page 84, right-hand column, paragraph 2 page 86 - page 88	1-7,11, 37,40
X	US 2007/166388 A1 (DESAI NEIL P [US] ET AL) 19 July 2007 (2007-07-19) paragraph [0031]; table 1 ----- -/--	1-8, 12-14, 19-36, 39,42-47



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 application or patent 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

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

3 September 2013

Date of mailing of the international search report

13/09/2013

Name and mailing address of the ISA/

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

Authorized officer

Le Flao, Katell

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/EP2013/054818

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	RICHARDSON D L ET AL: "Combination gemcitabine, platinum, and bevacizumab for the treatment of recurrent ovarian cancer", GYNECOLOGIC ONCOLOGY, ACADEMIC PRESS, LONDON, GB, vol. 111, no. 3, 1 December 2008 (2008-12-01), pages 461-466, XP025691004, ISSN: 0090-8258, DOI: 10.1016/J.YGYNO.2008.08.011 [retrieved on 2008-09-30] page 464, right-hand column, paragraph 3 - page 465, right-hand column -----	1-6, 12-14, 22-35, 42-47
X	CHURA ET AL: "Bevacizumab plus cyclophosphamide in heavily pretreated patients with recurrent ovarian cancer", GYNECOLOGIC ONCOLOGY, ACADEMIC PRESS, LONDON, GB, vol. 107, no. 2, 1 November 2007 (2007-11-01), pages 326-330, XP022350665, ISSN: 0090-8258, DOI: 10.1016/J.YGYNO.2007.07.017	1-6, 12-14, 22-35
Y	page 328, left-hand column - right-hand column -----	7,36,39
Y	GERBER HANS-PETER ET AL: "Pharmacology and pharmacodynamics of bevacizumab as monotherapy or in combination with cytotoxic therapy in preclinical studies", CANCER RESEARCH, AMERICAN ASSOCIATION FOR CANCER RESEARCH, US, vol. 65, no. 3, 1 February 2005 (2005-02-01), pages 671-680, XP002481174, ISSN: 0008-5472 abstract -----	7,36,39
A	MONK B J ET AL: "Salvage bevacizumab (rhuMAB VEGF)-based therapy after multiple prior cytotoxic regimens in advanced refractory epithelial ovarian cancer", GYNECOLOGIC ONCOLOGY, ACADEMIC PRESS, LONDON, GB, vol. 102, no. 2, 1 August 2006 (2006-08-01), pages 140-144, XP024921476, ISSN: 0090-8258, DOI: 10.1016/J.YGYNO.2006.05.006 [retrieved on 2006-08-01] abstract ----- -/--	1-8, 12-14, 19-36, 39,42-47

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/EP2013/054818

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	MCGONIGLE KATHRYN F ET AL: "Combined weekly topotecan and biweekly bevacizumab in women with platinum-resistant ovarian, peritoneal, or fallopian tube cancer: results of a phase 2 study.", CANCER 15 AUG 2011, vol. 117, no. 16, 15 August 2011 (2011-08-15), pages 3731-3740, XP002712134, ISSN: 1097-0142	9,10,15, 16,38,41
Y	the whole document	17,18
Y	----- COHEN MARTIN H ET AL: "FDA drug approval summary: bevacizumab plus FOLFOX4 as second-line treatment of colorectal cancer.", THE ONCOLOGIST MAR 2007, vol. 12, no. 3, March 2007 (2007-03), pages 356-361, XP002712135, ISSN: 1083-7159 abstract	17,18
A	----- TSUNETOH SATOSHI ET AL: "Topotecan as a molecular targeting agent which blocks the Akt and VEGF cascade in platinum-resistant ovarian cancers.", CANCER BIOLOGY & THERAPY 1 DEC 2010, vol. 10, no. 11, 1 December 2010 (2010-12-01), pages 1137-1146, XP002712136, ISSN: 1555-8576 the whole document	9,10,15, 16,38,41
A	----- WO 2008/075330 A1 (GABIZON ALBERTO A [IL]) 26 June 2008 (2008-06-26) page 1, paragraph 2 - page 2, paragraph 1	11,37,40
A	----- US 2006/013819 A1 (KELSEY STEPHEN M [US]) 19 January 2006 (2006-01-19) claims 1-32; example 5	1-8, 12-14, 19-36, 39,42-47
T	----- BAMIAS A ET AL: "Angiogenesis: a promising therapeutic target for ovarian cancer.", CRITICAL REVIEWS IN ONCOLOGY/HEMATOLOGY DEC 2012, vol. 84, no. 3, December 2012 (2012-12), pages 314-326, XP002698499, ISSN: 1879-0461 page 316, right-hand column, paragraph 1	

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/EP2013/054818

Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☐ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

see additional sheet

1. ☒ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.
- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.
- ☒ No protest accompanied the payment of additional search fees.

FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 210

This International Searching Authority found multiple (groups of) inventions in this international application, as follows:

1. claims: 8, 36, 39(completely); 1-7, 12-14, 19-35, 42-47(partially)

A method of treating a patient diagnosed with a platinum-resistant ovarian cancer comprising administering to said patient an effective amount of an anti-VEGF antibody and a chemotherapeutic, which is paclitaxel.

2. claims: 9, 10, 15-18, 38, 41(completely); 1-7, 12-14, 19-35, 42-47(partially)

A method of treating a patient diagnosed with a platinum-resistant ovarian cancer comprising administering to said patient an effective amount of an anti-VEGF antibody and a chemotherapeutic, which is topotecan

3. claims: 11, 37, 40(completely); 1-7, 12-14, 19-35, 42-47(partially)

A method of treating a patient diagnosed with a platinum-resistant ovarian cancer comprising administering to said patient an effective amount of an anti-VEGF antibody and a chemotherapeutic, which is pegylated liposomal doxorubicin (PLD).

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/EP2013/054818

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 2007166388	A1	19-07-2007	AU 2007317859 A1 15-05-2008
		CA 2668607 A1 15-05-2008	
		CN 101573108 A 04-11-2009	
		EP 2097078 A1 09-09-2009	
		EP 2481405 A1 01-08-2012	
		JP 2010509331 A 25-03-2010	
		KR 20090087906 A 18-08-2009	
		NZ 576856 A 29-06-2012	
		RU 2009121568 A 20-12-2010	
		US 2007166388 A1 19-07-2007	
		WO 2008057562 A1 15-05-2008	
		ZA 200903132 A 25-08-2010	
WO 2008075330	A1	26-06-2008	AU 2007335744 A1 26-06-2008
		BR PI0720850 A2 29-01-2013	
		CA 2673717 A1 26-06-2008	
		KR 20090094148 A 03-09-2009	
		TR 200905706 T1 21-12-2009	
		US 2010297216 A1 25-11-2010	
		US 2012288558 A1 15-11-2012	
		WO 2008075330 A1 26-06-2008	
US 2006013819	A1	19-01-2006	AR 049305 A1 12-07-2006
		AU 2005262459 A1 19-01-2006	
		AU 2011200947 A1 24-03-2011	
		BR PI0511377 A 04-12-2007	
		CA 2567808 A1 19-01-2006	
		CN 101014366 A 08-08-2007	
		DK 1755671 T3 25-03-2013	
		EP 1755671 A1 28-02-2007	
		ES 2398689 T3 21-03-2013	
		GT 200500155 A 15-05-2006	
		HK 1102757 A1 02-08-2013	
		IL 179401 A 31-12-2012	
		JP 2008503476 A 07-02-2008	
		JP 2013014611 A 24-01-2013	
		KR 20070029804 A 14-03-2007	
		KR 20130038407 A 17-04-2013	
		NZ 551376 A 27-11-2009	
		PA 8637101 A1 16-05-2006	
		PE 04612006 A1 04-08-2006	
		SI 1755671 T1 29-03-2013	
		SV 2006002143 A 26-01-2006	
		TW I375564 B 01-11-2012	
		US 2006013819 A1 19-01-2006	
		US 2012107391 A1 03-05-2012	
		WO 2006007398 A1 19-01-2006	
		ZA 200610132 A 26-08-2009	

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

(PCT Article 18 and Rules 43 and 44)

Applicant's or agent's file reference 31339 WO	FOR FURTHER ACTION see Form PCT/ISA/220 as well as, where applicable, item 5 below.	
International application No. PCT/EP2013/054818	International filing date (<i>day/month/year</i>) 11/03/2013	(Earliest) Priority Date (<i>day/month/year</i>) 13/03/2012
Applicant F. HOFFMANN-LA ROCHE AG		

This international search report has been prepared by this International Searching Authority and is transmitted to the applicant according to Article 18. A copy is being transmitted to the International Bureau.

This international search report consists of a total of 8 sheets.

☒ It is also accompanied by a copy of each prior art document cited in this report.

1. Basis of the report

a. With regard to the **language**, the international search was carried out 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))

b. ☐ This international search report has been established taking into account the **rectification of an obvious mistake** authorized by or notified to this Authority under Rule 91 (Rule 43.6*bis*(a)).

c. ☒ With regard to any **nucleotide and/or amino acid sequence** disclosed in the international application, see Box No. I.

2. ☐ **Certain claims were found unsearchable** (See Box No. II)

3. ☒ **Unity of invention is lacking** (see Box No. III)

4. With regard to the **title**,

- ☒ the text is approved as submitted by the applicant
☐ the text has been established by this Authority to read as follows:

5. With regard to the **abstract**,

- ☒ the text is approved as submitted by the applicant
☐ the text has been established, according to Rule 38.2, by this Authority as it appears in Box No. IV. The applicant may, within one month from the date of mailing of this international search report, submit comments to this Authority

6. With regard to the **drawings**,

- a. the figure of the **drawings** to be published with the abstract is Figure No. 3
☒ as suggested by the applicant
☐ as selected by this Authority, because the applicant failed to suggest a figure
☐ as selected by this Authority, because this figure better characterizes the invention
b. ☐ none of the figures is to be published with the abstract

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/EP2013/054818

Box No. I Nucleotide and/or amino acid sequence(s) (Continuation of item 1.c of the first sheet)

1. With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application and necessary to the claimed invention, the international search was carried out on the basis of:
 - a. (means)

☐

 on paper
 - ☒

 in electronic form
 - b. (time)

☒

 in the international application as filed
 - ☐

 together with the international application in electronic form
 - ☐

 subsequently to this Authority for the purpose of search
2.

☐

 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.
3. Additional comments:

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/EP2013/054818

Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☐ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

see additional sheet

1. ☒ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.
- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.
- ☒ No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/EP2013/054818

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

INV. C07K16/22 A61K31/337
ADD.

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 A61K

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 practicable, search terms used)

EPO-Internal, BIOSIS, WPI Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WRIGHT JASON D ET AL: "Bevacizumab combination therapy in recurrent, platinum-refractory, epithelial ovarian carcinoma: A retrospective analysis.", CANCER 1 JUL 2006, vol. 107, no. 1, 1 July 2006 (2006-07-01), pages 83-89, XP002698498, ISSN: 0008-543X page 84, right-hand column, paragraph 2 page 86 - page 88 -----	1-7,11, 37,40
X	US 2007/166388 A1 (DESAI NEIL P [US] ET AL) 19 July 2007 (2007-07-19) paragraph [0031]; table 1 ----- -/-	1-8, 12-14, 19-36, 39,42-47



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 application or patent 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

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

3 September 2013

Date of mailing of the international search report

13/09/2013

Name and mailing address of the ISA/

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

Authorized officer

Le Flao, Katell

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/EP2013/054818

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	RICHARDSON D L ET AL: "Combination gemcitabine, platinum, and bevacizumab for the treatment of recurrent ovarian cancer", GYNECOLOGIC ONCOLOGY, ACADEMIC PRESS, LONDON, GB, vol. 111, no. 3, 1 December 2008 (2008-12-01), pages 461-466, XP025691004, ISSN: 0090-8258, DOI: 10.1016/J.YGYNO.2008.08.011 [retrieved on 2008-09-30] page 464, right-hand column, paragraph 3 - page 465, right-hand column -----	1-6, 12-14, 22-35, 42-47
X	CHURA ET AL: "Bevacizumab plus cyclophosphamide in heavily pretreated patients with recurrent ovarian cancer", GYNECOLOGIC ONCOLOGY, ACADEMIC PRESS, LONDON, GB, vol. 107, no. 2, 1 November 2007 (2007-11-01), pages 326-330, XP022350665, ISSN: 0090-8258, DOI: 10.1016/J.YGYNO.2007.07.017	1-6, 12-14, 22-35
Y	page 328, left-hand column - right-hand column -----	7,36,39
Y	GERBER HANS-PETER ET AL: "Pharmacology and pharmacodynamics of bevacizumab as monotherapy or in combination with cytotoxic therapy in preclinical studies", CANCER RESEARCH, AMERICAN ASSOCIATION FOR CANCER RESEARCH, US, vol. 65, no. 3, 1 February 2005 (2005-02-01), pages 671-680, XP002481174, ISSN: 0008-5472 abstract -----	7,36,39
A	MONK B J ET AL: "Salvage bevacizumab (rhuMAB VEGF)-based therapy after multiple prior cytotoxic regimens in advanced refractory epithelial ovarian cancer", GYNECOLOGIC ONCOLOGY, ACADEMIC PRESS, LONDON, GB, vol. 102, no. 2, 1 August 2006 (2006-08-01), pages 140-144, XP024921476, ISSN: 0090-8258, DOI: 10.1016/J.YGYNO.2006.05.006 [retrieved on 2006-08-01] abstract ----- -/--	1-8, 12-14, 19-36, 39,42-47

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/EP2013/054818

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	MCGONIGLE KATHRYN F ET AL: "Combined weekly topotecan and biweekly bevacizumab in women with platinum-resistant ovarian, peritoneal, or fallopian tube cancer: results of a phase 2 study.", CANCER 15 AUG 2011, vol. 117, no. 16, 15 August 2011 (2011-08-15), pages 3731-3740, XP002712134, ISSN: 1097-0142	9,10,15, 16,38,41
Y	the whole document	17,18
Y	COHEN MARTIN H ET AL: "FDA drug approval summary: bevacizumab plus FOLFOLX as second-line treatment of colorectal cancer.", THE ONCOLOGIST MAR 2007, vol. 12, no. 3, March 2007 (2007-03), pages 356-361, XP002712135, ISSN: 1083-7159 abstract	17,18
A	TSUNETOH SATOSHI ET AL: "Topotecan as a molecular targeting agent which blocks the Akt and VEGF cascade in platinum-resistant ovarian cancers.", CANCER BIOLOGY & THERAPY 1 DEC 2010, vol. 10, no. 11, 1 December 2010 (2010-12-01), pages 1137-1146, XP002712136, ISSN: 1555-8576 the whole document	9,10,15, 16,38,41
A	WO 2008/075330 A1 (GABIZON ALBERTO A [IL]) 26 June 2008 (2008-06-26) page 1, paragraph 2 - page 2, paragraph 1	11,37,40
A	US 2006/013819 A1 (KELSEY STEPHEN M [US]) 19 January 2006 (2006-01-19) claims 1-32; example 5	1-8, 12-14, 19-36, 39,42-47
T	BAMIAS A ET AL: "Angiogenesis: a promising therapeutic target for ovarian cancer.", CRITICAL REVIEWS IN ONCOLOGY/HEMATOLOGY DEC 2012, vol. 84, no. 3, December 2012 (2012-12), pages 314-326, XP002698499, ISSN: 1879-0461 page 316, right-hand column, paragraph 1	

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/EP2013/054818

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 2007166388	A1	19-07-2007	AU 2007317859 A1 15-05-2008
		CA 2668607 A1 15-05-2008	
		CN 101573108 A 04-11-2009	
		EP 2097078 A1 09-09-2009	
		EP 2481405 A1 01-08-2012	
		JP 2010509331 A 25-03-2010	
		KR 20090087906 A 18-08-2009	
		NZ 576856 A 29-06-2012	
		RU 2009121568 A 20-12-2010	
		US 2007166388 A1 19-07-2007	
		WO 2008057562 A1 15-05-2008	
		ZA 200903132 A 25-08-2010	
WO 2008075330	A1	26-06-2008	AU 2007335744 A1 26-06-2008
		BR PI0720850 A2 29-01-2013	
		CA 2673717 A1 26-06-2008	
		KR 20090094148 A 03-09-2009	
		TR 200905706 T1 21-12-2009	
		US 2010297216 A1 25-11-2010	
		US 2012288558 A1 15-11-2012	
		WO 2008075330 A1 26-06-2008	
US 2006013819	A1	19-01-2006	AR 049305 A1 12-07-2006
		AU 2005262459 A1 19-01-2006	
		AU 2011200947 A1 24-03-2011	
		BR PI0511377 A 04-12-2007	
		CA 2567808 A1 19-01-2006	
		CN 101014366 A 08-08-2007	
		DK 1755671 T3 25-03-2013	
		EP 1755671 A1 28-02-2007	
		ES 2398689 T3 21-03-2013	
		GT 200500155 A 15-05-2006	
		HK 1102757 A1 02-08-2013	
		IL 179401 A 31-12-2012	
		JP 2008503476 A 07-02-2008	
		JP 2013014611 A 24-01-2013	
		KR 20070029804 A 14-03-2007	
		KR 20130038407 A 17-04-2013	
		NZ 551376 A 27-11-2009	
		PA 8637101 A1 16-05-2006	
		PE 04612006 A1 04-08-2006	
		SI 1755671 T1 29-03-2013	
		SV 2006002143 A 26-01-2006	
		TW I375564 B 01-11-2012	
		US 2006013819 A1 19-01-2006	
		US 2012107391 A1 03-05-2012	
		WO 2006007398 A1 19-01-2006	
		ZA 200610132 A 26-08-2009	

FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 210

This International Searching Authority found multiple (groups of) inventions in this international application, as follows:

1. claims: 8, 36, 39(completely); 1-7, 12-14, 19-35, 42-47(partially)

A method of treating a patient diagnosed with a platinum-resistant ovarian cancer comprising administering to said patient an effective amount of an anti-VEGF antibody and a chemotherapeutic, which is paclitaxel.

2. claims: 9, 10, 15-18, 38, 41(completely); 1-7, 12-14, 19-35, 42-47(partially)

A method of treating a patient diagnosed with a platinum-resistant ovarian cancer comprising administering to said patient an effective amount of an anti-VEGF antibody and a chemotherapeutic, which is topotecan

3. claims: 11, 37, 40(completely); 1-7, 12-14, 19-35, 42-47(partially)

A method of treating a patient diagnosed with a platinum-resistant ovarian cancer comprising administering to said patient an effective amount of an anti-VEGF antibody and a chemotherapeutic, which is pegylated liposomal doxorubicin (PLD).

PATENT COOPERATION TREATY

From the
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

To:

see form PCT/ISA/220

13.1.14

PCT

SC

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

Date of mailing
(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/EP2013/054818

International filing date (day/month/year)
11.03.2013

Priority date (day/month/year)
13.03.2012

International Patent Classification (IPC) or both national classification and IPC
INV. C07K16/22 A61K31/337

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 and 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.

Name and mailing address of the ISA:



European Patent Office
P.B. 5818 Patentlaan 2
NL-2280 HV Rijswijk - Pays Bas
Tel. +31 70 340 - 2040
Fax: +31 70 340 - 3016

Date of completion of
this opinion

see form
PCT/ISA/210

Authorized Officer

Le Flao, Katell

Telephone No. +31 70 340-1040



**WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY**

International application No.
PCT/EP2013/054818

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. ☐ This opinion has been established taking into account the **rectification of an obvious mistake** authorized by or notified to this Authority under Rule 91 (Rule 43bis.1(a))
3. With regard to any **nucleotide and/or amino acid sequence** disclosed in the international application, this opinion has been established on the basis of a sequence listing filed or furnished:
 - a. (means)
 - ☐ on paper
 - ☒ in electronic form
 - b. (time)
 - ☒ in the international application as filed
 - ☐ together with the international application in electronic form
 - ☐ subsequently to this Authority for the purposes of search
4. ☐ In addition, in the case that more than one version or copy of a sequence listing 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.
5. Additional comments:

**WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY**

International application No.
PCT/EP2013/054818

Box No. IV Lack of unity of invention

1. ☒ In response to the invitation (Form PCT/ISA/206) to pay additional fees, the applicant has, within the applicable time limit:
- ☒ paid additional fees
 - ☐ paid additional fees under protest and, where applicable, the protest fee
 - ☐ paid additional fees under protest but the applicable protest fee was not paid
 - ☐ not paid additional fees
2. ☐ This Authority found that the requirement of unity of invention is not complied with and chose not to invite the applicant to pay additional fees.
3. This Authority considers that the requirement of unity of invention in accordance with Rule 13.1, 13.2 and 13.3 is
- ☐ complied with
 - ☒ not complied with for the following reasons:
see separate sheet
4. Consequently, this report has been established in respect of the following parts of the international application:
- ☒ all parts.
 - ☐ the parts relating to claims Nos.

Box No. V Reasoned statement under Rule 43b/s.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>8, 10, 17-21, 42-47</u>
	No: Claims	<u>1-7, 9, 11-16, 22-41</u>
Inventive step (IS)	Yes: Claims	
	No: Claims	<u>1-47</u>
Industrial applicability (IA)	Yes: Claims	<u>1-47</u>
	No: Claims	

2. Citations and explanations

see separate sheet

Re Item IV

This Authority considers that the application does not meet the requirements of unity of invention and that there are three inventions covered by the claims indicated as follows:

Invention 1: A method of treating a patient diagnosed with a platinum-resistant ovarian cancer comprising administering to said patient an effective amount of an anti-VEGF antibody and a chemotherapeutic, which is paclitaxel (claims 8, 36, 39 and partially claims 1-7, 12-14, 19-35, 42-47).

Invention 2: A method of treating a patient diagnosed with a platinum-resistant ovarian cancer comprising administering to said patient an effective amount of an anti-VEGF antibody and a chemotherapeutic, which is topotecan (claims 9, 10, 15-18, 38, 41 and partially claims 1-7, 12-14, 19-35, 42-47).

Invention 3: A method of treating a patient diagnosed with a platinum-resistant ovarian cancer comprising administering to said patient an effective amount of an anti-VEGF antibody and a chemotherapeutic, which is a pegylated liposomal doxorubicin (PLD), (claims 11, 37, 40 and partially claims 1-7, 12-14, 19-35, 42-47).

The reasons for which the inventions are not so linked as to form a single general inventive concept, as required by Rule 13.1 PCT, are as follows:

The underlying application relates to methods of treating a patient diagnosed with a platinum-resistant ovarian cancer, comprising administering a combination of an anti-VEGF antibody and a chemotherapeutic. That this chemotherapeutic is paclitaxel, topotecan or a pegylated liposomal doxorubicin (PLD) is further specified in claim 7. The common concept linking together the three different combination based treatments is the therapeutic use of an anti VEGF antibody in association with a chemotherapeutic agent in platinum-resistant ovarian cancer. This common concept is not novel, see document D1, WRIGHT JASON D ET AL: "Bevacizumab combination therapy in recurrent, platinum-refractory, epithelial ovarian carcinoma: A retrospective analysis.", CANCER, vol. 107, no. 1, 1 July 2006, pages 83-89, XP002698498, which describes the use of bevacizumab combined with either cyclophosphamide, 5-fluorouracil, docetaxel or gemcitabine/liposomal doxorubicin for treating recurrent, platinum-refractory ovarian cancer (see abstract). The advantage of the combined treatment on patient's median progression-free survival time is reported in D1 (page 88, last para.). Document D2, US 2007/166388 A1 (DESAI NEIL P [US] ET AL) 19 July 2007, which describes the combination therapy with paclitaxel and bevacizumab for treating platinum resistant primary epithelial ovarian or primary peritoneal carcinoma (para. 31 and Table 1) is also anticipating the novelty of the common

concept. So does Document D3, RICHARDSON ET AL: "Combination gemcitabine, platinum, and bevacizumab for the treatment of recurrent ovarian cancer", GYNECOLOGIC ONCOLOGY, vol. 111, no.3, 1 December 2008, pages 461-466, XP025691004, which discloses the treatment of recurrent ovarian cancer with a combination of gemcitabine, platinum (carboplatin or cisplatin) and bevacizumab (abstract) in a population of patients being platinum sensitive at 80% and platinum resistant/refractory at 20 % (Table 1). Among the platinum-resistant/refractory patients that received the treatment, 83% are showing a complete response, partial response or stable disease (see Table 2 and the abstract) whereas 17% of these patients has progressive disease. The common concept linking the different combinations is therefore not novel. No other technical feature could be distinguished as being new and common to the proposed solutions.

In conclusion, the groups of claims are not linked by common or corresponding special technical features and define three different inventions not linked by a single general inventive concept. The application, hence does not meet the requirements of unity of invention as defined in Rules 13.1 and 13.2 PCT.

Re Item V

Reference is made to the following documents:

- D1 WRIGHT JASON D ET AL: "Bevacizumab combination therapy in recurrent, platinum-refractory, epithelial ovarian carcinoma: A retrospective analysis.", CANCER, vol. 107, no. 1, 1 July 2006, pages 83-89, XP002698498
- D2 US 2007/166388 A1 (DESAI NEIL P [US] ET AL) 19 July 2007
- D3 RICHARDSON D L ET AL: "Combination gemcitabine, platinum, and bevacizumab for the treatment of recurrent ovarian cancer", GYNECOLOGIC ONCOLOGY, vol. 111, no. 3, 1 December 2008, pages 461-466, XP025691004
- D4 CHURA ET AL: "Bevacizumab plus cyclophosphamide in heavily pretreated patients with recurrent ovarian cancer", GYNECOLOGIC ONCOLOGY, vol. 107, no. 2, 1 November 2007, pages 326-330, XP022350665
- D5 GERBER HANS-PETER ET AL: "Pharmacology and pharmacodynamics of bevacizumab as monotherapy or in combination with cytotoxic therapy in preclinical studies", CANCER RESEARCH, vol. 65, no. 3, 1 February 2005, pages 671-680, XP002481174

- D6 MONK B J ET AL: "Salvage bevacizumab (rhuMAB VEGF)-based therapy after multiple prior cytotoxic regimens in advanced refractory epithelial ovarian cancer", GYNECOLOGIC ONCOLOGY, vol. 102, no. 2, 1 August 2006, pages 140-144, XP024921476
- D7 MCGONIGLE KATHRYN F ET AL: "Combined weekly topotecan and biweekly bevacizumab in women with platinum-resistant ovarian, peritoneal, or fallopian tube cancer: results of a phase 2 study.", CANCER, vol. 117, no. 16, 15 August 2011, pages 3731-3740, XP002712134,
- D8 COHEN MARTIN H ET AL: "FDA drug approval summary: bevacizumab plus FOLFOX4 as second-line treatment of colorectal cancer.", THE ONCOLOGIST, vol. 12, no. 3, March 2007, pages 356-361, XP002712135
- D9 TSUNETOH SATOSHI ET AL: "Topotecan as a molecular targeting agent which blocks the Akt and VEGF cascade in platinum-resistant ovarian cancers.", CANCER BIOLOGY & THERAPY, vol. 10, no. 11, 1 December 2010, pages 1137-1146, XP002712136
- D10 WO 2008/075330 A1 (GABIZON ALBERTO A [IL]) 26 June 2008

Invention I

The present application does not meet the criteria of Article 33(1) PCT, because the subject-matter of claims 1-7, 12-14, 22-36, 39 is not new in the sense of Article 33(2) PCT.

Document D2 discloses combination therapies based upon a taxane in a nanoparticle, such as nano-particle albumin bound paclitaxel (Abraxane), and a second agent, such as bevacizumab, also called Avastin, an anti-VEGF antibody (see page 4, [0031]). This combination therapy is disclosed in a Phase II study in patients with recurrent, platinum resistant primary epithelial ovarian or primary peritoneal carcinoma at the regime for ABX : 100 mg/m² qwk x 3/4 and for Avastin : 10 mg/m² q2wk (Table 1, row no. 52). This disclosure is thus anticipating the novelty of claims 1-7, 12-14, 22-36 and 39.

The distinguishing features of the other claims over the cited prior art relate either to an aspect of the dosage regime or the administration (claims 8 and 19-21), or to a kit (claims 42-47).

Document D3 discloses the treatment of recurrent ovarian cancer with a combination of gemcitabine, platinum (carboplatin or cisplatin) and bevacizumab (abstract) in a population of patients being platinum sensitive at 80% and platinum resistant/refractory at 20 % (Table 1). Among the platinum-resistant/refractory patients that received the treatment, 83% are showing a complete response, partial response or stable disease (see Table 2 and the abstract) whereas 17% of these patients has progressive disease. This combined treatment is therefore a disclosure anticipating the novelty of claims 1-6, 12-14, 22-35.

The same objection applies over D4 which reports the investigation of the efficacy and safety of bevacizumab in combination with cyclophosphamide in heavily pretreated patients with recurrent platinum-resistant ovarian cancer (abstract and page 326, right-hand column).

The present application does not meet the criteria of Article 33(1) PCT, because the subject-matter of claims 8, 19-21, and 42-47 does not involve an inventive step in the sense of Article 33(3) PCT.

Claims 8 and 19-21 differ from D2, considered as the closest prior, in the particular dosage regime with either the dose of paclitaxel (claim 8) or the order of administration of the anti-VEGF antibody (claims 19-21) being different than in D2. That the combined therapy is better than each of the two compounds administered alone is known in the prior art, and is therefore not a particular or unexpected effect in the present case. It is therefore not clear if any particular effect is associated with the claimed difference. The technical problem to be solved is thus considered as the provision of an alternative combined treatment based upon paclitaxel and bevacizumab for treating platinum-resistant ovarian cancer. The claimed solutions, which are solving the problem posed, are considered as mere arbitrary solutions to the problem posed and therefore are not involving an inventive step over Document D2 taken alone.

Claims 7, 36 and 39 are also not considered as involving an inventive step over Document D4, which can be considered as closest prior art. Claim 7 differs from the combined treatment of D4 by the fact that paclitaxel is used instead of cyclophosphamide. The skilled person, trying to find a solution to the problem of providing an alternative combined treatment for treating platinum-resistant ovarian cancer would consider using bevacizumab in combination with paclitaxel without exerting inventive skills. Indeed it is reported in D5 that different possible combinations based upon bevacizumab and a chemotherapeutic agent are known to show additive or synergistic effect on tumor growth inhibition (abstract).

Claims 42-47 which relate to a kit comprising an anti-VEGF antibody and a chemotherapeutic differ from either D1, D2, D3 or D4 by the fact the kit comprises a package insert or label with instructions to treat a patient. This feature is a non-technical feature and therefore is not associated with an inventive technical effect. Those claims thus do not involve an inventive step over any of the documents D1, D2, D3 or D4, each taken alone, or combined with D5 disclosing the different possible combinations based upon bevacizumab and a chemotherapeutic agent known to show additive or synergistic effect on tumor growth inhibition (abstract).

Invention II

The present application does not meet the criteria of Article 33(1) PCT, because the subject-matter of claims 9, 15, 16, 38 and 41 is not new in the sense of Article 33(2) PCT.

Document D7 discloses the treatment of women with platinum-resistant ovarian cancer with the combination administration of weekly topotecan (4 mg/m²) and biweekly bevacizumab (10 mg/kg) (abstract ; page 3732, left-hand column, paragraph 2 and right-hand column, last paragraph ; discussion), which anticipates the novelty of claims 9, 15, 38 and 41. Dose delays 7 days or longer has also been reported (page 3734, right-hand column, last paragraph), which is anticipating the feature of claim 16.

The present application does not meet the criteria of Article 33(1) PCT, because the subject-matter of claims 10 and 17-18 does not involve an inventive step in the sense of Article 33(3) PCT.

Taking D7 as closest prior art, the difference between claim 10 and the combined treatment relates to the dosage regime of topotecan, administered at 1.25 mg/m² as a 30 minute intravenous infusion on days 1 to 5 every three weeks. No particular effect has been associated with this difference. The technical problem to be solved is thus considered as the provision of an alternative dosage regime for the combined administration of topotecan and bevacizumab in the treatment of women with platinum-resistant ovarian cancer. The claimed feature is known from the skilled person since it is the dosage regime approved by regulatory agencies when topotecan is used as a monotherapy for recurrent OC (D7, page 3732, left-hand column, paragraph 2). Trying this dosage is therefore an obvious alternative to the problem posed, and claim 10 is not involving an inventive step.

The difference between claim 17 and D7, considered as the closest prior art, relates to the dosage regime of the anti-VEGF antibody, administered initially intravenously over 90 minutes, with subsequent infusions over 60 minutes and then 30 minutes. No particular effect has been associated with this difference. The technical problem to be solved is thus considered as the provision of an alternative dosage regime for the combined administration of topotecan and bevacizumab in the treatment of women with platinum-resistant ovarian cancer. The claimed feature is partially known from the skilled person since it is the administration and dosage regime (10 mg/kg intravenous infusion over 90 minutes) approved by FDA when bevacizumab is used in combination with FOLFOX4 for treating colorectal cancer (D8, abstract). Trying this dosage is therefore an obvious alternative to the problem posed, and claim 17 is not involving an inventive step. That the duration of the infusion is reduced for subsequent infusions seems to be trivial. The same reasoning applies to claim 18.

Invention III

The present application does not meet the criteria of Article 33(1) PCT, because the subject-matter of claims 11, 37 and 40 is not new in the sense of Article 33(2) PCT.

Document D1 discloses the use of bevacizumab combined with either cyclophosphamide, 5-fluorouracil, docetaxel or gemcitabine/liposomal doxorubicin for treating recurrent, platinum-refractory ovarian cancer (see abstract). The advantage of the combined treatment on patient's median progression-free survival time is reported in D1 (page 88, last para.). Although it is not reported that the liposomal doxorubicin is pegylated, it is considered as an implicit feature of the liposomal doxorubicin which is the composition that has been agreed upon by regulatory agencies for treating platinum-resistant ovarian cancer (see D10, page 1, para.2 - page 2, para. 1).

 Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO DIVISION DE NUEVAS CREACIONES TARJETA ARCHIVO TEMATICO PATENTE DE INVENCION ☐ PCT ☒ MODELO DE UTILIDAD ☐ DISEÑO INDUSTRIAL ☐																	
(21) No. de solicitud: (22) Fecha de solicitud: 27-06-14																	
(51) Clasificación Internacional: C07K 16/22																	
(71) Solicitante(s): F. HOFFMANN-LA ROCHE AG																	
(72) Inventor(es): BERNASCONI, Corrado y BOLLAG, David.																	
(74) Apoderado: ALICIA LLOREDA RICAURTE																	
<table><tr><td>(30) Prioridad</td><td>(31) No. Prioridad</td><td>(32) Fecha</td><td>(33) País</td></tr><tr><td></td><td>61/610,128</td><td>13-03-12</td><td>US</td></tr><tr><td></td><td>61/653,598</td><td>31-05-12</td><td>US</td></tr><tr><td></td><td>61/672,987</td><td>18-07-12</td><td>US</td></tr></table>		(30) Prioridad	(31) No. Prioridad	(32) Fecha	(33) País		61/610,128	13-03-12	US		61/653,598	31-05-12	US		61/672,987	18-07-12	US
(30) Prioridad	(31) No. Prioridad	(32) Fecha	(33) País														
	61/610,128	13-03-12	US														
	61/653,598	31-05-12	US														
	61/672,987	18-07-12	US														
<table><tr><td>(85) Fecha límite inicio fase nacional: 13-10-14</td><td>(87) Publicación internacional</td></tr><tr><td>(86) Datos relativos a la presentación de la solíc. PCT</td><td>Fecha: 19-09-13</td></tr><tr><td>Fecha de presentación de la solicitud: 11-03-13</td><td>No. Publicación: WO 2013/135602 A3</td></tr><tr><td>No. de solicitud: PCT/EP2013/054818</td><td></td></tr></table>		(85) Fecha límite inicio fase nacional: 13-10-14	(87) Publicación internacional	(86) Datos relativos a la presentación de la solíc. PCT	Fecha: 19-09-13	Fecha de presentación de la solicitud: 11-03-13	No. Publicación: WO 2013/135602 A3	No. de solicitud: PCT/EP2013/054818									
(85) Fecha límite inicio fase nacional: 13-10-14	(87) Publicación internacional																
(86) Datos relativos a la presentación de la solíc. PCT	Fecha: 19-09-13																
Fecha de presentación de la solicitud: 11-03-13	No. Publicación: WO 2013/135602 A3																
No. de solicitud: PCT/EP2013/054818																	
(54) Título: TERAPIA COMBINADA PARA EL TRATAMIENTO DEL CÁNCER DE OVARIO.																	
(57) Resumen:																	
Resumen.- Esta invención hace referencia a los métodos de tratamiento de una paciente diagnosticada de cáncer ovárico resistente al platino que incluye la administración a dicha paciente de una cantidad efectiva de un anticuerpo anti-VEGF y un quimioterapéutico. Sector: Sector farmacéutico. Combinación de un anticuerpo anti-VEGF y un quimioterapéutico para el tratamiento de cáncer de ovario.																	

 Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO DIVISION DE NUEVAS CREACIONES TARJETA ARCHIVO PROPIETARIOS PATENTE DE INVENCION ☐ PCT ☒ MODELO DE UTILIDAD ☐ DISEÑO INDUSTRIAL ☐																	
(21) No. de solicitud: (22) Fecha de solicitud: 27-06-14																	
(51) Clasificación Internacional: C07K 16/22																	
(71) Solicitante(s): F. HOFFMANN-LA ROCHE AG																	
(72) Inventor(es): BERNASCONI, Corrado y BOLLAG, David.																	
(74) Apoderado: ALICIA LLOREDA RICAURTE																	
<table><tr><td>(30) Prioridad</td><td>(31) No. Prioridad</td><td>(32) Fecha</td><td>(33) País</td></tr><tr><td></td><td>61/610,128</td><td>13-03-12</td><td>US</td></tr><tr><td></td><td>61/653,598</td><td>31-05-12</td><td>US</td></tr><tr><td></td><td>61/672,987</td><td>18-07-12</td><td>US</td></tr></table>		(30) Prioridad	(31) No. Prioridad	(32) Fecha	(33) País		61/610,128	13-03-12	US		61/653,598	31-05-12	US		61/672,987	18-07-12	US
(30) Prioridad	(31) No. Prioridad	(32) Fecha	(33) País														
	61/610,128	13-03-12	US														
	61/653,598	31-05-12	US														
	61/672,987	18-07-12	US														
<table><tr><td>(85) Fecha límite inicio fase nacional: 13-10-14</td><td>(87) Publicación internacional</td></tr><tr><td>(86) Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT</td><td>Fecha: 19-09-13</td></tr><tr><td>Fecha de presentación de la solicitud: 11-03-13</td><td>No. publicación: WO 2013/135602 A3</td></tr><tr><td>No. de solicitud: PCT/EP2013/054818</td><td></td></tr></table>		(85) Fecha límite inicio fase nacional: 13-10-14	(87) Publicación internacional	(86) Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT	Fecha: 19-09-13	Fecha de presentación de la solicitud: 11-03-13	No. publicación: WO 2013/135602 A3	No. de solicitud: PCT/EP2013/054818									
(85) Fecha límite inicio fase nacional: 13-10-14	(87) Publicación internacional																
(86) Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT	Fecha: 19-09-13																
Fecha de presentación de la solicitud: 11-03-13	No. publicación: WO 2013/135602 A3																
No. de solicitud: PCT/EP2013/054818																	
(54) Título: TERAPIA COMBINADA PARA EL TRATAMIENTO DEL CÁNCER DE OVARIO.																	

		SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES EXTRACTO PARA PUBLICACIÓN SOLICITUD DE PATENTE DE INVENCION PCT	
(21) No. de solicitud:		(51) Int Cl: C07K 16/22	
(22) Fecha de solicitud: 27-06-14		(71) Solicitante(s): F. HOFFMANN-LA ROCHE AG	
(30) Prioridad	(31) No. Prioridad	(32) Fecha	(33) País
	61/610,128	13-03-12	US
	61/653,598	31-05-12	US
	61/672,987	18-07-12	US
		(72) Inventor(es): BERNASCONI, Corrado y BOLLAG, David.	
		(74) Apoderado: ALICIA LLOREDA RICAURTE	
(85)	Fecha límite inicio fase nacional: 13-10-14		(87) Publicación internacional
(86)	Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT		Fecha: 19-09-13
	Fecha de presentación de la solicitud: 11-03-13		No. publicación: WO 2013/135602 A3
	No. de solicitud: PCT/EP2013/054818		
(54) Titulo: "TERAPIA COMBINADA PARA EL TRATAMIENTO DEL CÁNCER DE OVARIO"			

Resumen - Reivindicación(es):

Resumen.-

Esta invención hace referencia a los métodos de tratamiento de una paciente diagnosticada de cáncer ovárico resistente al platino que incluye la administración a dicha paciente de una cantidad efectiva de un anticuerpo anti-VEGF y un quimioterapéutico.

Sector: Sector farmacéutico. Combinación de un anticuerpo anti-VEGF y un quimioterapéutico para el tratamiento de cáncer de ovario.

ANEXO

El documento que acredita la calidad de REPRESENTANTES LEGALES en Bogotá de los doctores **ALICIA LLOREDA** 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 LLOREDA 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

Maria Mercedes Uricoechea T.
Maria Mercedes Uricoechea T.
 Traductora Juramentada
 Resolución 10607/81 Minjusticia

MINISTERIO DE
RELACIONES EXTERIORES

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

258651

2004 SET - 3 P 12:12

Pana Urcochea

UCS

CUYA FIRMA APARECE EN EL
DOCUMENTO DESEMPEÑA
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**

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

domiciled at **4070 Basel, Switzerland**

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 creyeren 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.

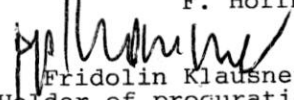
Dado y firmado

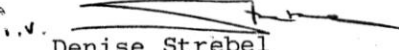
hereby appoint, **ALICIA LLOREDA and/or GUSTAVO TAMAYO and/or IGNACIO SANTAMARIA and/or ENRIQUE ALVAREZ**, of Bogota, Colombia, with offices in said town, Calle 72 No. 5-83, Sixth Floor, our true and legal representatives in Bogotá, with power to receive notifications and to appoint judicial or extrajudicial 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 2009.*
F. Hoffmann-La Roche AG


Fridolin Klausner
Holder of procuration


Denise Strébel
Mandatory

CERTIFICADO NOTARIAL (SOCIEDAD)

NOTARIAL CERTIFICATE (CORPORATION)

Suiza
Basilea

{ss

El día 17 de Agosto de 2004, compareció Fridolin Klausner y Denise Stöbel, 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).

Switzerland
Basel

{ss

On this 17th day of August, 2004, personally, Fridolin Klausner and Denise Stöbel came both, Swiss citizens and Swiss residents, 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 two thousand and four)

Dr. P. Kuster
Notar



Allg. Pro.

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 Dr. R. Kuch

3. in his/her function as Att. Noller

4. and certified by the seal of the Gemeinde

Certified

18. Aug. 2004

5. in Basel (Bâle)

6. on

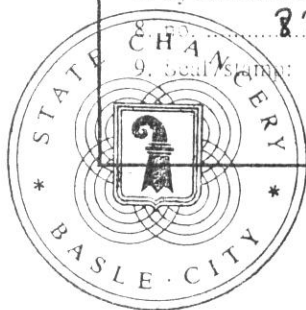
7. by the State Chancery of the Canton of Basel-Stadt

8. No. **8835 / 10 376**

9. Seal/Stamp:

10. Signature:

[Signature]



LISTADO DE SECUENCIAS

<110> Bollag, David
Bernasconi, Corrado

<120> Terapia combinada para el tratamiento del cáncer de ovario

5 <130> P4879R1
<150> US 61/610,128
<151> 2012-03-13
<150> US 61/653,598
<151> 2012-05-31

10 <150> US 61/672,987
<151> 2012-07-18
<160> 2
<210> 1
<211> 108

15 <212> PRT
<213> Secuencia artificial
<220>
<223> secuencia de aminoácidos de la cadena ligera variable del anticuerpo humanizado

20 <400> 1
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val
1 5 10 15
Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Ser Ala Ser Gln Asp Ile Ser
20 25 30
25 Asn Tyr Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys
35 40 45
Val Leu Ile Tyr Phe Thr Ser Ser Leu His Ser Gly Val Pro Ser
50 55 60

Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile
65 70 75

Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln
80 85 90

5 Tyr Ser Thr Val Pro Trp Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu
95 100 105

Ile Lys Arg

<210> 2

10 <211> 123

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> secuencia de aminoácidos de la cadena pesada variable del

15 anticuerpo humanizado

<400> 2

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly
1 5 10 15

Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr
20 20 25 30

Asn Tyr Gly Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu
35 40 45

Glu Trp Val Gly Trp Ile Asn Thr Tyr Thr Gly Glu Pro Thr Tyr
50 55 60

25 Ala Ala Asp Phe Lys Arg Arg Phe Thr Phe Ser Leu Asp Thr Ser
65 70 75

Lys Ser Thr Ala Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp
80 85 90

Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Lys Tyr Pro His Tyr Tyr Gly Ser

95

100

105

Ser His Trp Tyr Phe Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr

110

115

120

5 Val Ser Ser

TERAPIA COMBINADA PARA EL TRATAMIENTO DEL CÁNCER DE OVARIO

RESUMEN-OBJETO Y FINALIDAD DE LA INVENCION

Esta invención hace referencia a los métodos de tratamiento de una paciente diagnosticada de cáncer ovárico resistente al platino que incluye la administración a
5 dicha paciente de una cantidad efectiva de un anticuerpo anti-VEGF y un quimioterapéutico.

SECTOR: Sector farmacéutico. Combinación de un anticuerpo anti-VEGF y un quimioterapéutico para el tratamiento de cáncer de ovario.

10

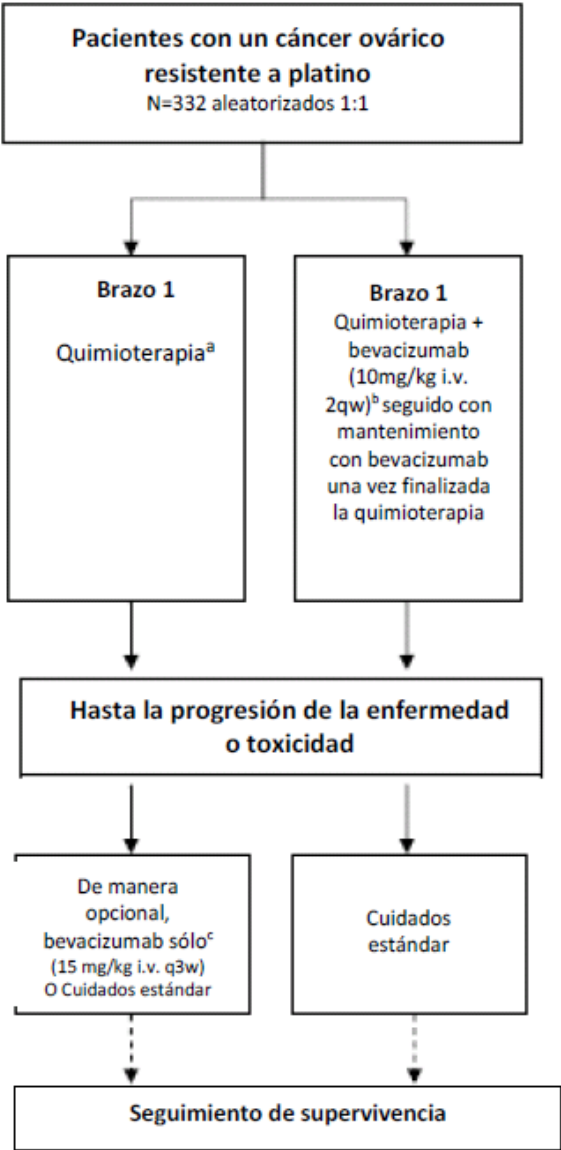
15

20

25

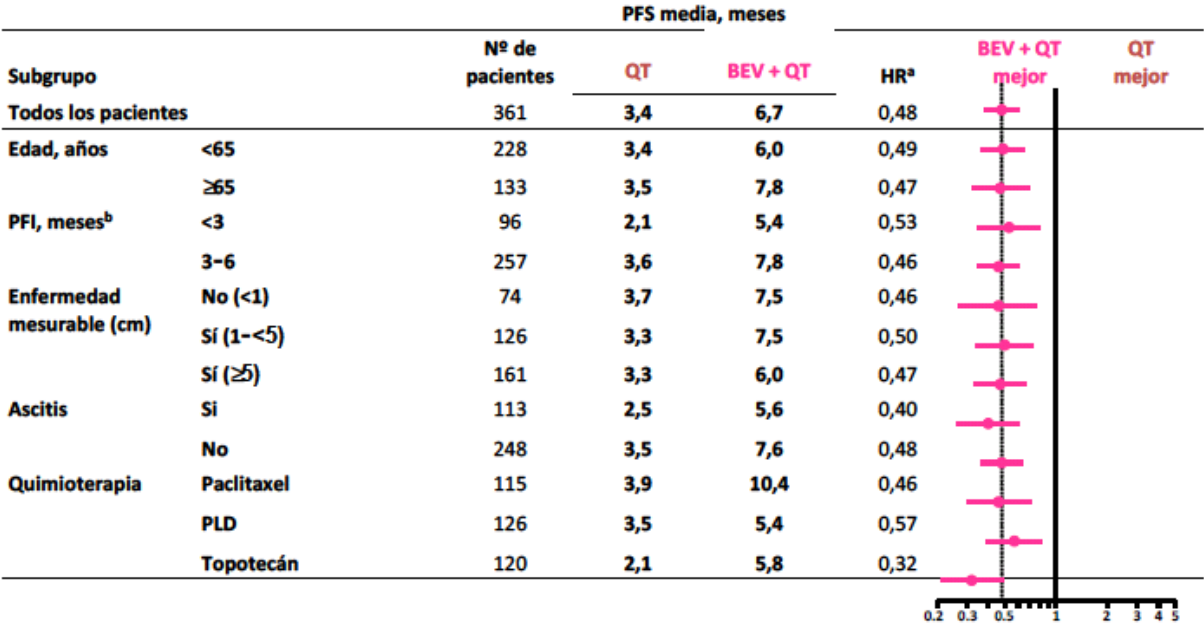
30

Figura 1



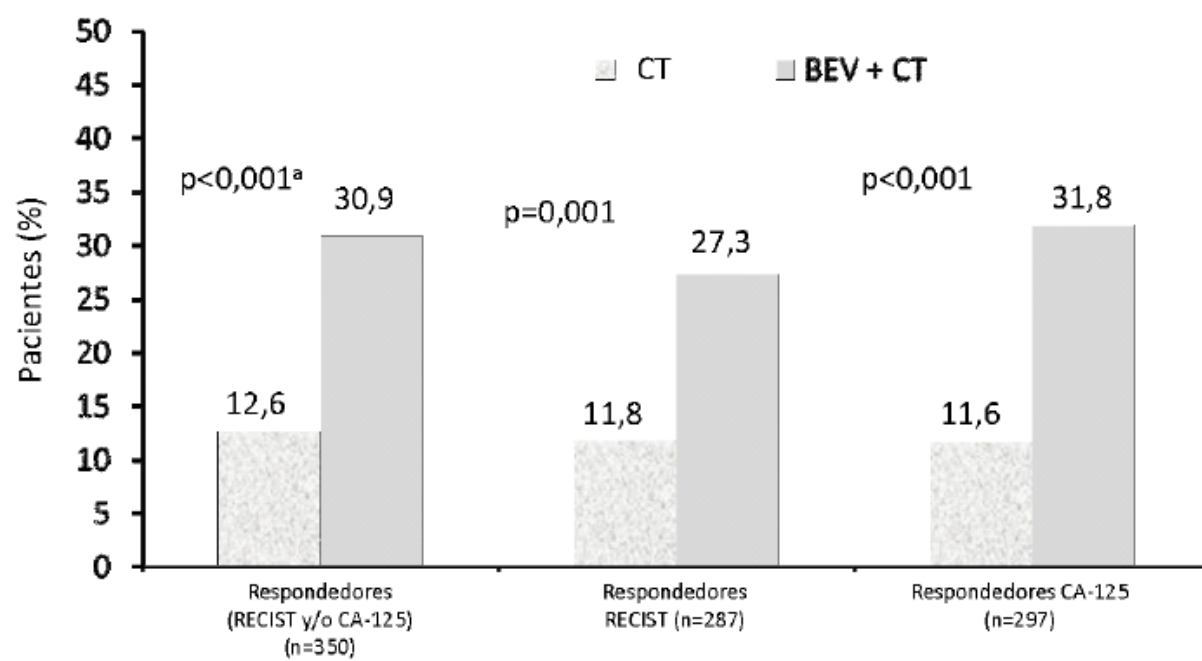
a. Elección entre paclitaxel, topotecán o PLD (Cealyx)
b. Se utilizarán 15 mg/kg q3w si se selecciona el topotecán y se administra a una dosis de 1,25 mg/m² en una pauta de 1-5/q3w
c. Referencia a la sección 6.1.3 Tratamiento sólo de la progresión de la enfermedad

Figura 2



^aNo ajustado. ^bPérdidas n=8

Figura 3



SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
CONSULTA DE DOCUMENTOS

PAGINA SIN DIGITALIZAR