

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 637 074**

51 Int. Cl.:

**A61K 38/17** (2006.01)

**A61K 31/4745** (2006.01)

**A61K 31/505** (2006.01)

**A61K 31/519** (2006.01)

**A61P 35/00** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **25.04.2012 PCT/EP2012/057542**

87 Fecha y número de publicación internacional: **01.11.2012 WO12146610**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **25.04.2012 E 12717129 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **24.05.2017 EP 2701724**

54 Título: **Composición que comprende aflibercept, ácido folínico, 5-fluorouracilo (5-FU) e irinotecán (FOLFIRI)**

30 Prioridad:

**26.04.2011 EP 11305490**

**15.09.2011 EP 11306154**

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

**10.10.2017**

73 Titular/es:

**SANOFI (100.0%)**

**54, rue La Boétie**

**75008 Paris, FR**

72 Inventor/es:

**CASTAN, RÉMI**

74 Agente/Representante:

**LEHMANN NOVO, María Isabel**

ES 2 637 074 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**

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

5 El presente invento se refiere a unas combinaciones de aflibercept, ácido folínico, 5-fluorouracilo (5-FU) e irinotecán que son terapéuticamente útiles en el tratamiento de un cáncer colorrectal (CRC) y en particular de un cáncer colorrectal metastásico (CRC).

10 Los cánceres colorrectales están entre los más frecuentes tipos de tumores en los países occidentales, en segundo lugar los de mama en mujeres y en tercer lugar los de pulmón y próstata en varones. El pronóstico final es dependiente de la extensión de la enfermedad. La tasa de supervivencia durante cinco años en un estadio tempranamente localizado de aproximadamente 90% disminuye a aproximadamente 60-65%, después de una diseminación a órgano(s) adyacente(s) o nodos linfáticos y es de menos que 10% después de una diseminación a sitios distantes.

15 Cuando se diagnostica antes de una implicación nodal, el tratamiento se limita usualmente a una resección quirúrgica (y a una radioterapia para pacientes con cáncer rectal) y a una potencial participación en pruebas clínicas para una terapia adyuvante. Los pacientes con implicación nodal son candidatos a una quimioterapia adyuvante a continuación de una intervención quirúrgica inicial en el intento de prevenir una recurrencia metastásica de la enfermedad. Una vez que se ha producido la diseminación a sitios distantes, el tratamiento  
20 consiste esencialmente en una quimioterapia paliativa.

Aproximadamente de un 75 a un 80% de todos los pacientes con carcinoma colorrectal se presentarán en un estadio en el que todos los carcinomas grandes se podrán eliminar quirúrgicamente. Sin embargo, casi la mitad de estos pacientes morirán finalmente de una enfermedad metastásica. Además, de un 20 a un 25 % de los  
25 pacientes se presentan con una enfermedad metastásica en diagnóstico. Una vez que se presentan unas metástasis la supervivencia global media con una terapia combinada disponible es de alrededor de 20 meses.

A lo largo de las últimas décadas, el 5-fluorouracilo (5-FU) ha seguido siendo el puntal principal de la quimioterapia en un cáncer colorrectal. Durante muchos años, el determinante mayoritario en el tratamiento de  
30 pacientes de cáncer colorrectal ha sido el desarrollo de una mejoría en los programas de la administración de 5-FU.

Entre éstos, se ha mostrado que el régimen bimensual (LV5FU2) de 5-FU, administrado como bolo/infusión a lo largo de 2 días, es superior al régimen de bolo mensual durante 5 días (régimen de Mayo) en términos de tasa  
35 de respuesta (RR) (32,6% frente a 14,4%), en términos de supervivencia libre de progresión (PFS) (27,6 frente a 22,0 semanas), y de seguridad (de Gramont y colaboradores, Journal of Clinical Oncology 1997;15(2):808-815).

Sin embargo, no se observó ninguna mejoría estadísticamente significativa en la supervivencia global (OS) hasta el desarrollo, que empezó al comienzo de la década de los noventa en el siglo pasado, de dos nuevos agentes  
40 citotóxicos, oxaliplatino, un complejo de DACH y platino, y el inhibidor de la topoisomerasa I, irinotecán. Con cada uno de estos dos nuevos agentes, la supervivencia global media en el entorno metastásico en primera línea alcanzó los 15 hasta 19 meses en múltiples pruebas en la Fase III.

En un estudio, publicado en 2004 por Tournigand y colaboradores (Journal of Clinical Oncology 2004;22(2):229-  
45 237), en donde estos dos fármacos se administraron en secuencia en el mismo protocolo, tratamiento en primera y luego segunda línea en pacientes de cáncer colorrectal metastásico, se cruzó el umbral de la supervivencia global media de 20 meses cualquiera que fuese el orden de la secuencia de tratamiento.

El aflibercept se sintetiza como una proteína de fusión que comprende la secuencia de señal de VEGFR1  
50 fusionada al dominio D2 Ig del receptor de VEGFR1, a su vez fusionado al dominio D3 Ig del receptor de VEGFR2, por su parte fusionado al dominio Fe de IgG1. Al aflibercept se hace referencia también como VEGFR1 R2-Fc.DELTA.C1 o Flt1D2, Fik1D3.Fc.DELTA.C1,

La secuencia de aminoácidos (SEQ ID W1) del aflibercept se ilustra en la Figura 1 y se muestra también, entre  
55 otros lugares en la FIG. 24) de la solicitud de patente internacional WO 00/75319,

El 5-fluorouracilo (5-FU o f5U) es un fármaco que consiste en un compuesto análogo a pirimidina que se usa en el tratamiento de un cáncer. Es un inhibidor suicida y trabaja por inhibición irreversible de la timidilato sintasa. Pertenece a la familia de fármacos denominados antimetabolitos.  
60

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

El irinotecán es un fármaco usado para el tratamiento de un cáncer. El irinotecán es un inhibidor de topoisomerasa 1, que impide que el ADN se desenrolle.  
65

El FOLFIRI es la combinación de ácido folínico, 5-fluorouracilo (5-FU) e irinotecán y se usará por todo el documento.

5 En un estudio en la Fase I (TCD6118), el aflibercept se administró por vía IV en combinación con el irinotecán (180 mg/m<sup>2</sup> en el día 1), con la leucovorina (200 mg/m<sup>2</sup> en el día 1 y el día 2), y el 5-FU (bolo/infusional 400/600 mg/m<sup>2</sup> en el día 1 y el día 2), cada 2 semanas en pacientes con malignidades sólidas avanzadas. Se consideró que la dosis de 4 mg/kg de aflibercept cada 2 semanas es la dosis óptima.

10 En una prueba en la Fase II (NCI7498) el aflibercept se administró a unos pacientes con cáncer colorrectal metastásico que habían sido tratados previamente. Esta prueba mostró que el aflibercept es bien tolerado en pacientes previamente tratados con MCRC. Las conclusiones son que, basándose en los resultados del estudio, se deberían explorar los estudios de aflibercept como único agente o en combinación (Tang y colaboradores, J Clin Oncol 26: 2008 (20 de Mayo suplemento; resumen 4027).

15 Sin embargo, los resultados no proporcionaron en estos dos estudios comprensión en cuanto a la eficacia.

20 Además una prueba en la Fase III de aflibercept en un cáncer pancreático metastásico se interrumpió en 2009 y en 2011 los datos de una prueba en la Fase III que evaluaba el aflibercept para el tratamiento en segunda línea de un cáncer de pulmón de células no pequeñas (NSCLC) mostraron que la adición de aflibercept al fármaco de quimioterapia docetaxel no satisface los criterios previamente establecidos para el punto final principal de mejoría en la supervivencia global comparados con los de un régimen de docetaxel más un placebo.

25 Un resumen de la prueba clínica EFC10262 ("*A Multinational, Randomized, Double-blind Study, Comparing the Efficacy of aflibercept Once Every 2 Weeks Versus Placebo in Patients With Metastatic Colorectal Cancer (MCRC) Treated With Irinotecan / 5-FU Combination (FOLFIRI) After Failure of an regime based on Oxaliplatin Based Regime*") ha sido publicado el 17 de Febrero de 2011 en el sitio web "clinicaltrials.gov". Él indica que se espera el alistamiento pero no se da ningún resultado de la prueba en este resumen.

30 Se ha encontrado ahora, y este es el objeto del presente invento, que la eficacia del aflibercept en la supervivencia global (OS) en pacientes con cáncer colorrectal (CRC) puede ser mejorada significativamente cuando éste se administra en combinación con el FOLFIRI.

35 Se ha encontrado también, y este es otro objeto del presente invento, que la eficacia del aflibercept en la supervivencia libre de progresión (PFS) en pacientes con cáncer colorrectal (CRC) puede ser mejorada significativamente cuando éste se administra en combinación con el FOLFIRI.

40 Se ha encontrado también, y este es todavía otro objeto del presente invento, que la eficacia del aflibercept en la tasa global de respuesta (ORR) en pacientes con cáncer colorrectal (CRC) puede ser mejorada significativamente cuando éste se administra en combinación con el FOLFIRI.

El invento se refiere a métodos, composiciones y artículos como se divulgan en el presente caso.

45 En un aspecto, el invento proporciona un uso para tratar un cáncer colorrectal (CRC) o un síntoma de cáncer colorrectal (CRC) en un paciente que necesita de ello, comprendiendo dicho uso administrar a dicho paciente unas cantidades terapéuticamente efectivas de aflibercept y FOLFIRI. Este método es seguro y efectivo.

50 También se divulga un método de aumentar la supervivencia global (OS) en un paciente afligido con un CRC, comprendiendo dicho método administrar a dicho paciente unas cantidades terapéuticamente efectivas de aflibercept y FOLFIRI.

55 También se divulga un método de aumentar la tasa global de respuesta (ORR) en un paciente afligido con un CRC, comprendiendo dicho método administrar a dicho paciente unas cantidades terapéuticamente efectivas de aflibercept y FOLFIRI.

También se divulga un método de aumentar la supervivencia libre de progresión (PFS) en un paciente afligido con un CRC, comprendiendo dicho método administrar a dicho paciente unas cantidades terapéuticamente efectivas de aflibercept y FOLFIRI.

60 En otra forma de realización, el invento proporciona un uso de acuerdo con una cualquiera de las anteriores formas de realización en donde dicho paciente ya ha sido tratado para el CRC o el síntoma de CRC (tratamiento en segunda línea).

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

65 En otra forma de realización, el invento proporciona un uso de acuerdo con una cualquiera de las anteriores

formas de realización, en donde dicho paciente ha sido tratado previamente con quimioterapia, radioterapia o cirugía. En una forma de realización, dicho paciente ha fracasado en la quimioterapia, radioterapia o cirugía.

5 En otra forma de realización, el invento proporciona un uso de acuerdo con una cualquiera de las anteriores formas de realización en donde dicho paciente ha sido tratado anteriormente con una terapia basada en oxaliplatino o en bevacizumab.

10 En una forma de realización, dicho paciente ha fracasado en la terapia basada en oxaliplatino o en bevacizumab.

15 En otra forma de realización, el invento proporciona un uso en donde el ácido folínico en una dosificación comprendida entre aproximadamente 200 mg/m<sup>2</sup> y aproximadamente 600 mg/m<sup>2</sup>, el 5-fluorouracilo (5-FU) en una dosificación comprendida entre aproximadamente 2.000 mg/m<sup>2</sup> y aproximadamente 4.000 mg/m<sup>2</sup>, el irinotecán en una dosificación comprendida entre aproximadamente 100 mg/m<sup>2</sup> y aproximadamente 300 mg/m<sup>2</sup> y el aflibercept en una dosificación comprendida entre aproximadamente 1 mg/kg y aproximadamente 10 mg/kg se administran a un paciente.

20 En la presente solicitud, la dosificación indicada de ácido folínico debería entenderse como la dosificación del racemato de ácido folínico, es decir que comprende las formas D y L. Si se usase solamente la forma L la dosificación debería ser la mitad de la dosificación indicada para el racemato.

25 En otras palabras, una dosificación de ácido folínico de aproximadamente 200 mg/m<sup>2</sup> como se indica en la presente solicitud corresponde a aproximadamente 200 mg/m<sup>2</sup> del racemato y a aproximadamente 100 mg/m<sup>2</sup> de la forma L.

30 En otra forma de realización, el invento proporciona un uso en donde el ácido folínico en una dosificación de aproximadamente 400 mg/m<sup>2</sup>, el 5-fluorouracilo (5-FU) en una dosificación de aproximadamente 2.800 mg/m<sup>2</sup>, el irinotecán en una dosificación de aproximadamente 180 mg/m<sup>2</sup> y el aflibercept en una dosificación de aproximadamente 4 mg/kg se administran a un paciente.

35 En un sexto rasgo, el invento proporciona un método en donde dicho paciente recibe ácido folínico intravenoso en una dosificación compuesta de aproximadamente 400 mg/m<sup>2</sup>, 5-fluorouracilo (5-FU) intravenoso en una dosificación de aproximadamente 2.800 mg/m<sup>2</sup>, irinotecán intravenoso en una dosificación compuesta de aproximadamente 180 mg/m<sup>2</sup> y aflibercept intravenoso en una dosificación de aproximadamente 4 mg/kg cada dos semanas.

40 En otra forma de realización, el invento proporciona un uso en donde dicho paciente recibe ácido folínico intravenoso, 5-fluorouracilo (5-FU) intravenoso, irinotecán intravenoso y aflibercept intravenoso cada dos semanas por un período de tiempo compuesto entre aproximadamente 9 y aproximadamente 18 semanas.

En otra forma de realización, el invento proporciona un uso en donde dicho paciente recibe ácido folínico intravenoso inmediatamente después de la administración de aflibercept.

45 En otra forma de realización, el invento proporciona un uso en donde dicho paciente recibe irinotecán intravenoso inmediatamente después de la administración de aflibercept.

En otra forma de realización, el invento proporciona un uso en donde dicho paciente recibe irinotecán intravenoso inmediatamente después de la administración de aflibercept a lo largo de casi 90 minutos.

50 En otra forma de realización, el invento proporciona un uso en donde dicho paciente recibe 5-fluorouracilo (5-FU) intravenoso inmediatamente después de la administración de aflibercept.

55 En otra forma de realización, el invento proporciona un uso en donde dicho paciente recibe una primera cantidad de 5-fluorouracilo (5-FU) intravenoso inmediatamente después de la administración de aflibercept y una segunda cantidad en infusión continua.

60 En otra forma de realización, el invento proporciona un uso en donde dicho paciente recibe aproximadamente 400 mg/m<sup>2</sup> de 5-fluorouracilo intravenoso (5-FU) a lo largo de aproximadamente 2 a 4 minutos después de la administración de aflibercept y 2.400 mg/m<sup>2</sup> a lo largo de aproximadamente 46 horas después de la administración de aflibercept en infusión continua.

65 También se divulga una composición que comprende cantidades terapéuticamente efectivas de aflibercept en combinación con ácido folínico, 5-fluorouracilo (5-FU) e irinotecán para tratar a pacientes con un CRC para administración simultánea.

También se divulga una composición que comprende cantidades terapéuticamente efectivas de aflibercept en

combinación con ácido folínico, 5-fluorouracilo (5-FU) e irinotecán para tratar a pacientes con un CRC para una administración secuencial.

5 También se divulga una composición que comprende cantidades terapéuticamente efectivas de aflibercept en combinación con ácido folínico, 5-fluorouracilo (5-FU) e irinotecán para tratar a pacientes con un CRC para una administración que está espaciada a lo largo de un período de tiempo tal que se obtenga la máxima eficacia de la combinación.

10 También se divulga una composición que comprende cantidades terapéuticamente efectivas de aflibercept en combinación con ácido folínico, 5-fluorouracilo (5-FU) e irinotecán y que comprende un vehículo farmacéuticamente aceptable para tratar a pacientes con un CRC.

En una forma de realización del invento el paciente tiene unas metástasis hepáticas.

15 También se divulga un artículo de manufactura que comprende:

a) un material de envasado

b) aflibercept, y

20 c) una etiqueta u hoja intercalada en el envase, contenida dentro de dicho material de envasado, que indica que el aflibercept, en combinación con el ácido folínico, el 5-fluorouracilo (5-FU) y el irinotecán, es efectivo para el tratamiento de un CRC

La etiqueta u hoja intercalada en el envase, contenida dentro de dicho material de envasado, indica que el aflibercept, en combinación con el FOLFIRI, mejora la supervivencia global (OS).

La etiqueta u hoja intercalada en el envase, contenida dentro de dicho material de envasado, indica que el aflibercept, en combinación con el FOLFIRI, mejora la supervivencia libre de progresión (PFS).

25 La etiqueta u hoja intercalada en el envase, contenida dentro de dicho material de envasado, indica que el aflibercept, en combinación con el FOLFIRI, mejora la tasa global de respuesta (ORR).

También se divulga un estuche para tratar a un paciente con un CRC que comprende:

30 a) por lo menos un compuesto escogido entre la lista que se compone de aflibercept, ácido folínico, 5-fluorouracilo (5-FU) e irinotecán; y

b) una etiqueta u hoja intercalada en el envase, contenida dentro de dicho estuche, que indica que el aflibercept se ha de usar en combinación con el ácido folínico, el 5-fluorouracilo (5-FU) y el irinotecán (FOLFIRI) o el ácido folínico, el 5-fluorouracilo (5-FU) y el irinotecán (FOLFIRI) se han de usar en combinación con el aflibercept

35 También se divulga un estuche que comprende en recipientes separados composiciones farmacéuticas para uso combinado en tratar un CRC en un paciente, que comprenden (1) una composición farmacéutica que comprende aflibercept, (2) una composición farmacéutica que comprende ácido folínico, (3) una composición farmacéutica que comprende 5-fluorouracilo (5-FU) y (4) una composición farmacéutica que comprende irinotecán.

40 El aflibercept se puede formular tal como se describe en el documento WO2006/104852. El experto puede referirse en particular a los documentos WO2006/104852 o WO 00/75319 para llevar a cabo el presente invento.

## Figuras

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

Figura 2 : Supervivencia global (meses) - Curvas de Kaplan-Meier por grupo de tratamiento - Población ITT

50 Figura 3 : Supervivencia global (meses) - Análisis de subgrupos (diagrama de efectos) - Por factores de estratificación como por IVRS - Población ITT

Figura 4 : Supervivencia global (meses) - Análisis de subgrupos (diagrama de efectos) - Por demografía de pacientes - Población ITT

55 Figura 5 : Supervivencia global (meses) - Análisis de subgrupos (diagrama de efectos) - Por características de línea de base - Población ITT

Figura 6 : PFS basada en evaluación de tumores por la IRC (meses) - Análisis de subgrupos (diagrama de efectos) - Por factores de estratificación como por IVRS - Población ITT

El siguiente ejemplo ilustra una combinación de acuerdo con el invento.

**EFC10262 (VELOUR)/ Un Estudio Doble Ciego, Aleatorizado, Multinacional, que Compara la Eficacia de Afibercept Una Vez Cada 2 Semanas frente a un Placebo en Pacientes con Cáncer Colorrectal Metastásico (MCRC) Tratado con una Combinación de Irinotecán y 5-FU (FOLFIRI) después del fracaso de un régimen basado en oxaliplatino**

5 El EFC10262 se diseñó como un estudio multi-centros, doble ciego, aleatorizado que compara el aflibercept en 4 mg/kg con un placebo, en combinación con una combinación de irinotecán y 5 fluorouracilo (FOLFIRI) administrada por vía intravenosa cada 2 semanas como tratamiento de segunda línea para pacientes con cáncer colorrectal metastásico (MCRC) después del fracaso de un régimen basado en oxaliplatino. Cada paciente aleatorizado había de ser tratado hasta la progresión de la enfermedad, la muerte, o la toxicidad inaceptable.

10 El principal objetivo de EFC10262 demostrar mejoría en la supervivencia global (OS) para aflibercept + FOLFIRI comparada con placebo + FOLFIRI. El nivel previamente definido de significancia estadística para este análisis final fue 0,0466 después de haber ajustado el error de tipo I consumido para los dos análisis provisionales usando la función de consumo de O'Brien-Fleming.

15 El estudio incluía un análisis provisional formal, planeado con el propósito de eficacia, cuando habían ocurrido 561 sucesos de muerte (tiempo de información 65%). A petición del Comité de Vigilancia de Datos (DMC acrónimo de Data Monitoring Committee) independiente, un análisis provisional adicional de OS fue realizado para proporcionar una temprana evaluación de la relación de beneficio-riesgo, cuando habían ocurrido 315 sucesos de muerte (fracción de información 36,5%).

20 Se requirieron en total aproximadamente 863 muertes para detectar una reducción de 20% en la tasa de riesgo en OS con una potencia de 90% usando la prueba de fila de dos caras con un nivel alfa global de 0,0499. Se esperaba que el tiempo de supervivencia mediano fuese de 11 meses para el grupo testigo. El nivel alfa global fue disociado entre la supervivencia global (0,0499) y la supervivencia libre de progresión como un punto final secundario de eficacia (0,0001). Se planeó aleatorizar a aproximadamente 1.200 pacientes (es decir 600 pacientes por grupo de tratamiento). La asignación de tratamiento fue estratificada de acuerdo con una previa terapia con bevacizumab (sí o no), y el estado funcional (PS acrónimo de estado funcional) de ECOG (0 frente a 1 frente a 2). El alistamiento comenzó en Noviembre de 2007 y se completó en Marzo de 2010, en total fueron aleatorizados 1.226 pacientes. El análisis de eficacia estaba basado en todos los pacientes aleatorizados (población con intención de recibir tratamiento (ITT acrónimo de Intent-to-Treat): 614 en el ramal de placebo y 612 pacientes en el ramal de aflibercept). El análisis de seguridad estaba basado en todos los pacientes tratados (población seguridad: 605 y 611 pacientes en los ramales de placebo y aflibercept, respectivamente). Los ramales de tratamiento fueron equilibrados uniformemente para demografía, características de la enfermedad y tratamientos previos anti-cáncer, incluyendo una previa exposición a bevacizumab.

**Dosificación y programa de administración**

Se administraron a los pacientes o bien aflibercept o placebo, dependiendo del ramal asignado. Inmediatamente después, los pacientes recibieron irinotecán, 5-FU y leucovorina (régimen de FOLFIRI). Este tratamiento se repitió cada 2 semanas.

40 **Aflibercept/placebo**

Ramal A, aflibercept: se administraron por vía IV 4 mg/kg a lo largo de 1 hora en el Día 1, cada 2 semanas,

OR

Ramal B, placebo: se administraron por vía IV 4 mg/kg a lo largo de 1 hora en el Día 1, cada 2 semanas.

45 **Régimen de FOLFIRI**

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

- Irinotecán 180 mg/m<sup>2</sup> infusión por vía IV en 500 ml en una solución al 5% de dextrosa en agua (D5W) a lo largo de 90 minutos y leucovorina dextro-levógira (dl) 400 mg/m<sup>2</sup> infusión por vía IV a lo largo de 2 horas, al mismo tiempo, en bolsas que usaban una línea Y, seguida por:
- 50 • 5-FU 400 mg/m<sup>2</sup> por vía IV bolo administrado a lo largo de 2-4 minutos, seguida por:
- 5-FU 2.400 mg/m<sup>2</sup> infusión continua por vía IV en 500 ml de D5W (recomendada) a lo largo de 46 horas.

**Resultados de EFC10262**

**Demografía y características en la línea de base**

La demografía y las características en la línea de base de los pacientes fueron similares en los 2 ramales de tratamiento (Tabla 1).

5

**Tabla 1 - Resumen de la demografía de pacientes y las características de pacientes en la línea de base - Población ITT**

	<b>Placebo/Folfiri (N=614)</b>	<b>Aflibercept/Folfiri (N=612)</b>	<b>Todos (N=1.226)</b>
<b>Género [n(%)]</b>			
Número	614	612	1226
Masculino	353 (57,5%)	365 (59,6%)	718 (58,6%)
Femenino	261 (42,5%)	247 (40,4%)	508 (41,4%)
<b>Edad (Años)</b>			
Número	614	612	1226
Mediana	61,0	61,0	61,0
Media (SD)	60,2 (10,8)	59,5 (10,5)	59,8 (10,7)
Min : Max	19:86	21 : 82	19:86
<b>Clase de edad [n(%)]</b>			
Número	614	612	1226
<65	376 (61,2%)	407 (66,5%)	783 (63,9%)
≥65 pero <75	199 (32,4%)	172 (28,1%)	371 (30,3%)
≥75	39 (6,4%)	33 (5,4%)	72 (5,9%)
<b>Raza [n(%)]</b>			
Número	614	612	1.226
Caucásica/Blanca	523 (85,2%)	548 (89,5%)	1071 (87,4%)
Negro	27 (4,4%)	16 (2,6%)	43 (3,5%)
Asiática/Oriental	51 (8,3%)	35 (5,7%)	86 (7,0%)
Otra	13 (2,1%)	13 (2,1%)	26 (2,1%)
<b>Región</b>			
Número	614	612	1.226
Europa Occidental	217 (35,3%)	208 (34,0%)	425 (34,7%)
Europa Oriental	136 (22,1%)	161 (26,3%)	297 (24,2%)
América del Norte	75 (12,2%)	63 (10,3%)	138 (11,3%)
América del Sur	56 (9,1%)	62 (10,1%)	118 (9,6%)
Otros países	130 (21,2%)	118 (19,3%)	248 (20,2%)
Nota: Otros países = Australia, Nueva Zelanda, África del Sur y Corea			

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

15

**Tabla 2 - Características de la enfermedad en el diagnóstico inicial - Población ITT**

	<b>Placebo/Folfiri (N=614)</b>	<b>Aflibercept/Folfiri (N=612)</b>	<b>Todos (N=1.226)</b>
Sitio principal [n(%)]			
Número	614	612	1.226
Colon	302 (49,2%)	289 (47,2%)	591 (48,2%)
Recto sigmoide	136 (22,1%)	123 (20,1%)	259 (21,1%)
Recto	174 (28,3%)	197 (32,2%)	371 (30,3%)
Otros	2 (0,3%)	3 (0,5%)	5 (0,4%)
- Cea & ck20 positivo - presunto colorrectal primario	1 (0,2%)	0	1 (<0,1%)
- Apéndice	0	1 (0,2%)	1 (<0,1%)
- Colon más apéndice	0	1 (0,2%)	1 (<0,1%)
- Presunto colorrectal, cea positivo e historial de cáncer de colon hace > 20 años	0	1 (0,2%)	1 (<0,1%)
- Primario, ciego y recto sincrónico	1 (0,2%)	0	1 (<0,1%)
Tipo de Histología [n(%)]			
Número	614	612	1.226
Adenocarcinoma	614 (100%)	612 (100%)	1.226 (100%)
Tiempo desde el 1 <sup>er</sup> diagnóstico hasta la aleatorización (meses) [n(%)]*			
Número	614	611	1.225
Media (SD)	20,88 (21,10)	20,98 (24,08)	20,93 (22,62)
Mediana	13,67	14,62	14,26
Min : Max	2,4 : 214,7	2,1 : 325,1	2,1 : 325,1
*Si falta el día de la fecha inicial de diagnóstico, se considera como el primer día del mes			

**Responsabilidad del paciente**

Global, un 30,4% de los pacientes fueron asignados al previo estrato de bevacizumab (Tabla 3).

**Tabla 3 - Resumen de pacientes aleatorizados por factor de estratificación (como por IVRS) - Población ITT**

Factores de estratificación	Placebo/Folfiri (N=614)	Aflibercept/Folfiri (N=612)	Todos (N=1.226)
ECOG PS [n(%)]			
0	350 (57,0%)	349 (57,0%)	699 (57,0%)
1	250 (40,7%)	250 (40,8%)	500 (40,8%)
2	14 (2,3%)	13 (2,1%)	27 (2,2%)
Previo con Bevacizumab [n(%)]			
Sí	187 (30,5%)	186 (30,4%)	373 (30,4%)
No	427 (69,5%)	426 (69,6%)	853 (69,6%)

Nota: ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group, PS: Estado funcional = estado funcional  
IVRS: Interactive Voice respuesta System = sistema de respuesta vocal interactivo

**Dosificación y duración**

- 5 La mediana global del estudio de la exposición al tratamiento (es decir o bien ambos fármacos estudiados aflibercept/placebo y FOLFIRI, o uno de ellos solamente) fue de 8,0 y 9,0 ciclos en los ramales de tratamiento con placebo y aflibercept, respectivamente (Tabla 4).

**Tabla 4 - Resumen del estudio global de la exposición al tratamiento - Población de seguridad**

10

	Placebo/Folfiri (N=605)	Aflibercept/Folfiri (N=611)
Número de ciclos recibidos por paciente		
Suma	6.127	6.358
Media (SD)	10,1 (8,1)	10,4 (7,6)
Mediana	8,0	9,0
Min : Max	1 : 67	1 : 50

SD: standard deviation = desviación típica

La mediana del número de infusiones de aflibercept/placebo fue de 8,0 y 7,0 en los ramales de tratamiento con placebo y aflibercept, respectivamente (Tabla 5). La mediana de la intensidad de dosis relativa fue de 83% con aflibercept comparada con la de 92% con placebo

15

**Tabla 5 - Exposición a Aflibercept/Placebo - Población de seguridad**

	Placebo/Folfiri (N=605)	Aflibercept/Folfiri (N=611)
Número de ciclos recibidos por un paciente		
Suma	6035	5632
Media (SD)	10,0 (8,0)	9,2 (7,2)
Mediana	8,0	7,0
Min : Max	1 : 67	1 : 35
1	24 (4,0%)	43 (7,0%)
2	32 (5,3%)	52 (8,5%)
3	85 (14,0%)	70 (11,5%)

	<b>Placebo/Folfiri (N=605)</b>	<b>Aflibercept/Folfiri (N=611)</b>
Número de ciclos recibidos por un paciente		
4	31 (5,1%)	45 (7,4%)
5	32 (5,3%)	43 (7,0%)
6	45 (7,4%)	29 (4,7%)
7	29 (4,8%)	28 (4,6%)
8	34 (5,6%)	29 (4,7%)
9	45 (7,4%)	29 (4,7%)
10	21 (3,5%)	28 (4,6%)
11-15	112 (18,5%)	94 (15,4%)
16-20	57 (9,4%)	68 (11,1%)
21-25	28 (4,6%)	34 (5,6%)
>25	30 (5,0%)	19 (3,1%)
Duración de la exposición a aflibercept/placebo (semanas)		
Número	605	611
Media (SD)	22,3 (17,5)	21,7 (16,7)
Mediana	18,0	17,9
Min : Max	2 : 135	2:85
Dosis recibida acumulada total (mg/kg)		
Número	605	611
Media (SD)	39,63 (31,65)	35,69 (27,96)
Mediana	32,00	28,00
Min : Max	0,6 : 266,4	3,8 : 140,0
Intensidad de dosis actual(mg/kg/semana)		
Número	605	611
Media (SD)	1,78 (0,25)	1,55 (0,44)
Mediana	1,84	1,66
Min : Max	0,3 : 2,1	0,1 : 2,1
Intensidad de dosis relativa		
Número	605	611
Media (SD)	0,89 (0,12)	0,78 (0,22)
Mediana	0,92	0,83
Min : Max	0,2 : 1,1	0,1 : 1,1
Número de ciclos recibidos: Número de ciclos con al menos una infusión de dosis de aflibercept/placebo.		

- 5 La mediana del número de infusiones de irinotecán fue 8,0 y 9,0 en los ramales de tratamiento con placebo y aflibercept, respectivamente (Tabla 6). La mediana de la intensidad de dosis relativa fue de 84% en el ramal de aflibercept comparada con 91% en el ramal de placebo. Ha de señalarse que dos pacientes no reciben irinotecán; la dosis fue considerada igual a 0 para el cálculo de las intensidades de dosis acumulada, actual y relativa.

**Tabla 6 - Exposición a irinotecán- Población de seguridad**

	<b>Placebo/Folfiri (N=605)</b>	<b>Aflibercept/Folfiri (N=611)</b>
<b>Número de ciclos recibidos por paciente</b>		
Suma	5.992	6.157
Media (SD)	9,9 (7,8)	10,1 (7,4)
Mediana	8,0	9,0
Min : Max	1 : 67	1 : 50
1	23 (3,8%)	34 (5,6%)
2	29 (4,8%)	39 (6,4%)
3	87 (14,4%)	64 (10,5%)
4	33 (5,5%)	36 (5,9%)
5	29 (4,8%)	37 (6,1%)
6	48 (7,9%)	31 (5,1%)
7	27 (4,5%)	27 (4,4%)
8	32 (5,3%)	29 (4,8%)
9	47 (7,8%)	29 (4,8%)
10	21 (3,5%)	38 (6,2%)
11-15	114 (18,9%)	111 (18,2%)
16-20	58 (9,6%)	78 (12,8%)
21-25	31 (5,1%)	35 (5,7%)
>25	25 (4,1%)	22 (3,6%)
<b>Duración de la exposición a irinotecán (semanas)</b>		
Número	604	610
Media (SD)	22,2 (17,2)	23,5(16,9)
Mediana	18,1	21,0
Min : Max	2 : 135	2 : 105
<b>Dosis acumulada total recibida (mg/m<sup>2</sup>)</b>		
Número	605	611
Media (SD)	1.736,30 (1.355,52)	1.730,37 (1.273,76)
Mediana	1.440,00	1.472,50
Min : Max	0,0 : 11.948,1	0,0 : 9.046,1
<b>Intensidad de dosis actual (mg/m<sup>2</sup>/semana)</b>		
Número	605	611
Media (SD)	78,82 (11,74)	73,59 (13,68)
Mediana	82,08	75,60
Min : Max	0,0 : 95,0	0,0 : 95,0
<b>Intensidad de dosis relativa</b>		
Número	605	611

	Placebo/Folfiri (N=605)	Aflibercept/Folfiri (N=611)
Media (SD)	0,88 (0,13)	0,82 (0,15)
Mediana	0,91	0,84
Min : Max	0,0 : 1,1	0,0 : 1,1
Número de ciclos recibidos: Número de ciclos con al menos una infusión de dosis de irinotecán.		

5 La mediana del número de infusiones de 5-FU fue de 8,0 y 9,0 en los ramales de tratamiento con placebo y aflibercept respectivamente (Tabla 7). La mediana de la intensidad de dosis relativa fue de 83% en el ramal de aflibercept comparada con 91% en el ramal de placebo. Ha de señalarse que dos pacientes no reciben 5-FU; la dosis fue considerada igual a 0 para el cálculo de las intensidades de dosis acumulada, actual y relativa.

**Tabla 7 - Exposición a 5-FU - Población de seguridad**

	Placebo/Folfiri (N=605)	Aflibercept/Folfiri (N=611)
Número de ciclos recibidos por paciente		
Suma	6.030	6.155
Media (SD)	10,0 (7,9)	10,1 (7,4)
Mediana	8,0	9,0
Min : Max	1 : 67	1 : 50
1	22 (3,6%)	35 (5,7%)
2	28 (4,6%)	39 (6,4%)
3	88 (14,6%)	63 (10,3%)
4	33 (5,5%)	35 (5,7%)
5	28 (4,6%)	37 (6,1%)
6	48 (8,0%)	32 (5,2%)
7	27 (4,5%)	28 (4,6%)
8	33 (5,5%)	28 (4,6%)
9	47 (7,8%)	29 (4,7%)
10	20 (3,3%)	39 (6,4%)
11-15	114 (18,9%)	113 (18,5%)
16-20	59 (9,8%)	77 (12,6%)
21-25	28 (4,6%)	35 (5,7%)
>25	28 (4,6%)	21 (3,4%)
Duración de la exposición a 5-FU (semanas)		
Número	603	611
Media (SD)	22,4 (17,5)	23,5 (16,9)
Mediana	18,1	21,0
Min : Max	2:135	2 : 105
Dosis acumulada total recibida (mg/m <sup>2</sup> )		
Número	605	611
Media (SD)	27.142,02 (21.341,89)	26.644,81 (19.245,24)
Mediana	22.400,00	22.702,44
Min : Max	0,0 : 185.874,8	409,0 : 126.701,4

	Placebo/Folfiri (N=605)	Aflibercept/Folfiri (N=611)
Intensidad de dosis actual(mg/m <sup>2</sup> /semana)		
Número	605	611
Media (SD)	1.227,42 (190,51)	1.140,36 (214,35)
Mediana	1.276,38	1.165,56
Min : Max	0,0 : 1477,3	177,0 : 1491,3
Intensidad de dosis relativa		
Número	605	611
Media (SD)	0,88 (0,14)	0,81 (0,15)
Mediana	0,91	0,83
Min : Max	0,0 : 1,1	0,1 : 1,1
Número de ciclos recibidos: Número de ciclos con al menos una infusión de dosis de 5-FU.		

## Resultados de EFC10262

### 1. Supervivencia global

5 La mediana del tiempo de seguimiento en la fecha de corte (07 de Febrero de 2011) para la población ITT fue de 22,28 meses (Figura 2 y Tabla 8). El estudio encontró su punto final primario demostrando una significativa  
 10 diferencia en la supervivencia global en favor del aflibercept por encima del placebo (HR estratificado: 0,817, 95,34% CI: 0,713 a 0,937; p = 0,0032). La relación de peligro se traduce en una reducción del riesgo de muerte de 18,3% (95,34 CI: 6,3% a 28,7%) con el aflibercept comparado con un placebo. Después de 12 y 18 meses  
 15 desde la aleatorización, las probabilidades estimadas de estar vivo fueron de 50,3% en el ramal de placebo y de 56,1% en el ramal de aflibercept, y de 30,9% en el ramal de placebo y de 38,5% en el ramal de aflibercept. La supervivencia global mediana fue de 13,50 meses frente a 12,06 meses en los ramales de tratamiento con aflibercept y placebo, respectivamente. El análisis de la sensibilidad y el análisis de subgrupos mostró un efecto del tratamiento muy coherente confirmando la robustez de los resultados en el punto final primario.

15 **Tabla 8 - Supervivencia global (meses) - Estimaciones de la supervivencia de Kaplan-Meier por grupo de tratamiento- Análisis primario - Estratificado de acuerdo con factores de estratificación en la aleatorización (IVRS) - Población ITT**

Tiempo hasta un Suceso o una Censura	Placebo/Folfiri (N=614)	Aflibercept/Folfiri (N=612)
Global		
Número de sucesos de muerte, n/N(%)	460/614 (74,9%)	403/612 (65,8%)
Supervivencia global media (95,34% CI) (meses)	12,06 (11,072 a 13,109)	13,50 (12,517 a 14,949)
Número de pacientes en riesgo		
3 meses	573	566
6 meses	485	498
9 meses	401	416
12 meses	286	311
18 meses	131	148
24 meses	51	75
Probabilidad de supervivencia (95,34% CI)		
3 meses	0,935 (0,915 a 0,955)	0,931 (0,911 a 0,951)
6 meses	0,791 (0,759 a 0,824)	0,819 (0,788 a 0,850)

Tiempo hasta un Suceso o una Censura	Placebo/Folfiri (N=614)	Aflibercept/Folfiri (N=612)
9 meses	0,654 (0,616 a 0,692)	0,687 (0,650 a 0,725)
12 meses	0,503 (0,462 a 0,543)	0,561 (0,521 a 0,602)
18 meses	0,309 (0,269 a 0,348)	0,385 (0,343 a 0,427)
24 meses	0,187 (0,149 a 0,225)	0,280 (0,237 a 0,324)
Valor de p estratificado en el ensayo de rango logarítmico <sup>a</sup>		
frente a Placebo/Folfiri	-	<b>0,0032</b>
Relación de peligro estratificada (95,34% CI) <sup>a</sup>		
frente a Placebo/Folfiri	-	<b>0,817 (0,713 a 0,937)</b>
Fecha de corte = 7 de FEBRERO DE 2011		
Mediana del tiempo de seguimiento = 22,28 en meses		
<sup>a</sup> : Estratificado en Estado funcional ECOG (0 frente a 1 frente a 2) y Previo con Bevacizumab (sí frente a no) de acuerdo con IVRS . El umbral de significancia se ajusta a 0,0466 usando la función de consumo alfa de O'Brien-Fleming.		

#### **Análisis de Subgrupos de la supervivencia global (OS)**

El análisis de subgrupos no muestra ninguna interacción significativa (al nivel de 10% de 2 caras) entre ramales de tratamiento y factores de estratificación, que indica que el efecto del tratamiento era coherente a lo largo de los subgrupos. Esto se ilustra en la Tabla 9 y en las Figuras 3, 4 y 5,

5

**Tabla 9 - Supervivencia global (meses) - Resumen de Análisis de subgrupos - Por factores de estratificación como por IVRS - Población ITT**

	Placebo/Folfiri Mediana (Meses) (95,34% CI)	Aflibercept/Folfiri Mediana (Meses) (95,34% CI)	Relación de peligro (95,34% CI) frente a Placebo/Folfiri	Valor de P para interacción <sup>a</sup>
Todos los pacientes	12,1 (11,07 a 13,11)	13,5 (12,52 a 14,95)	0,817 (0,713 a 0,937)	
Previa con bevacizumab				
No	12,4 (11,17 a 13,54)	13,9 (12,71 a 15,64)	0,788 (0,669 a 0,927)	0,7231
Sí	11,7 (9,82 a 13,77)	12,5 (10,78 a 15,51)	0,862 (0,673 a 1,104)	
ECOG PS				
0	14,1 (12,88 a 16,62)	16,9 (14,78 a 18,79)	0,768 (0,635 a 0,928)	0,5668
1	10,1 (9,20 a 11,53)	10,7 (9,36 a 12,35)	0,869 (0,71 a 1,063)	
2	4,4 (1,97 a 10,02)	2,8 (0,92 a 9,82)	0,978 (0,43 a 2,221)	
Fecha de corte = 7 de FEBRERO 2011				
Mediana del tiempo de seguimiento = 22,28 en meses				
<sup>a</sup> : Ensayo de interacción a partir del modelo de peligro proporcional de Cox que incluye el factor, el efecto del tratamiento y la interacción del tratamiento por el factor				

10 El efecto del tratamiento para la OS era coherente a lo largo de subgrupos con respecto a las características de línea de base a la entrada en el estudio. Ha de señalarse que la interacción entre ramales de tratamiento y la

presencia de un factor de metástasis hepática era significativa al nivel de 10%, lo que indica un más alto efecto del tratamiento en el grupo de "solamente metástasis hepática" (HR (95,34% CI): 0,649 (0,492 a 0,855)) que en el grupo de "sin metástasis hepática, o con otras metástasis" (HR (95,34% CI): 0,868 (0,742 a 1,015)) (interacción cuantitativa, p=0,0899). Esto se ilustra en la Tabla 10,

5

**Tabla 10 - Supervivencia global (meses) - Resumen de Análisis de subgrupos - Por características de la línea de base - Población ITT**

	Placebo/Folfiri Mediana (Meses) (95,34% CI)	Aflibercept/Folfiri Mediana (Meses) (95,34% CI)	Relación de peligro (95,34% CI) frente a Placebo/Folfiri	Valor de p para interacción <sup>a</sup>
Todos los pacientes	12,1 (11,07 a 13,11)	13,5 (12,52 a 14,95)	0,817 (0,713 a 0,937)	
Hipertensión previa				
No	11,7 (10,41 a 13,11)	12,7 (11,17 a 14,39)	0,883 (0,74 a 1,054)	0,1309
Sí	12,7 (10,78 a 14,00)	15,5 (12,91 a 18,56)	0,714 (0,577 a 0,884)	
Número de órganos metastásicos implicados				
> 1	10,5 (9,72 a 12,06)	12,1 (10,71 a 13,11)	0,825 (0,692 a 0,982)	0,6992
<= 1	13,7 (12,29 a 16,30)	16,0 (14,42 a 20,86)	0,767 (0,618 a 0,953)	
Solamente metástasis hepática				
No	12,3 (11,07 a 13,73)	13,2 (12,06 a 15,28)	0,868 (0,742 a 1,015)	0,0899
Sí	11,4 (9,86 a 12,88)	14,4 (12,68 a 18,04)	0,649 (0,492 a 0,855)	
Lugar de tumor Primario				
Colon	10,6 (9,66 a 12,06)	12,9 (11,50 a 16,16)	0,739 (0,607 a 0,899)	0,1421
Recto sigmoide/Otro	14,1 (12,71 a 17,08)	14,3 (12,35 a 16,39)	1,039 (0,772 a 1,4)	
Recto	12,6 (10,35 a 14,55)	13,5 (11,93 a 15,87)	0,806 (0,629 a 1,031)	
Mediana del tiempo de seguimiento = 22,28 en meses				
<sup>a</sup> : Ensayo de interacción a partir del modelo de peligro proporcional de Cox que incluye el factor, el efecto del tratamiento y la interacción del tratamiento por el factor				

**2. Supervivencia libre de progresión basada en evaluación de tumores por la IRC**

10 El análisis final para PFS se realizó en el momento del segundo análisis provisional de OS (es decir fecha de corte = 06 de MAYO de 2010). La mejoría en la supervivencia libre de progresión (PFS) fue demostrada en pacientes en el ramal del tratamiento con aflibercept comparados con pacientes en el ramal del tratamiento con placebo (HR estratificada: 0,758, 99,99% CI: 0,578 a 0,995; p = 0,00007). La mediana de PFS era de 6,90 meses en el ramal de aflibercept y de 4,67 meses en el ramal de placebo (Tabla 11).

15

**Tabla 11 – PFS basada en tumores por la IRC (meses) - Estimaciones de la supervivencia de Kaplan-Meier por grupo de tratamiento - Estratificado de acuerdo con factores de estratificación en la aleatorización (IVRS) - Población ITT**

Tiempo hasta Suceso o Censura	Placebo/Folfiri (N=614)	Aflibercept/Folfiri (N=612)
Global		
Número de sucesos, n/N(%)	454/614 (73,9%)	393/612 (64,2%)

Tiempo hasta Suceso o Censura	Placebo/Folfiri (N=614)	Aflibercept/Folfiri (N=612)
Mediana de PFS (99,99% CI) (meses)	4,67 (4,074 a 5,552)	6,90 (5,881 a 7,852)
Número de pacientes en riesgo		
3 meses	355	420
6 meses	171	247
9 meses	94	99
12 meses	46	43
18 meses	9	7
Probabilidad de supervivencia (99,99% CI)		
3 meses	0,664 (0,587 a 0,741)	0,793 (0,727 a 0,859)
6 meses	0,390 (0,306 a 0,475)	0,573 (0,488 a 0,659)
9 meses	0,254 (0,174 a 0,334)	0,313 (0,222 a 0,404)
12 meses	0,146 (0,076 a 0,216)	0,166 (0,085 a 0,246)
18 meses	0,043 (0,000 a 0,091)	0,051 (0,000 a 0,108)
Valor de p estratificado en el ensayo de rango logarítmico <sup>a</sup>		
frente a Placebo/Folfiri	-	0,00007
Relación de peligro estratificada (99,99% CI) <sup>a</sup>		
frente a Placebo/Folfiri	-	0,758 (0,578 a 0,995)
Fecha de corte = 06 de MAYO de 2010		
<sup>a</sup> : Estratificado en Estado funcional ECOG (0 frente a 1 frente a 2) y Previo con Bevacizumab (sí frente a no) de acuerdo con IVRS		
El umbral de significancia se ajusta a 0,0001,		

**Análisis de subgrupos de la supervivencia libre de progresión**

La supervivencia libre de progresión (PFS) fue analizada en subgrupos como se ilustra en la Tabla 12 y en la Figura 6, No se observó ninguna interacción entre los ramales de tratamiento y los factores de estratificación (Tabla 12).

5

**Tabla 12 - PFS basada en evaluación de tumores por la IRC (meses) - Resumen de Análisis de Subgrupos - Por factores de estratificación como por IVRS - Población ITT**

	Placebo/Folfiri Mediana (Meses) (99,99% CI)	Aflibercept/ Folfiri Mediana (Meses) (99,99% CI)	Relación de peligro (99,99% CI) frente a Placebo/Folfiri	Valor de p para interacción <sup>a</sup>
Todos los pacientes	4,7 (4,07 a 5,55)	6,9 (5,88 a 7,85)	0,758 (0,578 a 0,995)	
Previo con bevacizumab				
No	5,4 (4,17 a 6,70)	6,9 (5,82 a 8,15)	0,797 (0,58 a 1,096)	0,6954
Sí	3,9 (2,86 a 5,42)	6,7 (4,76 a 8,74)	0,661 (0,399 a 1,095)	
ECOG PS				

	<b>Placebo/Folfiri Mediana (Meses) (99,99% CI)</b>	<b>Aflibercept/ Folfiri Mediana (Meses) (99,99% CI)</b>	<b>Relación de peligro (99,99% CI) frente a Placebo/Folfiri</b>	<b>Valor de p para interacción<sup>a</sup></b>
0	5,4 (4,24 a 6,77)	7,2 (6,37 a 8,87)	0,761 (0,529 a 1,094)	0,1958
1	4,1 (2,83 a 5,55)	5,6 (4,60 a 7,46)	0,749 (0,494 a 1,135)	
2	2,0 (1,18 a 5,75)	2,7 (0,53 a 12,88)	0,618 (0,11 a 3,476)	
Fecha de corte = 06 de MAY de 2010				
<sup>a</sup> : Ensayo de interacción a partir del modelo de peligro proporcional de Cox que incluye el factor, el efecto del tratamiento y la interacción del tratamiento por el factor				

Para la PFS, no se mostró ninguna interacción significativa entre ramales de tratamiento y variables o regiones demográficas.

- 5 El efecto del tratamiento para la PFS era coherente a lo largo de subgrupos con respecto a las características de línea de base a la entrada en el estudio. Ha de señalarse que la interacción entre ramales de tratamiento y la presencia de un factor de metástasis hepática era significativa al nivel de 10%, lo que indica un más alto efecto del tratamiento en el grupo de "solamente metástasis hepática" (HR (99,99% CI): 0,547 (0,313 a 0,956)) que en el grupo de "sin metástasis hepática, o con otras metástasis" (HR (99,99% CI): 0,839 (0,617 a 1,143))
- 10 (interacción cuantitativa, p=0,0076).

Los resultados de los dos análisis de sensibilidad para PFS fueron coherentes con los del análisis de PFS primaria. Además, se evaluó la adherencia al programa definido por protocolo para la evaluación de tumores y no mostró ningún desequilibrio entre ramales de tratamiento.

### 15 **3. Tasa global de respuesta**

La tasa global de respuesta - revisada por IRC - era significativamente más alta en el ramal de tratamiento con aflibercept cuando se comparaba con el ramal de tratamiento con placebo: 19,8% (95% CI: 16,4% a 23,2%) frente a 11,1% (95% CI: 8,5% a 13,8%) respectivamente (p=0,0001) (Tabla 13).

### 20 **Tabla 13 - Resumen de tasa de respuesta objetiva global por IRC - Población evaluable de pacientes para la tasa de respuesta**

	<b>Placebo/Folfiri (N=530)</b>	<b>Aflibercept/Folfiri (N=531)</b>
Mejor Respuesta Global [n(%)]		
Respuesta completa	2 (0,4%)	0
Respuesta parcial	57 (10,8%)	105 (19,8%)
Enfermedad estable	344 (64,9%)	350 (65,9%)
Enfermedad progresiva	114 (21,5%)	55 (10,4%)
No evaluable	13 (2,5%)	21 (4,0%)
Respuesta Global		
Respondedores (Respuesta completa o Respuesta parcial)	59 (11,1%)	105 (19,8%)
95% CI <sup>a</sup>	8,5% a 13,8%	16,4% a 23,2%
Valor p del ensayo estratificado de Cochran-Mantel-Haenszel <sup>b</sup>		
frente a Placebo/Folfiri	-	0,0001
<sup>a</sup> estimado por aproximación normal		
<sup>b</sup> Estado funcional ECOG estratificado (0 frente a 1 frente a 2) y Previo con Bevacizumab (sí frente a no) de acuerdo con IVRS.		

**4. Otras terapias anti-cáncer**

Un 60% global de pacientes en ambos grupos de tratamiento recibieron otras terapias antitumorales (Tabla 14).

**Tabla 14 - Resumen de otras primeras terapias anti-cáncer - Población ITT**

	<b>Placebo/Folfiri (N=614)</b>	<b>Aflibercept/Folfiri (N=612)</b>
Al menos una terapia adicional [n(%)]		
Sí	366 (59,6%)	364 (59,5%)
No	248 (40,4%)	248 (40,5%)
Tipo de otra primera terapia [n(%)]		
Tratamiento sistémico anti-cáncer	303/366 (82,8%)	296/364 (81,3%)
Radioterapia	43/366 (11,7%)	34/364 (9,3%)
Cirugía	20/366 (5,5%)	34/364 (9,3%)
Tiempo desde la última terapia por vía IV hasta la primera otra terapia sistémica anti-cáncer (meses) <sup>a</sup>		
Número	297	293
Media (SD)	1,87 (1,71)	2,37 (2,45)
Mediana	1,35	1,58
Min : Max	0,3 : 14,0	0,2 : 20,5
Tiempo desde la última terapia por vía IV hasta la primera otra radioterapia (meses) <sup>a</sup>		
Número	43	33
Media (SD)	3,02 (3,86)	3,25 (3,38)
Mediana	1,31	2,07
Min : Max	0,4 : 16,5	0,6 : 14,6
Tiempo desde la última terapia por vía IV hasta la primera otra cirugía (meses) <sup>a</sup>		
Número	20	34
Media (SD)	1,62 (1,41)	2,42 (2,08)
Mediana	1,15	1,48
Min : Max	0,4 : 7,2	0,2 : 8,5
Las terapias sistémicas anti-cáncer incluyen una quimioterapia y una terapia biológica. Solamente se mantiene la más temprana fecha de otra terapia en cada categoría (tratamiento sistémico anti-cáncer, radioterapia o cirugía)		
<sup>a</sup> El tiempo desde la última terapia por vía IV hasta la primera otra terapia no se calcula para pacientes aleatorizados pero no tratados.		

5

Aproximadamente un 32% de los pacientes en cada grupo reciben otro tratamiento anti-cáncer que incluye uno "biológico" (Tabla 15).

**Tabla 15 - Resumen de todas las otras terapias anti-cáncer - Población ITT**

	<b>Placebo/Folfiri (N=614)</b>	<b>Aflibercept/Folfiri (N=612)</b>
Cualquier otra terapia	366 (59,6%)	364 (59,5%)
Cirugía	31 (5,0%)	47 (7,7%)
Radioterapia	81 (13,2%)	79 (12,9%)
Tratamiento sistémico anti-cáncer	329 (53,6%)	329 (53,8%)
Biológico / Pequeñas moléculas	197 (32,1%)	195 (31,9%)
Cetuximab	91 (14,8%)	108 (17,6%)
Bevacizumab	75 (12,2%)	55 (9,0%)
Panitumumab	52 (8,5%)	52 (8,5%)
Otras	14 (2,3%)	21 (3,4%)
Quimioterapia	297 (48,4%)	287 (46,9%)
Fluoropirimidina	233 (37,9%)	223 (36,4%)
Irinotecán	160 (26,1%)	174 (28,4%)
Otras	79 (12,9%)	71 (11,6%)
Oxaliplatino	66 (10,7%)	53 (8,7%)
Otras <sup>a</sup>	6 (1,0%)	5 (0,8%)
<sup>a</sup> : incluye pacientes aleatorizados en pruebas testigo placebo de las que se desconoce la exacta naturaleza del tratamiento		
Un paciente puede ser contado a la vez en quimioterapia y terapia biológica (no se pueden añadir categorías).		

## **5. Seguridad**

### **Sucesos desfavorables**

- 5 Los sucesos desfavorables emergentes en tratamiento, en todos los grados, fueron informados tempranamente en el 100% de los pacientes en ambos ramales de tratamiento, mientras que la aparición de sucesos de grados 3-4 fue mayor en el ramal de tratamiento con aflibercept (83,5% frente a 62,5%).
- 10 La tasa de interrupciones permanentes del tratamiento en estudio debido a sucesos desfavorables fue más alta en el ramal de tratamiento con aflibercept (26,8% frente a 12,1%). Un similar patrón se observó para una prematura interrupción del tratamiento debido a sucesos desfavorables (19,5% frente a 2,8%). Una prematura interrupción del tratamiento corresponde a una interrupción más temprana o bien de FOLFIRI, continuándose con aflibercept/placebo, o de aflibercept/placebo, continuándose con FOLFIRI.
- 15 Dentro de 30 días desde la última dosificación, respectivamente 37 (6,1%) y 29 (4,8%) pacientes en los ramales de aflibercept y placebo respectivamente, experimentaron sucesos desfavorables que eventualmente condujeron a la muerte dentro de 30 días (28 frente a 17 en los ramales de aflibercept y placebo respectivamente) o después de 30 días (9 frente a 12 en los ramales de placebo y aflibercept respectivamente) desde la última dosificación. Estos incluyeron la muerte debida a una progresión de la enfermedad.
- 20 Un resumen de los datos de los datos de seguridad data se ilustra en la Tabla 16 y en la Tabla 17,

**Tabla 16 - Resumen de los más frecuentes TEAEs: incidencia  $\geq 20\%$  en el ramal de aflibercept o (incidencia  $< 20\%$  en ramal de aflibercept y  $\Delta$  todos los grados  $\geq 5\%$ ) - Población de seguridad**

% de pacientes (en la población de seguridad)	Placebo/Folfiri N = 605		Aflibercept/Folfiri N = 611		$\Delta \geq 10\%$ todos los Gr.	$5 \leq \Delta < 10\%$ todos los Gr.	$\Delta \geq 2\%$ Gr. 3/4
	Todos los Gr.	Gr. 3/4	Todos los Gr.	Gr. 3/4			
	Incidencia $\geq 20\%$ (ramal de aflibercept)						
Diarrea (PT)	56,5	7,8	69,2	19,3	X		X
Condición asténica (HLT)	50,2	10,6	60,4	16,9	X		X
Estomatitis & ulceración (HLT)	34,9	5,0	54,8	13,7	X		X
Náuseas(PT)	54,0	3,0	53,4	1,8			
Infecciones (SOC)	32,7	6,9	46,2	12,3	X		X
Hipertensión (agrupación)	10,7	1,5	41,4	19,3	X		X
GI y dolores abdominales (HLT)	29,1	3,3	34,0	5,4			
Vómitos (PT)	33,4	3,5	32,9	2,8			
Disminución del apetito (PT)	23,8	1,8	31,9	3,4		X	
Disminución del peso (PT)	14,4	0,8	31,9	2,6	X		
Epistaxis (PT)	7,4	0	27,7	0,2	X		
Alopecia (PT)	30,1	NA	26,8	NA			
Disfonía (PT)	3,3	0	25,4	0,5	X		
Dolor & malestar músculo-esqueléticos & conjuntivos (HLT)	21,2	2,3	23,1	1,3			
Estreñimiento (PT)	24,6	1,0	22,4	0,8			
Jaqueca (PT)	8,8	0,3	22,3	1,6	X		
	Incidencia $< 20\%$ (ramal de aflibercept) y $\Delta$ todos los grados $\geq 5\%$						
Eritrodisestesia palmar plantar (PT)	4,3	0,5	11,0	2,8			X
Deshidratación (PT)	3,0	1,3	9,0	4,3			X
Hiperpigmentación de la piel (PT)	2,8	0	8,2	0			X
Clasificación de Medra: SOC (sistema órgano clase), HLT (término de alto nivel), PT (término preferido). Agrupamiento: agrupamiento de PTs seleccionados $\Delta$ : diferencia en incidencia en el ramal de aflibercept comparada con el de placebo							

**Tabla 17 – Visión de conjunto de seguridad, número (%) de pacientes - Población de seguridad**

	<b>Placebo/Folfiri (N=605)</b>	<b>Aflibercept/Folfiri (N=611)</b>
Pacientes con cualquier TEAE	592 (97,9%)	606 (99,2%)
Pacientes con cualquier TEAE de grados 3-4	378 (62,5%)	510 (83,5%)
Pacientes con cualquier TEAE grave	198 (32,7%)	294 (48,1%)
Pacientes con cualquier TEAE conducente a muerte	29 (4,8%)	37 (6,1%)
Pacientes con cualquier TEAE relacionado conducente a muerte	3 (0,5%)	6 (1,0%)
Pacientes con cualquier TEAE conducente a interrupción permanente del tratamiento	73 (12,1%)	164 (26,8%)
Pacientes con cualquier TEAE conducente a interrupción prematura del tratamiento	17 (2,8%)	119 (19,5%)
Nota : Los sucesos desfavorables se reseñan usando MedDRA versión MEDDRA13.1 y se clasifican usando NCI CTC versión 3.0.		

**5, Conclusions**

- 5 El estudio se encuentra con su punto final primario, con una significativa mejoría en la supervivencia global en el ramal de aflibercept cuando se le compara con un placebo.
- Por añadidura, se demostró una significativa mejoría en los puntos finales secundarios de eficacia (PFS y RR).
- 10 El perfil de seguridad fue cualitativamente coherente con el del tratamiento anti VEGF con intensificación de las conocidas toxicidades de la quimioterapia de base (tales como diarrea, estomatitis, infecciones, neutropenia/ complicaciones neutropénicas).

# ES 2 637 074 T3

## LISTADO DE SECUENCIAS

- <110> SANOFI
- <120> Composición que comprende aflibercept, ácido folínico, 5-fluorouracilo (5-FU) e irinotecán (FOLFIRI)
- <130> FR2001-027 EXT
- 5 <160> 1
- <170> PatenIn versión 3.3
- <210> 1
- <211> 431
- <212> PRT
- 10 <213> Artificial
- <220>
- <223> Aflibercept
- <400> 1

```

Ser Asp Thr Gly Arg Pro Phe Val Glu Met Tyr Ser Glu Ile Pro Glu
1          5          10          15

Ile Ile His Met Thr Glu Gly Arg Glu Leu Val Ile Pro Cys Arg Val
          20          25          30

Thr Ser Pro Asn Ile Thr Val Thr Leu Lys Lys Phe Pro Leu Asp Thr
          35          40          45

Leu Ile Pro Asp Gly Lys Arg Ile Ile Trp Asp Ser Arg Lys Gly Phe
50          55          60

Ile Ile Ser Asn Ala Thr Tyr Lys Glu Ile Gly Leu Leu Thr Cys Glu
65          70          75          80

Ala Thr Val Asn Gly His Leu Tyr Lys Thr Asn Tyr Leu Thr His Arg
          85          90          95

Gln Thr Asn Thr Ile Ile Asp Val Val Leu Ser Pro Ser His Gly Ile
          100          105          110

Glu Leu Ser Val Gly Glu Lys Leu Val Leu Asn Cys Thr Ala Arg Thr
          115          120          125

Glu Leu Asn Val Gly Ile Asp Phe Asn Trp Glu Tyr Pro Ser Ser Lys
          130          135          140

His Gln His Lys Lys Leu Val Asn Arg Asp Leu Lys Thr Gln Ser Gly
145          150          155          160

```

ES 2 637 074 T3

Ser Glu Met Lys Lys Phe Leu Ser Thr Leu Thr Ile Asp Gly Val Thr  
165 170 175

Arg Ser Asp Gln Gly Leu Tyr Thr Cys Ala Ala Ser Ser Gly Leu Met  
180 185 190

Thr Lys Lys Asn Ser Thr Phe Val Arg Val His Glu Lys Asp Lys Thr  
195 200 205

His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser  
210 215 220

Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg  
225 230 235 240

Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro  
245 250 255

Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala  
260 265 270

Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val  
275 280 285

Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr  
290 295 300

Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr  
305 310 315 320

Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu  
325 330 335

Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys  
340 345 350

Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser  
355 360 365

Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp  
370 375 380

Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser  
385 390 395 400

Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala  
405 410 415

ES 2 637 074 T3

Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly  
420 425 430

## REIVINDICACIONES

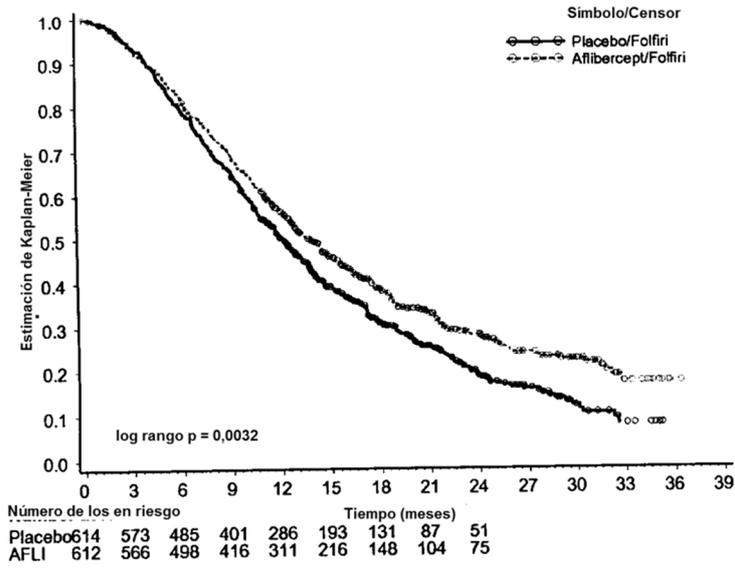
- 5 1. Una combinación que comprende aflibercept, ácido folínico, 5-fluorouracilo (5-FU) e irinotecán en unas cantidades terapéuticamente efectivas para su uso en el tratamiento de un cáncer colorrectal (CRC) o de un síntoma de un cáncer colorrectal (CRC) en un paciente que necesita de ello.
2. Una combinación para su uso de acuerdo con la reivindicación 1, en donde dicho paciente ya ha sido tratado para el CRC o síntoma de CRC.
- 10 3. Una combinación para su uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 y 2 en donde dicho paciente ha sido tratado anteriormente con quimioterapia, radioterapia o cirugía.
4. Una combinación para su uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 hasta 3 en donde dicho paciente ha sido tratado anteriormente con una terapia basada en oxaliplatino o en bevacizumab.
- 15 5. Una combinación para su uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 y 2 en donde dicho paciente ha fracasado en la quimioterapia, radioterapia o cirugía.
- 20 6. Una combinación para su uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 hasta 5 en donde el cáncer colorrectal es un cáncer colorrectal metastásico (MCRC).
7. Una combinación para su uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 hasta 6 en donde se administran secuencialmente aflibercept, ácido folínico, 5-fluorouracilo (5-FU) e irinotecán.
- 25 8. Una combinación para su uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 hasta 6 en donde se administran espaciadamente aflibercept, ácido folínico, 5-fluorouracilo (5-FU) e irinotecán a lo largo de un período de tiempo tal que se obtenga la máxima eficacia de la combinación.
- 30 9. Una combinación para su uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 hasta 8 en donde se administran a un paciente ácido folínico en una dosificación comprendida entre  $200 \text{ mg/m}^2$  y  $600 \text{ mg/m}^2$ , 5-fluorouracilo (5-FU) en una dosificación comprendida entre  $2.000 \text{ mg/m}^2$  y  $4.000 \text{ mg/m}^2$ , irinotecán en una dosificación comprendida entre  $100 \text{ mg/m}^2$  y  $300 \text{ mg/m}^2$  y aflibercept en una dosificación comprendida entre  $1 \text{ mg/kg}$  y  $10 \text{ mg/kg}$ .
- 35 10. Una combinación para su uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 hasta 9 en donde se administran a un paciente ácido folínico en una dosificación de aproximadamente  $400 \text{ mg/m}^2$ , 5-fluorouracilo (5-FU) en una dosificación de aproximadamente  $2.800 \text{ mg/m}^2$ , irinotecán en una dosificación de aproximadamente  $180 \text{ mg/m}^2$  y aflibercept en una dosificación de aproximadamente  $4 \text{ mg/kg}$ .
- 40 11. Una combinación para su uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 hasta 10 en donde el ácido folínico se administra por vía intravenosa en una dosificación de aproximadamente  $400 \text{ mg/m}^2$ , el 5-fluorouracilo (5-FU) se administra por vía intravenosa en una dosificación de aproximadamente  $2.800 \text{ mg/m}^2$ , el irinotecán se administra por vía intravenosa en una dosificación de aproximadamente  $180 \text{ mg/m}^2$  y el aflibercept se administra por vía intravenosa en una dosificación de aproximadamente  $4 \text{ mg/kg}$  y en donde la combinación se administra cada dos semanas.
- 45 12. Una combinación para su uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 hasta 11 en donde el ácido folínico, el 5-fluorouracilo (5-FU), el irinotecán y el aflibercept se administran por vía intravenosa cada dos semanas por un período comprendido entre 9 y 18 semanas.
- 50 13. Una combinación para su uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 hasta 12 en donde el ácido folínico se administra por vía intravenosa inmediatamente después de la administración de aflibercept.
- 55 14. Una combinación para su uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 hasta 13 en donde el ácido folínico se administra por vía intravenosa inmediatamente después de la administración de aflibercept a lo largo de un período de aproximadamente 2 horas.
15. Una combinación para su uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 hasta 14 en donde el irinotecán se administra por vía intravenosa inmediatamente después de la administración de aflibercept.
- 60 16. Una combinación para su uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 hasta 15 en donde el irinotecán se administra por vía intravenosa inmediatamente después de la administración de aflibercept a lo largo de un período de aproximadamente 90 minutos.
- 65 17. Una combinación para su uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 hasta 16 en donde el 5-fluorouracilo (5-FU) se administra inmediatamente después de la administración de aflibercept.

- 5 18. Una combinación para su uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 hasta 17 en donde una primera cantidad de 5-fluorouracilo (5-FU) se administra por vía intravenosa inmediatamente después de la administración de aflibercept y una segunda cantidad de 5-FU se administra por vía intravenosa después de la primera cantidad en infusión continua.
- 10 19. Una combinación para su uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 hasta 18 en donde aproximadamente  $400 \text{ mg/m}^2$  de 5-fluorouracilo (5-FU) se administran por vía intravenosa a lo largo de un período de 2 a 4 minutos después de la administración de aflibercept y en donde  $2.400 \text{ mg/m}^2$  de 5-FU se administran por vía intravenosa a lo largo de casi 46 horas después de la administración de los  $400 \text{ mg/m}^2$  en infusión continua.
- 15 20. Una combinación para su uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 hasta 19 en donde el paciente tiene unas metástasis hepáticas.
21. Una combinación para su uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 hasta 6 en donde se administran simultáneamente aflibercept, ácido fólnico, 5-fluorouracilo (5-FU) e irinotecán.

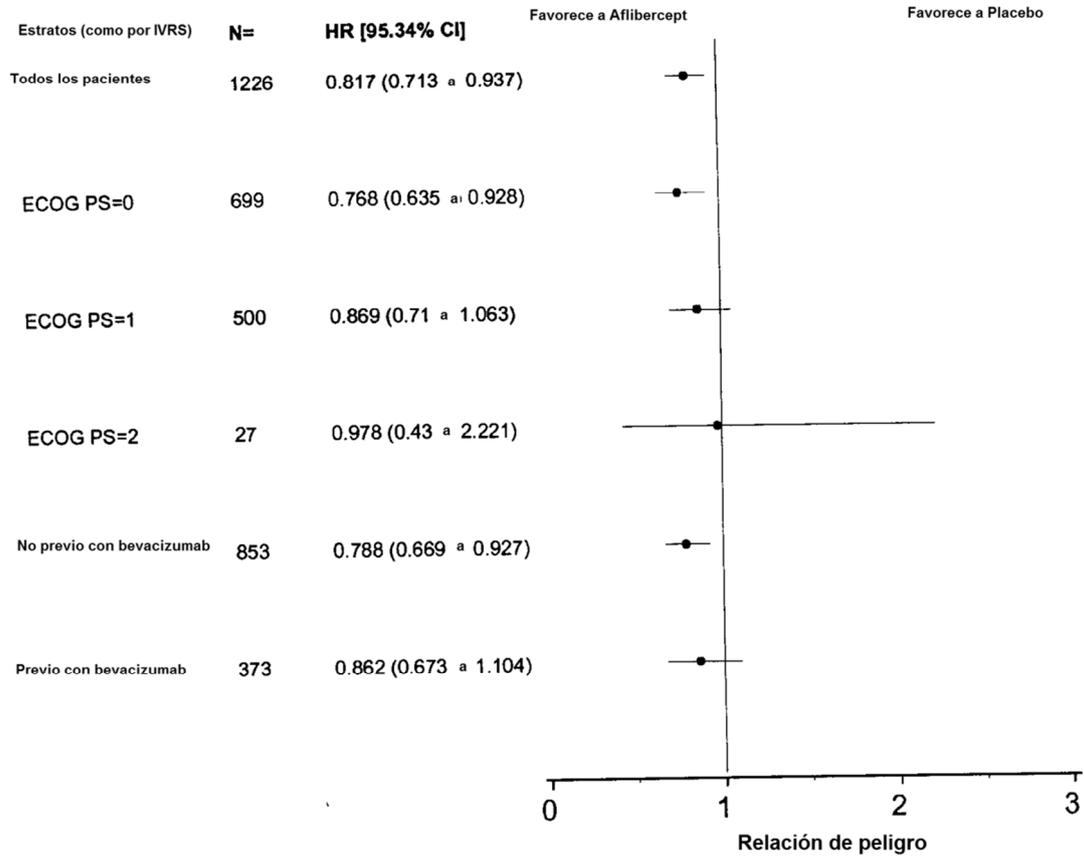
**FIG. 1**      **SEQ ID NO:1**

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

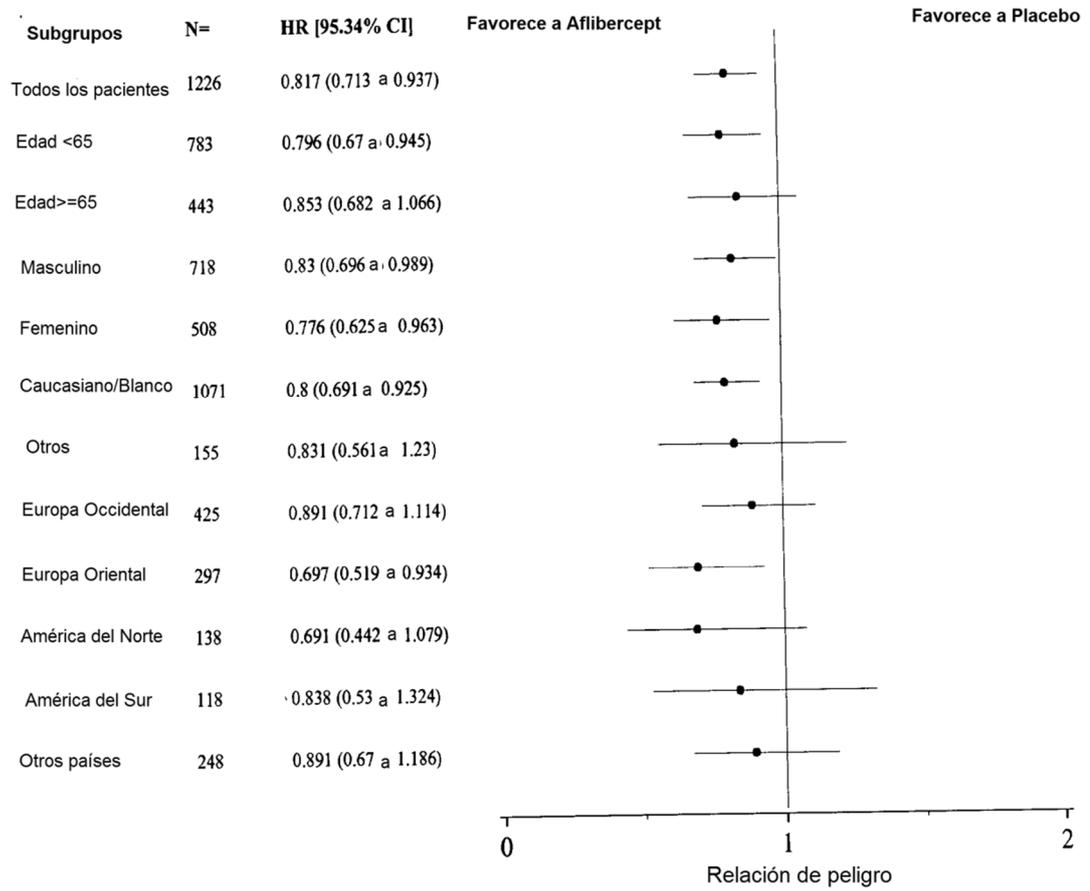
FIG. 2



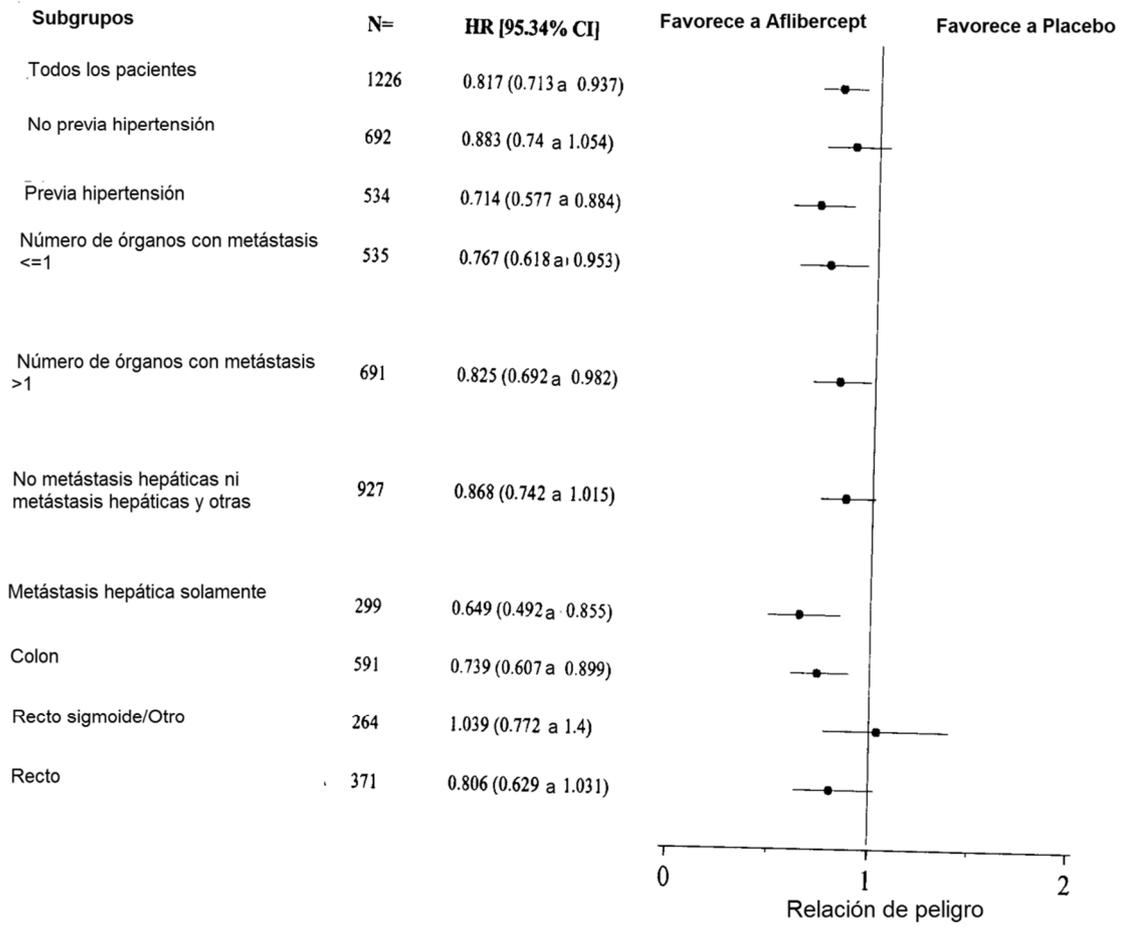
**FIG. 3**



**FIG. 4**



**FIG. 5**



**FIG. 6**

