

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 595 238**

51 Int. Cl.:

**A61K 39/395** (2006.01)

**C07K 16/00** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **20.03.2007 E 11164996 (8)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **06.07.2016 EP 2364732**

54 Título: **Terapia tumoral con un anticuerpo contra el factor de crecimiento endotelial vascular y un anticuerpo contra el receptor del factor de crecimiento epitelial humano de tipo 2**

30 Prioridad:

**22.03.2006 EP 06111523**

**18.10.2006 EP 06021815**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:

**28.12.2016**

73 Titular/es:

**F. HOFFMANN-LA ROCHE AG (100.0%)  
Grenzacher Strasse 124  
4070 Basel, CH**

72 Inventor/es:

**FRIESS, THOMAS;  
HASMANN, MAX y  
SCHEUER, WERNER**

74 Agente/Representante:

**ISERN JARA, Jorge**

**ES 2 595 238 T3**

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre Concesión de Patentes Europeas).

## DESCRIPCIÓN

Terapia tumoral con un anticuerpo contra el factor de crecimiento endotelial vascular y un anticuerpo contra el receptor del factor de crecimiento epitelial humano de tipo 2

5

Campo de la invención

La presente invención hace referencia a la terapia combinada con anticuerpos anti-HER2 y anti-VEGF. En particular, la invención concierne el uso de tales anticuerpos para el tratamiento de la enfermedad del cáncer de mama en una paciente en la que ha fallado el tratamiento previo con un anticuerpo anti-VEGF.

10

Antecedentes de la invención

La angiogénesis está implicada en la patogénesis de varios trastornos, entre los cuales se incluyen los tumores sólidos, síndromes neovasculares intraoculares, tales como las retinopatías proliferativas o la degeneración macular asociada a la edad (DMAE), la artritis reumatoide y la psoriasis (Folkman, J., et al., J. Biol. Chem. 267 (1992) 10931- 10934; Klagsbrun, M., et al., Annu. Rev. Physiol. 53 (1991) 217-239; y Garner, A, Vascular diseases, en: Pathobiology of ocular disease, A dynamic approach, (eds.) Garner y A, Klintworth, G K, 2ª edición Marcel Dekker, Nueva York, (1994), páginas 1625-1710). En el caso de los tumores sólidos, la neovascularización permite que las células del tumor adquieran ventaja en el crecimiento y autonomía proliferativa, en comparación con las células normales. De acuerdo con esto, se ha observado una correlación entre la densidad de microvasos en las secciones del tumor y la supervivencia de las pacientes con cáncer de mama, así como en otros tumores (Weidner, N., et al., N. Engl. J. Med. 324 (1991) 1-6; Horak, E.R., et al., Lancet 340 (1992) 1120-1124; y Macchiarini, P., et al., Lancet 340 (1992) 145-146).

15

20

25

El factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) está relacionado con la regulación de la angiogénesis normal y anormal, así como con la neovascularización asociada a tumores y trastornos intraoculares (Ferrara, N., et al., Endocr. Rev. 18 (1997) 4-25; Berkman, R. A., et al., J. Clin. Invest. 91 (1993) 153-159; Brown, L. F., et al., Human Pathol. 26 (1995) 86-91; Brown, L. F., et al., Cancer Res. 53 (1993) 4727-4735; Mattern, J., et al., Brit. J. Cancer 73 (1996) 931-934; y Dvorak, H. F., et al., Am. J. Pathol. 146 (1995) 1029-1039). Los anticuerpos neutralizantes anti-VEGF suprimen el crecimiento de una serie de líneas celulares de tumores humanos en ratones (Kim, K. J., et al., Nature 362 (1993) 841-844; Warren, R. S., et al., J. Clin. Invest. 95 (1995) 1789-1797; Borgstrom, P., et al., Cancer Res. 56 (1996) 4032-4039; y Melnyk, O., et al., Cancer Res. 56 (1996) 921-924). Las patentes WO 94/10202, WO 98/45332, WO 2005/00900 y WO00/35956 hacen referencia a los anticuerpos contra el VEGF. El anticuerpo monoclonal humanizado bevacizumab (comercializado bajo el nombre de Avastin<sup>®</sup>) es un anticuerpo anti-VEGF utilizado en la terapia tumoral y se trata del único agente antiangiogénico aprobado para el tratamiento del cáncer (WO 98/45331).

30

35

40

HER2 es un miembro de la familia de receptores del factor de crecimiento epidérmico humano y posee actividad de proteína quinasa en su dominio citoplasmático. HER2 se sobreexpresa en las células tumorales y se correlaciona con un pronóstico y una supervivencia pobres. Por consiguiente, HER2 es una diana valiosa en la terapia del cáncer de mama. Los anticuerpos contra HER2 se conocen gracias a Takai, N., et al., Cancer 104 (2005) 2701-2708; Yeon, C. H., et al., Invest. New Drugs 23 (2005) 391-409; Wong, W. M., et al., Cancer Pract. 7 (1999) 48-50; Albanell, J., et al., Drugs Today (Barc). 35 (1999) 931-46.

45

El trastuzumab (comercializado bajo el nombre de Herceptin<sup>®</sup>) es un anticuerpo monoclonal recombinante humanizado anti-HER2 que se utiliza para el tratamiento del cáncer de mama metastático con sobreexpresión de HER2/ampliación génica de HER2. Los estudios preclínicos demostraron que el anticuerpo tiene actividad antitumoral *in vivo* e *in vitro*. Además, en modelos animales con ratones se observó una potenciación adicional o sinérgica de la actividad antitumoral del trastuzumab en combinación con varios agentes antitumorales. En los estudios clínicos, se observó una ampliación de la supervivencia en las pacientes con cáncer de mama metastático con sobreexpresión de HER2.

50

De acuerdo con la patente WO 98/45331, la efectividad de un anticuerpo anti-VEGF en la prevención o el tratamiento de una enfermedad puede mejorarse mediante la administración del anticuerpo de manera seriada o en combinación con otro agente efectivo para esos propósitos, tal como un anticuerpo capaz de unirse al receptor de HER2. La patente WO 2005/012531 describe anticuerpos que pueden combinarse con un anticuerpo anti-VEGF (por ejemplo, Avastin<sup>®</sup>) y/o anticuerpos anti-ErbB (por ejemplo, Herceptin<sup>®</sup>) en el tratamiento del cáncer colorrectal, el cáncer de mama metastático y el cáncer renal. De acuerdo con la patente WO 2005/063816, los anticuerpos anti-VEGF pueden combinarse con anticuerpos anti-ErbB en el tratamiento del cáncer metastático de mama. Las patentes WO 2005/00900 y WO 2003/077841 también describen la combinación de anticuerpos anti-VEGF con anticuerpos anti-ErbB2 para la terapia tumoral.

55

60

Los oncólogos clínicos están de acuerdo en que el fracaso del tratamiento del cáncer no está causado necesariamente por el crecimiento del tumor primario, que habitualmente se trata con cirugía, sino por la extensión metastática sobre diferentes órganos. La regresión de los tumores primarios conseguida mediante los

65

diferentes fármacos citotóxicos no es siempre indicativa de actividad antimetastática *per se*. Al contrario, se ha observado la existencia de metástasis potenciada como respuesta a varios fármacos contra el cáncer (Geldof, A. A., et al., *Anticancer Res.* 8 (1988) 1335-1339; Murphy, S. B., *J. Clin. Oncol.* 11 (1993) 199-201; y De Larco, J. E., et al., *Cancer Res.* 61 (2001) 2857-2861). Claramente, existe la necesidad de desarrollar terapias de

#### Resumen de la invención

La invención proporciona anticuerpos anti-HER2 y anticuerpos anti-VEGF para su uso como se define en las reivindicaciones en los métodos de tratamiento de pacientes que tienen cáncer que se caracteriza por la sobreexpresión de la proteína receptora de HER2 que ha fracasado en una terapia previa con un anticuerpo anti-VEGF.

#### Breve descripción de las ilustraciones

Figura 1: actividad antitumoral del tratamiento combinado con trastuzumab y bevacizumab sobre el crecimiento del tumor tras el fracaso del tratamiento con bevacizumab. Los valores medios del volumen tumoral ( $\text{mm}^3$ ) se muestran en el eje Y; el número de días tras la inyección de las células tumorales se muestra en el eje X. Vehículo (círculos), trastuzumab a una dosis de carga de 30mg/kg y una dosis de mantenimiento de 15mg/kg (cuadrados), bevacizumab a 5mg/kg hasta el día 55 cuando el tratamiento también incluye trastuzumab a 15mg/kg (triángulos).

Figura 2: efecto del tratamiento combinado con trastuzumab y bevacizumab sobre la metástasis pulmonar. En el eje Y se muestra el valor medio de la secuencia de DNA Alu (ng/ml) cuantificado a partir de tejido pulmonar utilizando una PCR a tiempo real.

#### Descripción detallada de la invención

El término "VEGF", de acuerdo con la invención hace referencia al factor de crecimiento celular endotelial vascular (Swiss-Prot nº P 15692), formas de corte y empalme alternativas (véase, por ejemplo, Leung, D. W., et al., *Science*, 246 (1989) 1306-1309; y Houck, K. A., et al., *Mol. Endocrin.* 5 (1991) 1806-1814) y fragmentos activos, preferiblemente fragmentos N-terminal del mismo.

El término "anticuerpo anti-VEGF", de acuerdo con la invención es un anticuerpo que se une específicamente al VEGF. El anticuerpo anti-VEGF humanizado preferible o la variante del anticuerpo anti-VEGF que se contempla aquí se une al VEGF humano con un valor de Kd de no más de aproximadamente  $1 \times 10^{-8} \text{M}$  y, preferiblemente, de no más de aproximadamente  $5 \times 10^{-9} \text{M}$ . Preferiblemente, el anticuerpo anti-VEGF es un anticuerpo monoclonal que se une al mismo epítipo que el anticuerpo anti-VEGF monoclonal, recombinante y humanizado, generado de acuerdo con Presta, L. G., et al., *Cancer Res.* 57 (1997) 4593-4599. Un anticuerpo preferible es el bevacizumab. Los anticuerpos anti-VEGF y los métodos para su elaboración se describen, por ejemplo, en las patentes US 6.054.297, US 2003/0190317, US 6.632.926, US 6.884.879, y US 2005/0112126.

El bevacizumab incluye regiones estructurales de la IgG1 mutada humana y regiones determinantes de complementariedad de unión al antígeno de un anticuerpo monoclonal murino anti-hVEGF que bloquea la unión del VEGF humano con sus receptores. Aproximadamente, el 93% de la secuencia de aminoácidos del bevacizumab, incluyendo la mayoría de las regiones estructurales, deriva de la IgG1 humana, y aproximadamente el 7% de la secuencia deriva del anticuerpo murino A4.6.1. El bevacizumab tiene una masa molecular de unos 149.000 Daltons y está glicosilado. En la patente PE 1 325 932 se describen el bevacizumab y sus métodos de preparación.

HER2 es un receptor de factores de crecimiento de 185 kDa y que también se denomina neu y c-erbB-2 (Slamon, D. J., et al., *Science* 235 (1987) 177-182; Swiss-Prot P04626), cuya función está relacionada con la transformación neoplásica en humanos de las células del cáncer de mama. La sobreexpresión de ésta proteína se ha identificado en un 20-30% de las pacientes con cáncer de mama, donde se correlaciona con la enfermedad localmente avanzada, una mayor probabilidad de recurrencia tumoral y una supervivencia de pacientes reducida. Hasta un 30-40% de los pacientes con cáncer gástrico, de endometrio, de glándula salival, de pulmón de células no pequeñas, pancreático, de ovario, peritoneal, prostático, o colorrectal pueden presentar sobreexpresión de esta proteína. Los anticuerpos anti-HER2 y los métodos para su elaboración se describen, por ejemplo en las patentes US 6.054.297, WO 89/06692, US 6.953.842, US 6.949.245, US 6.399.063, US 6.165.464, US 6.054.297, US 5.772.997, WO 2003/087131, WO 01/00245, WO 01/00238, WO 00/69460, WO 00/52054, WO 99/31140 y WO 98/17797. En una realización preferible de la invención, el anticuerpo anti-HER2 es el trastuzumab. El trastuzumab y sus métodos de preparación se describen en la patente EP 0 590 058.

El término "sobreexpresión" de la proteína receptora HER2 indica un nivel anormal de expresión de la proteína receptora HER2 en una célula de un tumor localizado en un tejido u órgano específico de un paciente en relación con el nivel de expresión en una célula normal de ese tejido u órgano. Los pacientes con cáncer se caracterizan

por un sobreexpresión del receptor HER2 que puede determinarse con ensayos estándar conocidos en la materia. Preferiblemente, la sobreexpresión se mide mediante la detección inmunohistoquímica (IHC) en células fijadas de las secciones de tejido congelado o embebido en parafina. Cuando se acompaña de la tinción histológica, se puede determinar la localización de la proteína diana y se puede medir la extensión de su expresión en un tumor tanto cualitativa como cuantitativamente. Tales ensayos de detección IHC se conocen en la materia e incluyen ensayos clínicos (CTA), el test comercialmente disponible LabCorp 4D5, y el test comercialmente disponible DAKO HercepTest® (DAKO, Carpinteria, California). Este último ensayo utiliza un rango específico de tinción celular que va de 0 a 3+ (0 es expresión normal, 3+ indica la mayor expresión positiva) para identificar los cánceres que tienen una sobreexpresión de la proteína HER2 (véase la información completa de la prescripción de Herceptin® (trastuzumab), Septiembre de 1998, Genentech Inc., San Francisco, California). De este modo, los paciente que tienen un cáncer caracterizado por una sobreexpresión de la proteína HER2 en el rango de 1+, 2+, o 3+, preferiblemente 2+ o 3+, más preferiblemente de 3+, se beneficiarían de los métodos terapéuticos de la presente invención.

El término "enfermedad del cáncer de mama" hace referencia a un crecimiento incontrolado de células anormales de la mama. Incluye el carcinoma ductal *in situ*, el carcinoma ductal invasivo, el carcinoma lobular *in situ*, el carcinoma lobular invasivo, el carcinoma medular, la enfermedad de Paget del pezón y el cáncer de mama metastásico.

El término "que fracasó la terapia previa con un anticuerpo anti-VEGF" o "fracaso de tratamiento", tal y como se utiliza aquí, hace referencia a los pacientes con un tumor que fracasaron en la respuesta a la terapia previa con un anticuerpo anti-VEGF ("no respondedores") o los que respondieron inicialmente a la terapia previa, pero no mantuvieron una respuesta terapéutica (lo que se conoce como "recaída"). Preferiblemente, el término "que fracasó la terapia previa con un anticuerpo anti-VEGF" hace referencia a los pacientes con recaída. El fracaso del tratamiento (respectivamente Respuesta (RE) y No-Respuesta (NR)) se establece en base al juicio médico de un facultativo cerciorado con los resultados de los datos clínicos y de laboratorio que se conocen en la materia para evaluar el tratamiento del paciente. Tales datos se pueden obtener, por ejemplo, a partir del examen clínico, técnicas citológicas y histológicas, endoscopia y laparoscopia, ultrasonidos, TC, PET, RMN, radiografías de tórax y mamografías, y la medición de la concentración de marcadores tumorales, tales como CEA, Cyfra, CA15-3, interleucina 8 y HER2 soluble. En este contexto, el "fracaso del tratamiento" se define como la ausencia de mejora clínica. De manera alternativa, se pueden utilizar los criterios RECIST para determinar la respuesta tumoral (Therasse, P., et al., J. Nat. Cancer Institute 92 (2000) 205-216). En este contexto, el "fracaso del tratamiento" se define como una "respuesta incompleta/enfermedad estable" o una "enfermedad progresiva".

De acuerdo con estos criterios RECIST la respuesta tumoral para los tumores sólidos (Therasse, P., et al., J. Nat. Cancer Institute 92 (2000) 205-216) se categoriza en relación con la progresión o regresión del volumen de los tumores (por ejemplo, mediante la medición con TC) en cuatro niveles: respuesta completa (CR) o respuesta parcial (PR), enfermedad estable (SD) y enfermedad progresiva (PD) (véase la tabla 1). Además, la Organización Europea para la Investigación y Tratamiento del Cáncer (EORTC) ha propuesto una categorización en cuatro niveles en relación al metabolismo de los tumores, medido mediante tomografía por emisión de positrones con 2-[<sup>18</sup>F]-Fluoro-2-desoxiglucosa (FDG-PET) (Young H., et al., Eur. J. Cancer 35 (1999) 1773-1782 y Kelloff, G. J., et al., Clin. Cancer Res. 11 (2005) 2785- 2808): respuesta metabólica completa (CMR) o respuesta metabólica parcial (PMR), enfermedad metabólica estable (SMD) y enfermedad metabólica progresiva (PMD) (véase la table 2).

Tabla 1: Criterios de TC (de acuerdo con RECIST)

Medición en la TC: cambio en las sumas de los diámetros mayores	RECIST
Desaparición: confirmada a las 4 semanas (tras el inicio del tratamiento)	CR
Disminución del 30%: confirmada a las 4 semanas	PR
Sin criterios de PR o PD	SD
Aumento del 20%, sin criterios de CR, PR, SD documentados antes del aumento de la enfermedad	PD

Tabla 2: Criterios FDG-PET propuestos (de acuerdo con EORTC, véase Young H., et al., Eur. J. Cancer 35 (1999) 1773-1782)

Medición en la PET	Criterios propuestos para FDG-PET
Resolución completa de la captación tumoral 2-[ <sup>18</sup> F]-Fluoro-2-desoxiglucosa (FDG)	CMR
Reducción de un mínimo de 15-25% del valor estandarizado de captación (SUV) tras un ciclo de tratamiento, y de >25% tras más de un ciclo de tratamiento	PMR

Aumento del valor estandarizado de captación (SUV) de <25% o disminución del SUV <15%. Sin incremento visible de la extensión de la captación tumoral de FDG	SMD
Aumento del SUV de >25%. Incremento visible de la captación tumoral de FDG (>20% de la dimensión mayor). Aparición de nueva captación de FDG en lesiones metastásicas	PMD

Preferiblemente, de acuerdo con esta invención la "Respuesta (RE)" y la "No Respuesta (NR)" se establecen de este modo en base a los datos adquiridos mediante la combinación de la tomografía computerizada (TC) y la tomografía por emisión de positrones con 2-[<sup>18</sup>F]-Fluoro-2-desoxiglucosa (FDG-PET) (Kellof, G. J., et al., Clin. Cancer Res. 11 (2005) 2785-2808, y Young H., et al., Eur. J. Canc. 35 (1999) 1773-1782) utilizando tanto los criterios RECIST como los FDG-PET descritos con anterioridad. De acuerdo con esta invención, la Respuesta (RE) y la No Respuesta (NR) se determinan, preferiblemente, de la siguiente manera:

Respuesta (RE): CR o PR se establecen mediante los criterios TC-RECIST (tabla 1) y, del mismo modo, CMR o PMR se establecen mediante FDG-PET (tabla 2). Por consiguiente, la Respuesta (RE) hace referencia a uno de los cuatro casos siguientes de combinaciones de mediciones con TC y PET: CR y CMR, PR y PMR, CR y PMR, y PR y CMR.

No Respuesta (NR): SD o PD, se establecen mediante los criterios TC-RECIST (tabla 1) y, del mismo modo, SMD o PMD se establecen mediante FDG-PET (tabla 2). Por consiguiente, los cuatro casos siguientes de combinaciones de mediciones con TC y PET se traducen en una No Respuesta (NR): SD y SMD, SD y PMD, PD y SMD, y PD y PMD.

Habitualmente, la respuesta se determina a las 3 u 8 semanas, preferiblemente a las 6 semanas después del inicio del tratamiento. Normalmente, esta determinación de la respuesta se repite en intervalos de 4 a 8 semanas, preferiblemente de 6 a 8 semanas. Cuando en la primera determinación se identifica una respuesta significativa (RE), entonces la recaída (que significa que no hay respuesta (RE) tras la primera determinación) puede determinarse más pronto en una segunda determinación de la respuesta.

En este contexto, el término "paciente en el que ha fracasado la terapia anterior con un anticuerpo anti-VEGF" hace referencia a un paciente, en el que en la primera determinación de respuesta se establece una No Respuesta (NR) ("No Respondedor") o en el que en la primera determinación de respuesta se establece una Respuesta (RE) pero en la segunda o subsiguiente determinación de respuesta se establece una No Respuesta (NR) ("Recaída").

El término "metástasis", de acuerdo con la invención hace referencia a la transmisión de células cancerosas del tumor primario a uno o más sitios en otra localización en un paciente, causando tumores secundarios. Un tumor formado por células que se han extendido se denomina "tumor metastático" o "metástasis". El tumor metastático contiene células que son como las del tumor original (primario). En la materia se conocen medios para determinar si un cáncer ha metastatizado, que incluyen los ensayos con marcadores tumorales, gammagrafías óseas, radiografías torácicas, tomografías computerizadas (TC), tomografías axiales computerizadas (TAC), resonancias magnéticas nucleares (RMN), tomografías por emisión de positrones (PET), tomografías computerizadas por emisión de fotones individuales (SPECT), imágenes por fluorescencia (FI), y bioluminiscencia no invasiva (BLI) y ensayos con marcadores tumorales (véase, por ejemplo, Helms, M. W., et al., Contributions to microbiology 13 (2006) 209-231, y Pantel, K., et al., J. Nat. Cancer Inst. 91 (1999) 1113-1124).

Tal y como se utiliza aquí, el término "paciente" preferiblemente hace referencia a un humano que necesita tratamiento para tratar el cáncer, o una condición o lesión precancerosa. No obstante, el término "paciente" también puede hacer referencia a animales no humanos, preferiblemente mamíferos, tales como perros, gatos, caballos, vacas, cerdos, ovejas y primates no humanos, entre otros, que necesiten tratamiento.

El término "grupo" hace referencia a un grupo de pacientes, así como a un subgrupo de pacientes.

El término "prospecto" hace referencia a las instrucciones que se acostumbra a incluir en los paquetes comerciales de los productos terapéuticos, y pueden incluir información sobre las indicaciones, la utilización, la dosificación, la administración, las contraindicaciones y/o las advertencias en relación con la utilización de tales productos terapéuticos.

El cáncer puede ser, por ejemplo, cáncer de pulmón, cáncer de pulmón de células no pequeñas (NSCL), cáncer de pulmón de células bronquioloalveolares, cáncer de huesos, cáncer pancreático, cáncer de piel, cáncer de cabeza o cuello, melanoma cutáneo o intraocular, cáncer de útero, cáncer de ovario, cáncer rectal, cáncer de la región anal, cáncer de estómago, cáncer gástrico, cáncer de colon, cáncer de mama, cáncer de útero, carcinoma de las trompas de Falopio, carcinoma del endometrio, carcinoma del cuello uterino, carcinoma de vagina, carcinoma de vulva, enfermedad de Hodgkin, cáncer de esófago, cáncer del intestino delgado, cáncer del sistema endocrino, cáncer de la glándula tiroides, cáncer de la glándula paratiroides, cáncer de la glándula

suprarrenal, sarcoma de tejidos blandos, cáncer de uretra, cáncer de pene, cáncer de próstata, cáncer de vejiga, cáncer de riñón o uretra, carcinoma de células renales, carcinoma de la pelvis renal, mesotelioma, cáncer hepatocelular, cáncer biliar, leucemia crónica o aguda, linfomas linfocíticos, neoplasias del sistema nervioso central (SNC), tumores del eje espinal, glioma del tronco cerebral, glioblastoma multiforme, astrocitoma, schwannomas, ependimomas, meduloblastomas, meningiomas, carcinomas de células escamosas, adenomas hipofisarios, incluyendo versiones refractarias de cualquiera de los cánceres anteriores, o una combinación de uno o más de los cánceres anteriores. La condición o lesión precancerosa incluye, por ejemplo, el grupo que consiste de leucoplasia oral, queratosis actínica (queratosis solar), pólipos precancerosos del colon o recto, displasia epitelial gástrica, displasia adenomatosa, síndrome de cáncer de colon sin poliposis hereditario (HNPCC), esófago de Barrett, displasia de vejiga, y las condiciones precancerosas del cuello uterino. En una realización preferida, el cáncer a tratar es una enfermedad de cáncer de mama. De acuerdo con la invención, el cáncer se caracteriza por una sobreexpresión de la proteína del receptor HER2.

La invención comprende los medios, tal como se define en las reivindicaciones, para tratar el cáncer en un paciente que ha fracasado en la terapia previa con un anticuerpo anti-VEGF, mediante la administración al paciente de una cantidad terapéuticamente eficaz de un anticuerpo anti-HER2 mientras continúa dicha terapia con anticuerpos anti-VEGF.

El término "tratar", tal y como se utiliza aquí y a menos que se indique lo contrario, hace referencia a la reversión, el alivio, la inhibición de la progresión, la prevención parcial o completa del crecimiento de tumores, metástasis tumorales, u otros cánceres que causen células neoplásicas en un paciente. El término "tratamiento", tal y como se utiliza aquí y a menos que se indique lo contrario, hace referencia a la acción de tratar.

La oración "un método de tratamiento" o un equivalente de la misma, cuando se aplica al cáncer, por ejemplo, hace referencia a un procedimiento o curso de acción diseñado para reducir o eliminar el número de células cancerígenas en un paciente, o para aliviar los síntomas de un cáncer. "Un método de tratamiento" del cáncer u otro trastorno proliferativo no significa necesariamente que, de hecho, las células cancerígenas u el otro trastorno van a eliminarse, que, de hecho, las células cancerígenas u el otro trastorno van a reducirse, o que, de hecho, los síntomas de un cáncer u otro trastorno van a aliviarse. A menudo, se llevará a cabo un método de tratamiento con una baja probabilidad de éxito, pero que, dada la historia médica y la supervivencia esperada del paciente obtienen un beneficio global del curso de acción.

Los términos "cantidad terapéuticamente efectiva" o "cantidad efectiva" hacen referencia a la cantidad del compuesto en cuestión o de una combinación que provocará la repuesta biológica o médica en un tejido, sistema, animal o humano y será observado por un investigador, veterinario, médico o facultativo.

También se describe la utilización de un anticuerpo anti-HER2 y un anticuerpo anti-VEGF para la elaboración de un medicamento para el tratamiento de la enfermedad del cáncer de mama en una paciente en la que ha fracasado la terapia previa con un anticuerpo anti-VEGF, que comprende la administración a una paciente de una cantidad terapéuticamente efectiva de un anticuerpo anti-HER2 mientras continúa con la terapia de dicho anticuerpo anti-VEGF. Los anticuerpos pueden administrarse por separado o simultáneamente.

El término "método para la elaboración de un medicamento" hace referencia a la elaboración de un medicamento para su utilización en la indicación que se especifica aquí, y en particular a la utilización en el tratamiento de tumores, tumores metastáticos, o cánceres en general. El término hace referencia al formato reivindicado "de tipo suizo" especificado en la indicación.

En el contexto de esta invención, también se pueden utilizar otros agentes citotóxicos, quimioterapéuticos o anticancerosos, o compuestos que potencien los efectos de tales agentes, en la combinación del anticuerpo anti-VEGF y el anticuerpo anti-HER2. Tales agentes incluyen, por ejemplo, agentes alquilantes o agentes con acción alquilante, tal como la ciclofosfamida (CTX; por ejemplo, cytoxan<sup>®</sup>), clorambucilo (CHL; por ejemplo, leukeran<sup>®</sup>), cisplatino (CisP; por ejemplo, platinol<sup>®</sup>) busulfán (por ejemplo, mileran<sup>®</sup>), melfalán, carmustina (BCNU), estreptozotocina, trietilenmelamina (TEM), mitomicina C, y similares; antimetabolitos, tales como el metotrexate (MTX), etopósido (VP16; por ejemplo, vepesid<sup>®</sup>), 6-mercaptopurina (6MP), 6-tioguanina (6TG), citarabina (Ara-C), 5-fluorouracilo (5-FU), capecitabina (por ejemplo, Xeloda<sup>®</sup>), dacarbazina (DTIC), y similares; antibióticos, tales como la actinomicina D, doxorubicina (DXR; por ejemplo, adriamicina<sup>®</sup>), daunorrubicina (daunomicina), bleomicina, mitramicina y similares; alcaloides, tales como los alcaloides de la vinca, como la vincristina (VCR), vinblastina, y similares; y otros agentes antitumorales, tales como el paclitaxel (por ejemplo, taxol<sup>®</sup>) y los derivados del paclitaxel, los agentes citostáticos, los glucocorticoides, tales como la dexametasona (DEX; por ejemplo, decadron<sup>®</sup>) y corticosteroides tales como la prednisona, inhibidores nucleósidos de enzimas, tal como la hidroxiaurea, las enzimas depletoras de aminoácidos, tal como la asparaginasa, la leucovorina y otros derivados del ácido fólico, y similares, varios agentes antitumorales. Los siguientes agentes también pueden utilizarse como agentes adicionales: arnifostina (por ejemplo, ethylol<sup>®</sup>), dactinomicina, mecloretamina (mostaza nitrogenada), estreptozotocina, ciclofosfamida, lomustina (CCNU), doxorubicina liposomal (por ejemplo, doxil<sup>®</sup>), gemcitabina (por ejemplo, gemzar<sup>®</sup>), daunorrubicina liposomal (por ejemplo, daunoxome<sup>®</sup>), procarbazona, mitomicina, docetaxel (por ejemplo, Taxotere<sup>®</sup>), aldesleucina, carboplatino, oxaliplatino, cladribina, camptotecina,

CPT 11 (irinotecán), 10-hidroxi-7-etil-camptotecina (SN38), floxuridina, fludarabina, ifosfamida, idarrubicina, mesna, interferón beta, interferón alfa, mitoxantron, topotecán, leuprolide, megestrol, melfalán, mercaptopurina, plicamicina, mitotano, pegaspargasa, pentostatina, pipobromano, plicamicina, tamoxifeno, tenipósido, testolactona, tioguanina, tiotepa, mostaza de uracilo, vinorelbina, clorambucilo.

5 En el contexto de esta invención, se puede utilizar un agente antihormonal en la combinación del anticuerpo anti-VEGF y el anticuerpo anti-HER2. Tal y como se utiliza aquí, el término "agente antihormonal" incluye compuestos peptídicos, orgánicos o sintéticos que actúan regulando o inhibiendo la acción de las hormonas en los tumores. Los agentes antihormonales incluyen, por ejemplo: antagonistas de los receptores esteroideos, antiestrógenos con el tamoxifeno, raloxifeno, 4(5)-imidazoles inhibidores de la aromataasa, otros inhibidores de la aromataasa, 42-hidroxitamoxifeno, trioxifeno, keoxifeno, LY 117018, onapristona, y toremifeno (por ejemplo, Fareston®); antiandrógenos tales como la flutamida, nilutamida, bicalutamida, leuprolida, y goserelina; y sales, ácidos o derivados farmacológicamente aceptables de cualquiera de los anteriores; agonistas y/o antagonistas de hormonas glucoproteicas como la hormona estimulante de los folículos (FSH), la hormona estimulante de la tiroides (TSH), y la hormona luteinizante (LH) y la LHRH (hormona liberadora de la hormona luteinizante); el agonista de la LHRH acetato de goserelina, disponible comercialmente como Zoladex® (AstraZeneca); el antagonista de la LHRH D-alaninamida N-acetil-3-(2-naftalenil)-D-alanil-4-cloro-D-fenilalanil-3-(3-piridinil)-D-alanil-L-seril-N6-(3-piridinilcarbonil)-L-lisil-N6-(3-piridinilcarbonil)-D-lisil-L-leucil-N6-(1-metiletil)-L-lisil-L-prolina (por ejemplo, Antide® Ares-Serono); el antagonista de la LHRH acetato de ganirelix; los antiandrógenos esteroideos acetato de ciproterona (CPA) y acetato de megestrol, comercialmente disponible como Megace® (Bristol-Myers Oncology); el antiandrógeno no esteroideo flutamida (2-metil-N-[4,20-nitro-3-(trifluorometil)fenilpropanamida], disponible comercialmente como Eulexin® (Schering Corp.); el antiandrógeno no esteroideo nilutamida, (5,5-dimetil-3-[4-nitro-3-(trifluorometil-4'-nitrofenil)-4,4-dimetil-imidazolidin-diona]; y los antagonistas de otros receptores no permisivos, tales como los antagonistas del RAR (receptor del ácido retinoico), del RXR (receptor retinoide X), el TR (receptor tiroideo), el VDR (receptor de la vitamina D), y similares.

En la materia de la terapia contra el cáncer, la utilización de los agentes citotóxicos y los otros agentes anticancerosos en los regímenes de quimioterapia está bien caracterizada, y su utilización aquí se rige bajo las mismas consideraciones en cuanto a la monitorización de la tolerancia y la efectividad, y para el control de las vías de administración y dosificación, incluyendo algunos ajustes. Por ejemplo, las dosis reales de los agentes citotóxicos pueden variar en relación a la respuesta de las células cultivadas del paciente, determinada mediante métodos de cultivo histológico. Generalmente, la dosificación se reducirá en comparación a la cantidad utilizada en ausencia de otros agentes adicionales.

35 Las dosificaciones habituales de un agente citotóxico efectivo pueden estar comprendidas en los rangos que el fabricante recomienda, y se pueden reducir hasta aproximadamente una orden de magnitud de concentración o cantidad cuando las respuestas *in vitro* o en modelos animales lo indiquen. De este modo, la dosificación real dependerá del juicio del facultativo, la condición del paciente y la efectividad del método terapéutico en base a la capacidad de respuesta del cultivo primario de células malignas o del cultivo histológico de las muestras del tejido, o las respuestas observadas en los modelos animales adecuados.

En el contexto de esta invención, se pueden utilizar agentes antiproliferativos adicionales en la combinación del anticuerpo anti-VEGF y el anticuerpo anti-HER2, incluyendo por ejemplo: inhibidores de la enzima farnesil proteína transferasa y los inhibidores del receptor tirosina quinasa PDGFR, que incluyen los compuestos descritos y reivindicados en las patentes de EE.UU. n° 6.080.769; 6.194.438; 6.258.824; 6.586.447; 6.071.935; 6.495.564; 6.150.377; 6.596.735 y 6.479.513, y en la Publicación Internacional WO 01/40217.

50 En el contexto de esta invención, se puede utilizar una cantidad efectiva de radiación ionizante y/o un radiofármaco en adición a la combinación del anticuerpo anti-VEGF y el anticuerpo anti-HER2. La fuente de la radiación puede ser externa o interna al paciente tratado. Cuando la fuente es externa al paciente, la terapia se conoce como radioterapia externa (EBRT). Cuando la fuente de radiación es interna al paciente, el tratamiento se denomina braquiterapia (BT). Los átomos radioactivos para la utilización en el contexto de esta invención se pueden seleccionar a partir del grupo que incluye, pero que no se limita a, radio, cesio-137, iridio-192, americio-241, oro-198, cobalto-57, cobre-67, tecnecio-99, yodo-123, yodo-131, e indio-111. Cuando, de acuerdo con esta invención, el inhibidor de la quinasa EGFR es un anticuerpo, también es posible marcar el anticuerpo con tales isótopos radioactivos.

60 La radioterapia es un tratamiento estándar para el control de tumores y/o metástasis tumorales irresecables o inoperables. Se han observado resultados mejorados cuando se combina la radioterapia con quimioterapia. La radioterapia se base en el principio de que una dosis alta de radiación liberada en una área diana resultará en la muerte de las células reproductivas del tumor y de los tejidos normales. Habitualmente, el régimen de dosificación de la radiación se define en términos de dosis absorbida de radiación (Gy), tiempo y fraccionamiento, y debe definirse cuidadosamente por el oncólogo. La cantidad de radiación que un paciente recibe dependerá de varias consideraciones, pero las dos más importantes son la localización del tumor en relación a otras estructuras críticas u órganos del cuerpo, y la extensión a la que el tumor ha llegado. Un curso típico de tratamiento en un paciente que recibe radioterapia será un programa de tratamiento de entre 1 y 6

semanas, con una dosis total de entre 10 y 80 Gy, administrados al paciente en una fracción diaria única de entre 1,8 y 2,0 Gy, 5 días a la semana. En una realización preferible de esta invención, existe una sinergia cuando los tumores en pacientes humanos se tratan con la combinación de tratamiento de la invención y radiación.

5 En otras palabras, la inhibición del crecimiento mediante los agentes que se incluyen en la combinación de la invención se potencia cuando se combina con radiación, y opcionalmente con otros agentes quimioterapéuticos o anticancerosos. Los parámetros de las radioterapias adyuvantes se encuentran, por ejemplo, en la Publicación Internacional Publicación WO 99/60023.

10 Los anticuerpos se administran al paciente de acuerdo con los métodos conocidos, mediante administración intravenosa en forma de bolo o de infusión continua en un periodo de tiempo, por vía intramuscular, intraperitoneal, intracerebroespinal, subcutánea, intraarticular, intrasinovial, o intratecal. Se prefiere la administración de los anticuerpos intravenosa o subcutánea.

15 La cantidad de administración de anti-VEGF y de anticuerpo anti-HER2, y el tiempo de administración dependerá del sujeto (especie, género, edad, peso, etc.) y de la condición del paciente tratado, así como la gravedad de la enfermedad o condición tratada.

20 Las dosificaciones para la administración de los anticuerpos, de acuerdo con la invención, se encuentran en el rango de entre 1 µg/kg y 50 mg/kg (por ejemplo, 0,1-20 mg/kg) de anticuerpo en una o más administraciones separadas, o mediante infusión continua. Una dosificación diaria habitual puede encontrarse en el rango de entre 1µg/kg y aproximadamente 100 mg/kg. En un aspecto preferible, los anticuerpos se administran cada dos o tres semanas, a una dosis de entre aproximadamente 1 mg/kg y aproximadamente 15 mg/kg. Una dosis preferible de bevacizumab es de 5 mg/kg, una vez cada 14 días en forma de infusión IV, hasta que se detecte la progresión de la enfermedad. Una dosis preferible de trastuzumab es una dosis de carga de 4 mg/kg administrada en un periodo de 90 minutos y, subsiguientemente, infusiones semanales de 2 mg/kg, administrados en un periodo de 30 minutos.

30 También se describe un equipo que incluye un anticuerpo anti-VEGF y un prospecto que instruye al usuario de la composición que se va a administrar a la paciente que tiene la enfermedad del cáncer de mama y en la que ha fracasado la terapia previa con un anticuerpo anti-VEGF, el anticuerpo anti-VEGF y el anticuerpo anti-HER2. Los contenedores del equipo pueden incluir adicionalmente un transportador farmacológicamente aceptable. El equipo puede incluir adicionalmente un disolvente estéril, que preferiblemente se almacena en un contenedor adicional separado. El equipo también puede incluir un prospecto que incluye instrucciones impresas par dirigir la utilización del tratamiento combinado como método para la enfermedad del cáncer de mama.

35 También se describe una composición farmacológica, en particular para su utilización en el tratamiento de la enfermedad del cáncer de mama en una paciente en la que ha fracasado la terapia previa con un anticuerpo anti-VEGF, que incluye un anticuerpo anti-HER2 y un anticuerpo anti-VEGF. Tal composición incluye, de manera opcional, transportadores y/o excipientes farmacológicamente aceptables. En un ejemplo preferido el anticuerpo anti-VEGF es bevacizumab y el anticuerpo anti-HER2 es trastuzumab.

40 Los detalles experimentales siguientes se proporcionan para ayudar a la comprensión de la presente invención, el verdadero ámbito de la cual se establece en las reivindicaciones anexadas. Debe entenderse que los métodos específicos y los resultados discutidos son una mera ilustración de la invención y que no se consideran limitantes en modo alguno.

#### Introducción

50 El estudio actual examinó la actividad antitumoral de la combinación de bevacizumab y trastuzumab tras el fracaso del tratamiento con sólo bevacizumab, en un modelo de xenoinjerto mamario humano. Las metas adicionales del estudio fueron el examen de los efectos del tratamiento en las metástasis.

#### Agentes de ensayo

55 El trastuzumab se proporcionó en forma de solución madre de 25mg/ml en histidina-HCl, alfa-alfa trehalosa (60mM), Polysorb al 0,01%, pH 6,0 (Herceptin®). El bevacizumab se proporcionó en forma de solución madre de 25mg/ml en Na-fosfato, alfa-alfa trehalosa (60mM), Polysorb al 0,01%, pH 6,0 (Avastin®). Ambas soluciones se diluyeron adecuadamente en PBS para las inyecciones.

#### 60 Líneas celulares y condiciones de cultivo

65 La línea celular humana de cáncer de mama KPL-4 se ha establecido a partir de la efusión pleural maligna de una paciente con cáncer de mama, una metástasis inflamatoria cutánea y una sobreexpresión de los receptores de la familia ErbB. (Kurebayashi, J., et al., Br. J. Cancer 79 (1999) 707-17) Las células tumorales se cultivan rutinariamente en un medio DMEM (PAA Laboratories, Austria) complementados con suero bovino fetal al 10 %

(PAA) y 2 mM de L-glutamina (Gibco) a 37°C en una atmósfera saturada de agua con un 5 % de CO<sub>2</sub>. Los pases del cultivo se llevan a cabo con tripsina/EDTA 1x (PAA), dividiéndose dos veces por semana. El pase celular P6 se utilizó en el estudio *in vivo*.

## 5 Animales

Los ratones SCID beige (C.B.-17) de 10-12 semanas de edad y un peso corporal de 18-20 g (Charles River, Sulzfeld, Alemania) se mantienen en condiciones específicas libres de patógenos con ciclos diarios de 12 h. de luz/12 h. de oscuridad, de acuerdo con las guías internacionales (GV-Solas; Felasa; TierschG). Tras su llegada, los animales se colocan en la zona de cuarentena de las instalaciones para animales durante una semana, para que se acostumbren al nuevo ambiente y para su observación. La monitorización continua de su salud se lleva a cabo de forma regular. La comida (Alltromin) y el agua (acidificada a pH 2,5-3) se proporciona *ad libitum*.

## 15 Estudios *in vivo* de la inhibición del crecimiento tumoral

Las células tumorales se cultivaron (tripsina-EDTA) en los frascos de cultivo (Greiner TriFlask) y se transfirieron a 50 ml de un medio de cultivo, se lavaron una vez y se volvieron a suspender en PBS. Tras un paso adicional de lavado con PBS y de filtración (filtro celular; Falcon 100µm) el título celular final se ajustó a  $0,75 \times 10^8$ /ml. La suspensión de células tumorales se mezcló con la pipeta de transferencia para evitar la agregación celular. La anestesia se llevó a cabo utilizando una unidad de inhalación Stephens para animales pequeños con una cámara de preincubación (plexiglás), una máscara nasal individual para ratones (silicona) e isoflurano (Pharmacia-Upjohn, Alemania), en una sistema de circulación cerrado. Dos días después de la inyección se afeitó el pelaje de los animales. Para la inyección en la almohadilla de grasa intramamaria, se inyectaron las células de manera ortotópica a un volumen de 20 µl en la penúltima almohadilla de grasa mamaria inguinal derecha de cada animal anestesiado. Para la implantación ortotópica, la suspensión celular se inyectó a través de la piel de debajo del pezón. La inyección de las células tumorales se corresponde con el día 1 del experimento.

## Monitorización

Los animales se controlaron diariamente para detectar síntomas clínicos de los efectos adversos. Para la monitorización a lo largo del experimento, se documentó el peso corporal de los animales dos veces por semana y se midió el volumen del tumor mediante un pie de rey dos veces por semana. El volumen del tumor primario se calculó de acuerdo al protocolo NCI ( $TW = 1/2ab^2$ , donde a y b son los diámetros corto y largo del tamaño del tumor en mm, Teicher, B., *Anticancer drug development guide*, Humana Press 5 (1997) 92). Los valores calculados se documentaron en forma de medias y desviaciones estándar.

## Tratamiento de animales

Los ratones con tumores se distribuyeron aleatoriamente cuando el volumen del tumor fue de unos 100 mm<sup>3</sup> (n=10 para cada grupo). Cada grupo se emparejó antes del tratamiento, que empezó 20 días después de la inyección celular del tumor. El grupo vehículo (grupo 1) recibió 10 ml/kg de tampón PBS intraperitonealmente (i.p.) una vez a la semana. El trastuzumab (grupo 2) se administró i.p. a una dosis de carga de 30 mg/kg, seguido de dosis semanales de 15 mg/kg (dosis de mantenimiento). El anticuerpo anti-VEGF bevacizumab se administró i.p. a una dosis de 5 mg/kg dos veces por semana (grupo 3). En el día 40, el tratamiento del grupo 3 se cambió a un tratamiento combinado con bevacizumab (5 mg/kg dos veces por semana, i.p.) y trastuzumab (15 mg/kg semanalmente, i.p.).

## Evaluación de las metástasis

La extensión de las células tumorales en el pulmón se determinó en los animales sacrificados y las metástasis se midieron de acuerdo con Schneider, T., et al., *Clin. Exp. Metastasis* 19 (2002) 571-582. Brevemente, se cultivó el tejido pulmonar y se cuantificaron las secuencias Alu humanas mediante una PCR a tiempo real. Unos niveles superiores de DNA humano, cuantificados mediante PCR a tiempo real, se corresponden a niveles superiores de metástasis.

## 55 Resultados

El efecto del tratamiento en el crecimiento del tumor primario se muestra en la figura 1 y en la tabla 3. Los tumores en el grupo vehículo (grupo 1) crecieron rápidamente y los ratones se sacrificaron 38 días después de la inyección de las células tumorales debido a la ulceración de los tumores y el desarrollo de síntomas clínicos. La monoterapia con trastuzumab (grupo 2) no ejerció ningún efecto significativo en el volumen del tumor y los ratones se sacrificaron en el día 44. El tratamiento con bevacizumab suprimió el crecimiento del tumor de manera significativa; no obstante, los tumores volvieron a crecer alrededor del día 44. El tratamiento combinado con bevacizumab y trastuzumab, iniciado el día 55, resultó en una inhibición completa del crecimiento del tumor durante la duración del experimento (día 99) y el tratamiento se toleró bien.

Tabla 3: Actividad antitumoral del tratamiento combinado con trastuzumab y bevacizumab sobre el crecimiento del tumor tras el fracaso del tratamiento con bevacizumab (datos de la figura 1). Se describe el volumen tumoral medio en mm<sup>3</sup> y la desviación estándar (DE).

Día	Vehículo	DE	Trastuzumab	DE	Trastuzumab + bevacizumab	DE
20	118	31	120	31	119	35
23	150	30	157	57	126	44
27	209	51	164	77	143	67
30	269	76	169	82	138	65
34	348	114	214	114	167	76
37	431	138	293	162	181	78
42			462	275	172	63
44			547	315	211	65
48					226	68
51					266	78
55					324	103
58					318	100
62					248	81
65					232	75
70					209	69
73					224	56
79					213	68
83					173	57
86					178	80
90					150	73
93					141	74
97					134	67
99					130	76

5

El efecto del tratamiento sobre las metástasis pulmonares se muestra en la figura 2 y la tabla 4. La combinación de trastuzumab y bevacizumab tras el fracaso del tratamiento con bevacizumab resultó en una clara disminución de las metástasis. Los niveles de las secuencias Alu humanas (que se correlacionan con la invasión de las células tumorales en un tejido secundario) son significativamente menores en los animales tratados con la terapia combinada a los 99 días frente a los animales tratados con el el vehículo que se sacrificaron a los 28 días y frente a los animales tratados con trastuzumab que se sacrificaron el día 44. Este efecto sorprendente sobre las metástasis contrasta con el efecto visto con otros fármacos citotóxicos (Geldof, A. A., et al., *Anticancer Res.* 8 (1988) 1335-1339; Murphy, J. *Clin. Oncol.* 11 (1993) 199-201, y De Larco, J. E., et al., *Cancer Res.* 61 (2001) 2857-2861).

10

15

Tabla 4: Efecto del tratamiento sobre las metástasis pulmonares. El DNA Alu se cuantificó mediante PCR a tiempo real y se registró para cada animal.

	Vehículo	Trastuzumab	Trastuzumab + bevacizumab
DNA humano [ng/ml]	0,224	1,609	0,010
	0,225	0,084	0,010
	0,148	0,586	0,014
	0,011	0,055	0,009
	0,037	2,919	0,012
	0,058	0,078	0,010
	0,084	2,741	0,041
	0,099	0,017	0,010
	0,048	0,340	0,016
	0,279	0,232	0,027
Media	0,1212*	0,8661**	0,098
Mediana	0,0915	0,2861	0,088

Relevancia estadística del tratamiento combinado

\*p = 0,001 \*\*p = <0,001

**REIVINDICACIONES**

- 5 1. La utilización de un anticuerpo anti-HER2 en un método para reducir la metástasis de un paciente con cáncer que se caracteriza por la sobreexpresión de la proteína del receptor de HER2 que ha fracasado en la terapia previa con un anticuerpo anti-VEGF, dicho método comprende la administración al paciente de cantidades efectivas de un anticuerpo anti-VEGF y de un anticuerpo anti-HER2.
- 10 2. La utilización de un anticuerpo anti-HER2 en un método para tratar el cáncer que se caracteriza por la sobreexpresión de la proteína del receptor de HER2 que ha fracasado en la terapia previa con un anticuerpo anti-VEGF, dicho método comprende la administración al paciente de cantidades efectivas de un anticuerpo anti-HER2 y de un anticuerpo anti-VEGF.
- 15 3. El anticuerpo anti-HER2 para utilizar de acuerdo con la reivindicación 2, en el que el tratamiento comprende la administración al paciente de una cantidad terapéuticamente efectiva de un anticuerpo anti-HER2 mientras continua con la terapia anti-VEGF.
- 20 4. La utilización de un anticuerpo anti-HER2 en un método para aumentar la duración de la supervivencia de un paciente con cáncer que se caracteriza por la sobreexpresión de la proteína del receptor de HER2 que ha fracasado en la terapia previa con un anticuerpo anti-VEGF, dicho método comprende la administración al paciente de cantidades efectivas de un anticuerpo anti-VEGF y de un anticuerpo anti-HER2.
- 25 5. La utilización de un anticuerpo anti-HER2 en un método para aumentar la supervivencia libre de progresión de un paciente con cáncer que se caracteriza por la sobreexpresión de la proteína del receptor de HER2 que ha fracasado en la terapia previa con un anticuerpo anti-VEGF, dicho método comprende la administración al paciente de cantidades efectivas de un anticuerpo anti-VEGF y de un anticuerpo anti-HER2.
- 30 6. La utilización de un anticuerpo anti-HER2 en un método para tratar a un grupo de pacientes con cáncer que se caracteriza por la sobreexpresión de la proteína del receptor de HER2 y que han fracasado en la terapia previa con un anticuerpo anti-VEGF, dicho método comprende la administración a los pacientes de cantidades efectivas de un anticuerpo anti-VEGF y de un anticuerpo anti-HER2, en el que la coadministración del anticuerpo anti-VEGF y el anticuerpo anti-HER2 aumenta la tasa de respuesta en el grupo de pacientes.
- 35 7. La utilización de un anticuerpo anti-HER2 en un método para aumentar la duración de la respuesta de un paciente con cáncer que se caracteriza por la sobreexpresión de la proteína del receptor de HER2 que ha fracasado en la terapia previa con un anticuerpo anti-VEGF, dicho método comprende la administración al paciente de cantidades efectivas de un anticuerpo anti-VEGF y de un anticuerpo anti-HER2.
- 40 8. La utilización de un anticuerpo anti-HER2 en un método para tratar a un grupo de pacientes con cáncer que se caracteriza por la sobreexpresión de la proteína del receptor de HER2 y que han fracasado en la terapia previa con un anticuerpo anti-VEGF, dicho método comprende la administración a los pacientes de cantidades efectivas de un anticuerpo anti-VEGF y de un anticuerpo anti-HER2, en el que la coadministración del anticuerpo anti-VEGF y el anticuerpo anti-HER2 reduce las metástasis en el grupo de pacientes.
- 45 9. La utilización de un anticuerpo anti-HER2 de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8 que se caracteriza en que el anticuerpo anti-HER2 es trastuzumab.
- 50 10. La utilización de un anticuerpo anti-HER2 de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9 en el que el anticuerpo anti-HER2 es bevacizumab.
- 55 11. La utilización del anticuerpo anti-HER2 de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, en el que el cáncer es cáncer gástrico, de endometrio, de glándula salival, de pulmón de células no pequeñas, pancreático, de ovario, peritoneal, prostático, o colorrectal que se caracteriza por la sobreexpresión de la proteína del receptor de HER2.
- 60 12. La utilización del anticuerpo anti-HER2 para su uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, en el que el cáncer es una enfermedad de cáncer de mama que se caracteriza por la sobreexpresión de la proteína del receptor de HER2.
- 65 13. La utilización de un anticuerpo anti-VEGF en un método para reducir la metástasis de un paciente con cáncer que se caracteriza por la sobreexpresión de la proteína del receptor de HER2 que ha fracasado en la terapia previa con un anticuerpo anti-VEGF, dicho método comprende la administración al paciente de cantidades efectivas de un anticuerpo anti-VEGF y de un anticuerpo anti-HER2.
14. La utilización de un anticuerpo anti-VEGF en un método para tratar el cáncer que se caracteriza por la sobreexpresión de la proteína del receptor de HER2 que ha fracasado en la terapia previa con un anticuerpo anti-

VEGF, dicho método comprende la administración al paciente de cantidades efectivas de un anticuerpo anti-HER2 y de un anticuerpo anti-VEGF.

- 5 15. El anticuerpo anti-VEGF para utilizar de acuerdo con la reivindicación 14, en el que el tratamiento comprende la administración al paciente de una cantidad terapéuticamente efectiva de un anticuerpo anti-HER2 mientras continua con la terapia anti-VEGF.
- 10 16. La utilización de un anticuerpo anti-VEGF en un método para aumentar la duración de la supervivencia de un paciente con cáncer que se caracteriza por la sobreexpresión de la proteína del receptor de HER2 que ha fracasado en la terapia previa con un anticuerpo anti-VEGF, dicho método comprende la administración al paciente de cantidades efectivas de un anticuerpo anti-VEGF y de un anticuerpo anti-HER2.
- 15 17. La utilización de un anticuerpo anti-VEGF en un método para aumentar la supervivencia libre de progresión de un paciente con cáncer que se caracteriza por la sobreexpresión de la proteína del receptor de HER2 que ha fracasado en la terapia previa con un anticuerpo anti-VEGF, dicho método comprende la administración al paciente de cantidades efectivas de un anticuerpo anti-VEGF y de un anticuerpo anti-HER2.
- 20 18. La utilización de un anticuerpo anti-VEGF en un método para tratar a un grupo de pacientes con cáncer que se caracteriza por la sobreexpresión de la proteína del receptor de HER2 y que han fracasado en la terapia previa con un anticuerpo anti-VEGF, dicho método comprende la administración a los pacientes de cantidades efectivas de un anticuerpo anti-VEGF y de un anticuerpo anti-HER2, en el que la coadministración del anticuerpo anti-VEGF y el anticuerpo anti-HER2 aumenta la tasa de respuesta en el grupo de pacientes.
- 25 19. La utilización de un anticuerpo anti-VEGF en un método para aumentar la duración de la respuesta de un paciente con cáncer que se caracteriza por la sobreexpresión de la proteína del receptor de HER2 que ha fracasado en la terapia previa con un anticuerpo anti-VEGF, dicho método comprende la administración al paciente de cantidades efectivas de un anticuerpo anti-VEGF y de un anticuerpo anti-HER2.
- 30 20. La utilización de un anticuerpo anti-VEGF en un método para tratar a un grupo de pacientes con cáncer que se caracteriza por la sobreexpresión de la proteína del receptor de HER2 y que han fracasado en la terapia previa con un anticuerpo anti-VEGF, dicho método comprende la administración a los pacientes de cantidades efectivas de un anticuerpo anti-VEGF y de un anticuerpo anti-HER2, en el que la coadministración del anticuerpo anti-VEGF y el anticuerpo anti-HER2 reduce las metástasis en el grupo de pacientes.
- 35 21. La utilización de un anticuerpo anti-VEGF de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 12 a 20 que se caracteriza en que el anticuerpo anti-HER2 con el que se administra el anticuerpo anti-VEGF es trastuzumab.
- 40 22. La utilización del anticuerpo anti-VEGF de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 12 a 21, que es bevacizumab.
- 45 23. La utilización del anticuerpo anti-VEGF de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 12 a 22, en el que el cáncer es cáncer gástrico, de endometrio, de glándula salival, de pulmón de células no pequeñas, pancreático, de ovario, peritoneal, prostático, o colorrectal que se caracteriza por la sobreexpresión de la proteína del receptor de HER2.
- 50 24. La utilización del anticuerpo anti-VEGF de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 12 a 22, en el que el cáncer es una enfermedad de cáncer de mama que se caracteriza por la sobreexpresión de la proteína del receptor de HER2.

Fig 1

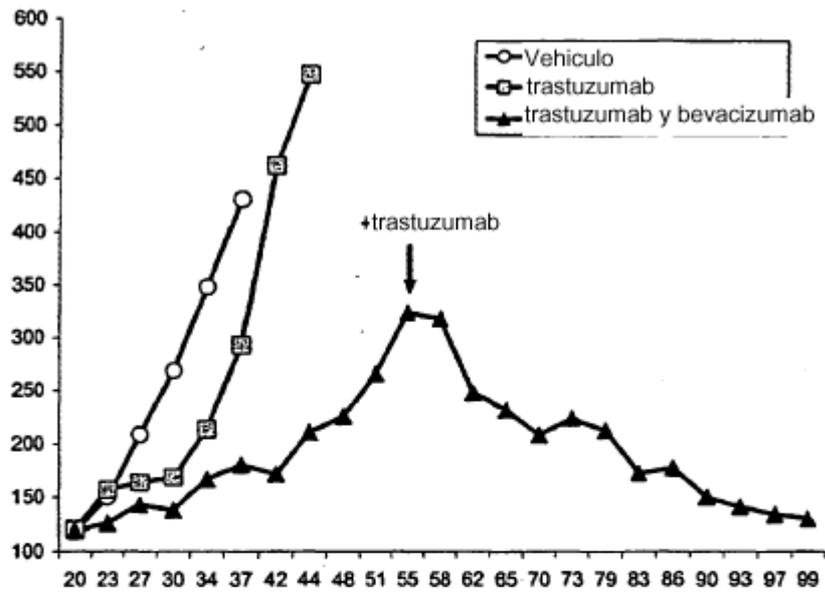


Fig 2

