

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 736 030**

51 Int. Cl.:

C07K 16/22 (2006.01)

A61K 31/337 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **11.03.2013 PCT/EP2013/054818**

87 Fecha y número de publicación internacional: **19.09.2013 WO13135602**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **11.03.2013 E 13708435 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **15.05.2019 EP 2825558**

54 Título: **Politerapia para el tratamiento del cáncer de ovario**

30 Prioridad:

13.03.2012 US 201261610128 P

31.05.2012 US 201261653598 P

18.07.2012 US 201261672987 P

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

23.12.2019

73 Titular/es:

F. HOFFMANN-LA ROCHE AG (100.0%)

Grenzacherstrasse 124

4070 Basel, CH

72 Inventor/es:

BERNASCONI, CORRADO y

BOLLAG, DAVID

74 Agente/Representante:

LINAGE GONZÁLEZ, Rafael

ES 2 736 030 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

Politerapia para el tratamiento del cáncer de ovario

5 CAMPO DE LA INVENCION

La presente invención se refiere en general al tratamiento de enfermedades y afecciones patológicas con anticuerpos anti-VEGF. Más específicamente, la invención se refiere al tratamiento de pacientes humanos susceptibles o diagnosticados de cáncer de ovario usando un anticuerpo anti-VEGF, en combinación con uno o más agentes terapéuticos antitumorales adicionales.

ANTECEDENTES

El cáncer de ovario epitelial, junto con el carcinoma peritoneal primario y el carcinoma de trompa de Falopio, es la quinta causa más común de muerte relacionada con el cáncer en mujeres en Europa¹. También es la neoplasia maligna ginecológica con la tasa de mortalidad más alta (Bray F *et al.* *Ovarian cancer in Europe: Cross-sectional trends in incidence and mortality in 28 countries, 1953-2000.* Int J Cancer 113,977-90 (2005); National Comprehensive Cancer Network, *Clinical Practice Guidelines in Oncology: Ovarian cancer v.1* (2008) http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/PDF/ovarian.pdf. (2008)). A pesar de las mejoras en el tratamiento del cáncer de ovario, los aumentos en la SG han sido modestos (Chan, J.K. *et al.* *Patterns and progress in ovarian cancer over 14 years, Obstet. Gynecol.* 108, 521-528 (2006); Engel, J. *et al.* *Moderate progress for ovarian cancer in the last 20 years: prolongation of survival, but no improvement in the cure rate, Eur. J Cancer* 38, 2435-2445 (2002)), y, como consecuencia, la mortalidad sigue siendo alta. Esto se debe en parte al hecho de que el cáncer de ovario con frecuencia no se diagnostica hasta que ha progresado a un estadio avanzado. El cáncer de ovario se considera una neoplasia sensible a la quimioterapia, con tasas de respuesta iniciales a la quimioterapia sistémica que exceden de un 80 % cuando se integran con la cirugía citorréductora primaria (Bookman, M.A. *Developmental chemotherapy and management of recurrent ovarian cancer.* J. Clin. Oncol. 21, 149s-167s (2003)). A pesar de esto, más de un 50 % de las mujeres diagnosticadas de cáncer de ovario epitelial finalmente mueren a causa de su enfermedad (Harries, M. y Gore, M. *Part I: chemotherapy for epithelial ovarian cancer-treatment at first diagnosis.* Lancet Oncol. 3, 529-536 (2002)). Los principales ensayos publicados en los últimos 15 años informan de que la mediana de la SSP para pacientes con enfermedad avanzada varía entre 16 y 23 meses, mientras que la mediana de la SG se encuentra entre 31 y 65 meses (International Collaborative Ovarian Neoplasm Group. *Paclitaxel plus carboplatin versus standard chemotherapy with either single-agent carboplatin or cyclophosphamide, doxorubicin, and cisplatin in women with ovarian cancer: the ICON3 randomised trial.* Lancet 360, 505-515 (2002); Armstrong, D.K. *et al.* *Intraperitoneal cisplatin and paclitaxel in ovarian cancer.* N. Engl. J. Med. 354, 34-43 (2006); McGuire, W.P. *et al.* *Cyclophosphamide and cisplatin compared with paclitaxel and cisplatin in patients with stage III and stage IV ovarian cancer.* N. Engl. J. Med. 334, 1-6 (1996); Muggia, F.M. *et al.* *Phase III randomized study of cisplatin versus paclitaxel versus cisplatin and paclitaxel in patients with suboptimal stage III or IV ovarian cancer: a gynecologic oncology group study.* J. Clin. Oncol. 18, 106-115 (2000); Piccart, M.J. *et al.* *Randomized intergroup trial of cisplatin-paclitaxel versus cisplatin-cyclophosphamide in women with advanced epithelial ovarian cancer: three-year results.* J. Natl. Cancer Inst. 92, 699-708 (2000)).

La mayoría de los pacientes que logran una RC con quimioterapia de primera línea finalmente desarrollan enfermedad recurrente. Estos pacientes se pueden subdividir en grupos sensibles al platino o resistentes al platino¹². En pacientes sensibles al platino, la recidiva de la enfermedad se produce más de 6 meses después del cese de la quimioterapia inicial que contiene platino¹². Los tratamientos con derivado de platino se usan típicamente para el retratamiento de estos pacientes, en vista de las respuestas clínicamente significativas observadas en estos pacientes después de un segundo tratamiento con derivado de platino¹³. Actualmente, no existe una estrategia de tratamiento óptima para los pacientes resistentes al platino cuya enfermedad recidiva en los 6 meses posteriores a la finalización de la quimioterapia inicial con derivado de platino^{12,14}. A pesar de la amplia variedad de tratamientos disponibles, no se ha demostrado una supervivencia prolongada en este contexto, y la TRO es, en general, de menos de un 20 %^{12,15}. Dado que no se puede curar la enfermedad resistente, los objetivos del tratamiento para estos pacientes incluyen paliación de los síntomas, supervivencia prolongada y mejoras de la calidad de vida^{13,15,16}.

La resistencia al platino es, por lo tanto, un problema clínico significativo para el que se necesitan pautas de tratamiento mejoradas. En particular, el bevacizumab (Avastin®), un anticuerpo monoclonal dirigido contra el factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) proangiogénico, posee un potencial terapéutico significativo.

60 SUMARIO DE LA INVENCION

La presente invención proporciona un anticuerpo anti-VEGF para su uso, como se define en las reivindicaciones, en un procedimiento de tratamiento de un paciente diagnosticado de un cáncer de ovario resistente al platino que comprende administrar a dicho paciente una cantidad eficaz de un anticuerpo anti-VEGF y un quimioterápico, en el que dicho paciente recibió dos o menos tratamientos antineoplásicos previos, en el que dicho tratamiento prolonga la mediana de supervivencia sin progresión de dicho paciente en comparación con un paciente con cáncer de ovario

resistente al platino que recibe dicho quimioterápico solo. El anticuerpo anti-VEGF es bevacizumab y el quimioterápico es paclitaxel. El cáncer de ovario resistente al platino es un cáncer de ovario epitelial (COE), un carcinoma de trompa de Falopio (CTF) o un carcinoma peritoneal primario (CPP). En un modo de realización, el paciente no es resistente al tratamiento previo con platino y/o tiene una enfermedad mensurable de acuerdo con RECIST 1.0 o enfermedad evaluable según CA-125 de acuerdo con los criterios de GCIG. En otro modo de realización, el paciente tiene un estado funcional del ECOG de 0-2 y una esperanza de vida de al menos 12 semanas.

En otro modo de realización, se administra la cantidad eficaz de dicho paclitaxel a 80 mg/m² como una infusión intravenosa de 1 hora en los días 1, 8, 15 y 22 c4s.

En otro modo de realización, la cantidad eficaz de dicho anticuerpo anti-VEGF es de 10 mg/kg por vía intravenosa cada dos semanas y la cantidad eficaz de dicho anticuerpo anti-VEGF se administra inicialmente por vía intravenosa durante 90 minutos, con infusiones posteriores durante 60 minutos y a continuación 30 minutos. En otro modo de realización, la cantidad eficaz de dicho anticuerpo anti-VEGF es de 15 mg/kg por vía intravenosa cada tres semanas, donde el anticuerpo anti-VEGF se administra inicialmente por vía intravenosa durante 90 minutos, con infusiones posteriores durante 60 minutos y a continuación 30 minutos.

En otro modo de realización, el anticuerpo anti-VEGF se administra primero a dicho paciente en el primer ciclo y a continuación las administraciones posteriores de dicho anticuerpo anti-VEGF son antes o después de dicho quimioterápico. En otro modo de realización, el anticuerpo anti-VEGF se administra simultáneamente con dicho quimioterápico.

En otro modo de realización, la mediana de la supervivencia sin progresión se prolonga en aproximadamente 3 meses con un cociente de riesgos instantáneos (CRI) igual a 0,48, en comparación con un paciente con cáncer de ovario resistente al platino que recibe dicho quimioterápico solo. En otro modo de realización, la mediana de la supervivencia sin progresión se prolonga en al menos 3 meses o más con un cociente de riesgos instantáneos (CRI) igual a 0,48, en comparación con un paciente con cáncer de ovario resistente al platino que recibe dicho quimioterápico solo. En otro modo de realización, la mediana de la supervivencia sin progresión se prolonga en al menos 3 meses o más con un cociente de riesgos instantáneos (CRI) de aproximadamente 0,32 hasta aproximadamente 0,57, en comparación con un paciente con cáncer de ovario resistente al platino que recibe dicho quimioterápico solo. En otro modo de realización, la mediana de la supervivencia sin progresión se prolonga en aproximadamente 3 meses con un cociente de riesgos instantáneos (CRI) de aproximadamente 0,32 hasta aproximadamente 0,57, en comparación con un paciente con cáncer de ovario resistente al platino que recibe dicho quimioterápico solo. Aún en otro modo de realización, la mediana de la supervivencia sin progresión de dicho paciente se prolonga en al menos 6 meses o más con un cociente de riesgos instantáneos (CRI) de aproximadamente 0,46, en comparación con un paciente con cáncer de ovario resistente al platino que recibe dicho quimioterápico solo. Aún en otro modo de realización en los procedimientos descritos anteriormente, el paciente tiene menos de 65 años de edad. Aún en otro modo de realización en los procedimientos descritos anteriormente, el paciente tiene 65 o más años de edad. En un modo de realización en los procedimientos descritos anteriormente, el paciente tiene un intervalo sin platino (ISP) de menos de 3 meses. En un modo de realización alternativo en los procedimientos descritos anteriormente, el paciente tiene un ISP de 3 a 6 meses. En un modo de realización, el paciente tiene ascitis abdominal. En un modo de realización alternativo, el paciente no tiene ascitis abdominal.

Aún en otro modo de realización, el tratamiento mejora además la tasa de respuesta objetiva (TRO) de dicho paciente en comparación con un paciente con cáncer de ovario resistente al platino que recibe dicho quimioterápico solo. En un modo de realización, la TRO mejora en al menos 1,5 veces o en al menos 2 veces en comparación con un paciente con cáncer de ovario resistente al platino que recibe dicho quimioterápico solo. Aún en otro modo de realización, la TRO mejora hasta aproximadamente un 30,9 % en comparación con un paciente con cáncer de ovario resistente al platino que recibe dicho quimioterápico solo.

La presente divulgación también contempla un kit que comprende un anticuerpo anti-VEGF que se une esencialmente al epítipo A4.6.1, un quimioterápico y un prospecto o etiqueta con instrucciones para tratar a un paciente diagnosticado de un cáncer de ovario resistente al platino, que comprende administrar a dicho paciente una cantidad eficaz de un anticuerpo anti-VEGF y un quimioterápico, en el dicho paciente recibió dos o menos tratamientos antineoplásicos previos, en el que dicho tratamiento prolonga la mediana de supervivencia sin progresión de dicho paciente en comparación con un paciente con cáncer de ovario resistente al platino que recibe dicho quimioterápico solo. En un modo de realización del kit descrito anteriormente, el cáncer de ovario resistente al platino es un cáncer de ovario epitelial (COE), un carcinoma de trompa de Falopio (CTF) o un carcinoma peritoneal primario (CPP). En otro modo de realización del kit descrito anteriormente, el anticuerpo anti-VEGF es bevacizumab y dicho quimioterápico se selecciona del grupo que consiste en paclitaxel, topotecán o una doxorubicina liposomal pegilada (PLD).

La presente divulgación contempla además un procedimiento para promover la administración de un anticuerpo anti-VEGF que se une esencialmente al epítipo A4.6.1, y un quimioterápico para tratar el cáncer de ovario resistente al platino en un paciente, en el que dicha promoción es mediante material escrito. En un modo de realización del

procedimiento de promoción descrito, el anticuerpo anti-VEGF es bevacizumab y dicho quimioterápico se selecciona del grupo que consiste en paclitaxel, topotecán o una doxorubicina liposomal pegilada (PLD). En otro modo de realización del procedimiento de promoción descrito, el material escrito es un prospecto o etiqueta que acompaña a una formulación comercial de dicho anticuerpo anti-VEGF y dicho quimioterápico.

5

BREVE DESCRIPCIÓN DE LAS FIGURAS

La figura 1 muestra la secuencia de tratamiento de un diseño de estudio de fase III de dos grupos como se divulga con más detalle en el ejemplo 1. En los grupos 1 y 2, hay una opción de quimioterápico, ya sea paclitaxel, topotecán o PLD. En el grupo 2, para bevacizumab, la dosis alternativa es de 15 mg/kg cada tres semanas si se selecciona el quimioterápico topotecán y se administra a una dosis de 1,25 mg/m² en una pauta de 1-5/cada tres semanas.

10

La figura 2 muestra el análisis con estratificación de los pacientes de los resultados de la supervivencia sin progresión (SSP) del ensayo de fase III AURELIA que subdivide a los pacientes en subgrupos en base a diferentes factores de riesgo y compara en qué subgrupo de pacientes la politerapia de bevacizumab y quimioterapia dio como resultado un resultado de una mejor SSP frente al tratamiento quimioterápico solo. QT = quimioterapia; BEV + QT = bevacizumab + quimioterapia; CRI = cociente de riesgos instantáneos no ajustado; ISP = intervalo sin platino medido en meses, donde falta la información de un total de 8 pacientes.

15

La figura 3 muestra un resumen de las mejores tasas de respuesta global (TRG), medidas por una prueba de la ji al cuadrado bilateral con corrección de Schouten, que compara el porcentaje de pacientes que respondieron al tratamiento según medición por RECIST y/o CA-125, que respondieron al tratamiento según RECIST solo, y que respondieron al tratamiento según CA-125 solo entre los dos grupos de tratamiento, quimioterapia sola (QT) como se muestra en cada caso por las barras con puntos grises, frente a la combinación de bevacizumab y quimioterapia (BEV + QT) como se muestra en cada caso por las barras grises. N muestra el número de pacientes en cada grupo sometido a prueba.

20

25

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LOS MODOS DE REALIZACIÓN DE LA INVENCIÓN

DEFINICIONES

30

Un "agente antiangiogénico" o "inhibidor de la angiogénesis" se refiere a una sustancia de bajo peso molecular, un polinucleótido, un polipéptido, una proteína aislada, una proteína recombinante, un anticuerpo, o conjugados o proteínas de fusión de los mismos, que inhibe la angiogénesis, la vasculogénesis o la permeabilidad vascular indeseable, ya sea directa o indirectamente. Se debe entender que el agente antiangiogénico incluye aquellos agentes que se unen a la actividad angiogénica del factor angiogénico o su receptor y la bloquean. Por ejemplo, un agente antiangiogénico es un anticuerpo u otro antagonista de un agente angiogénico como se define a lo largo de la memoria descriptiva o conocido en la técnica, por ejemplo, pero no se limita a, anticuerpos contra VEGF-A o al receptor de VEGF-A (por ejemplo, el receptor KDR o el receptor Flt-1), VEGF-trap, inhibidores anti-PDGFR tal como GleevecTM (mesilato de imatinib). Los agentes antiangiogénicos también incluyen inhibidores naturales de la angiogénesis, por ejemplo, angiostatina, endostatina, etc. Véase, por ejemplo, Klagsbrun y D'Amore, *Annu. Rev. Physiol.*, 53:217-39 (1991); Streit y Detmar, *Oncogene*, 22:3172-3179 (2003) (por ejemplo, la tabla 3 que enumera el tratamiento antiangiogénico en el melanoma maligno); Ferrara y Alitalo, *Nature Medicine* 5:1359-1364 (1999); Tonini *et al.*, *Oncogene*, 22:6549-6556 (2003) (por ejemplo, la tabla 2 enumera los factores antiangiogénicos conocidos); y Sato. *Int. J. Clin. Oncol.*, 8:200-206 (2003) (por ejemplo, la tabla 1 enumera los agentes antiangiogénicos usados en ensayos clínicos).

35

40

45

Se usa el término "anticuerpo" en el presente documento en el sentido más amplio y engloba diversas estructuras de anticuerpos, incluyendo, pero no limitado a anticuerpos monoclonales, anticuerpos policlonales, anticuerpos multispecíficos (por ejemplo, anticuerpos biespecíficos) y fragmentos de anticuerpo siempre que presenten la actividad de unión a antígeno deseada.

50

El término "ascitis" o ascitis abdominal se refiere al líquido que se ha acumulado en exceso en el abdomen. En presencia de cáncer de ovario, el líquido ascítico a menudo contiene células cancerosas flotantes libres que se han desprendido de los crecimientos cancerosos. La presentación de ascitis abdominal típicamente indica una enfermedad más sintomática y un peor resultado en comparación con aquellos pacientes que no tienen ascitis abdominal.

55

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

60

65

"CA-125" significa antígeno del cáncer 125 o antígeno de carbohidrato 125, es una prueba en sangre clínicamente aprobada para seguir la respuesta al tratamiento y predecir el pronóstico después del tratamiento. Es especialmente útil para detectar la recidiva del cáncer de ovario. Si bien es mejor conocido como un marcador para el cáncer de ovario, también puede estar elevado en otros cánceres, incluyendo el cáncer de endometrio, el cáncer de trompa de Falopio, el cáncer de pulmón, el cáncer de mama y el cáncer gastrointestinal.

Los términos "cáncer" y "canceroso" se refieren a o describen la afección fisiológica en mamíferos que se caracteriza típicamente por un crecimiento celular no regulado. En esta definición se incluyen tumores benignos y cánceres malignos, así como tumores inactivos o micrometástasis. Ejemplos de cáncer incluyen, pero no se limitan a, carcinoma, linfoma, blastoma, sarcoma y leucemia. Ejemplos más particulares de dichos cánceres incluyen, pero no se limitan a, cánceres de ovario, incluyendo, cáncer de ovario epitelial (COE), carcinoma de trompa de Falopio (CTF) o carcinoma peritoneal primario (CPP), o cánceres de ovario resistentes al platino. Otros cánceres incluyen, por ejemplo, cáncer de mama, cáncer de células escamosas, cáncer de pulmón (incluyendo cáncer microcítico de pulmón, cáncer no microcítico de pulmón, adenocarcinoma pulmonar y carcinoma pulmonar escamoso), cáncer del peritoneo, cáncer hepatocelular, cáncer gástrico o de estómago (incluyendo cáncer gastrointestinal), cáncer pancreático, glioblastoma, cáncer de cuello uterino, cáncer hepático, cáncer de vejiga, hepatoma, cáncer de colon, cáncer colorrectal, carcinoma endometrial o uterino, carcinoma de las glándulas salivales, cáncer de riñón o renal, cáncer hepático, cáncer de próstata, cáncer vulvar, cáncer de tiroides, carcinoma hepático y diversos tipos de cáncer de cabeza y cuello, así como linfoma de linfocitos B (incluyendo linfoma no hodgkiniano (LNH) de bajo grado/folicular; LNH linfocítico pequeño (LP), LNH de grado intermedio/folicular; LNH difuso de grado intermedio; LNH inmunoblástico de alto grado; LNH linfoblástico de alto grado; LNH de células pequeñas no escindidas de alto grado; LNH con gran masa tumoral; linfoma de células del manto; linfoma asociado a SIDA; y macroglobulinemia de Waldenstrom); leucemia linfocítica crónica (LLC); leucemia linfocítica aguda (LLA); tricoleucemia; leucemia mieloblástica crónica; y trastorno proliferativo postrasplante (TPPT), así como proliferación vascular anómala asociada a facomatosis, edema (tal como el asociado con tumores cerebrales) y síndrome de Meigs.

Un "agente quimioterápico" es un compuesto químico útil en el tratamiento del cáncer. Ejemplos de agentes quimioterápicos incluyen un compuesto químico útil para el tratamiento del cáncer. Ejemplos de agentes quimioterápicos incluyen, por ejemplo, paclitaxel o topotecán o doxorubicina liposomal pegilada (PDL). Otros ejemplos de agentes quimioterápicos incluyen agentes alquilantes tales como tiotepa y ciclofosfamida CYTOXAN®; alquisulfonatos tales como busulfán, improsulfán y piposulfán; aziridinas tales como benzodopa, carbocouona, meturedopa y uredopa; etileniminas y metilamelaminas incluyendo alretamina, trietilenomelamina, trietilenofosforamida, trietilenotiofosforamida y trimetilolomelamina; acetogeninas (especialmente bulatacina y bulatacinona); una camptotecina; briostatina; calistatina; CC-1065 (incluyendo sus análogos sintéticos adozelesina, carzelesina y bizelesina); criptofinas (en particular criptoficina 1 y criptoficina 8); dolastatina; duocarmicina (incluyendo los análogos sintéticos, KW-2189 y CB1-TM1); eleuterobina; pancratistatina; una sarcodictina; espongiostatina; mostazas nitrogenadas tales como clorambucilo, clornafazina, colofosfamida, estramustina, ifosfamida, mecloretamina, clorhidrato de óxido de mecloretamina, melfalán, novembicina, fenesterina, prednimustina, trofosfamida, uramustina; nitrosureas tales como carmustina, clorozotocina, fotemustina, lomustina, nimustina y ranimustina; antibióticos tales como los antibióticos de enediina (por ejemplo, calicheamicina, especialmente calicheamicina gamma11 y calicheamicina omega11 (véase, por ejemplo, Agnew, Chem. Intl. Ed. Engl., 33: 183-186 (1994))); dinemicina, incluyendo dinemina A; bisfosfonatos, tales como clodronato; una esperamicina; así como el cromóforo neocarzinostatina y los cromóforos antibióticos de enediina de cromoproteína relacionados), aclacinomisinas, actinomicina, autramicina, azaserina, bleomicinas, cactinomicina, carabicina, caminomicina, carzinofilina, cromomicinas, dactinomicina, daunorubicina, detorubicina, 6-diazo-5-oxo-L-norleucina, doxorubicina ADRIAMYCIN® (incluyendo morfolino-doxorubicina, canomorfolino-doxorubicina, 2-pirrolino-doxorubicina y desoxidoxorubicina), epirubicina, esorubicina, idarubicina, marcelomicina, mitomicinas tales como mitomicina C, ácido micofenólico, nogalamicina, olivomicinas, peplomicina, potfiomicina, puromicina, quelamicina, rodorubicina, estreptonigrina, estreptozocina, tubercidina, ubenimex, zinostatina, zorubicina; antimetabolitos tales como metotrexato y 5-fluorouracilo (5-FU); análogos de ácido fólico tales como denopterina, metotrexato, pteropterina, trimetrexato; análogos purínicos tales como fludarabina, 6-mercaptopurina, tiamiprina, tioguanina; análogos pirimidínicos tales como ancitabina, azacitidina, 6-azauridina, carmofur, citarabina, didesoxiuridina, doxiluridina, enocitabina, floxuridina; andrógenos tales como calusterona, propionato de dromostanolona, epitioestanol, mepitioestano, testolactona; antiadrenérgicos tales como aminoglutetimida, mitotano, trilostano; reponedores de ácido fólico tales como ácido folínico; aceglatona; glucósido de aldofosfamida; ácido aminolevulínico; eniluracilo; amsacrina; bestrabucilo; bisantreno; edatraxato; defofamina; demecolcina; diaziouona; elformitina; acetato de eliptinio; una eptilona; etoglúcido; nitrato de galio; hidroxurea; lentinano; lonidainina; maitansinoides tales como maitansina y ansamitocinas; mitoguazona; mitoxantrona; mopidanmol; nitraerina; pentostatina; fenamet; pirarubicina; losoxantrona; ácido podofilínico; 2-etilhidrazida; procarbazona; complejo polisacárido PSK® (JHS Natural Products, Eugene, Oreg.); razoxano; rizoxina; sizofurán; espirogermanio; ácido tenuazónico; triazouona; 2,2',2"-triclorotrietilamina; tricotecenos (especialmente toxina T-2, verracurina A, roridina A y anguidina); uretano; vindesina; dacarbazina; mannomustina; mitobronitol; mitolactol; pipobromán; gacitosina; arabinósido ("Ara-C"); ciclofosfamida; tiotepa; taxoides, por ejemplo, paclitaxel TAXOL® (Bristol-Myers Squibb Oncology, Princeton, N.J.), ABRAXANE® sin cremofor, formulación de nanopartículas de paclitaxel genomanipulada con albúmina (American Pharmaceutical Partners, Schaumburg, Ill.), y docetaxel TAXOTERE® (Rhone-Poulenc

Rorer, Antony, Francia); clorambucilo; gemcitabina GEMZAR®; 6-tioguanina; mercaptopurina; metotrexato; análogos del platino tales como cisplatino, oxaliplatino y carboplatino; vinblastina; platino; etopósido (VP-16); ifosfamida; mitoxantrona; vincristina; vinorelbina NAVELBINE®; novantrona; tenipósido; edatrexato; daunomicina; aminopterina; xeloda; ibandronato; irinotecán (Camptosar, CPT-11) (incluyendo la pauta de tratamiento de irinotecán con 5-FU y ácido folínico); inhibidor de la topoisomerasa RFS 2000; difluorometilornitina (DMFO); retinoides tales como ácido retinoico; capecitabina; combretastatina; ácido folínico (LV); oxaliplatino, incluyendo la pauta de tratamiento con oxaliplatino (FOLFOX); lapatinib (Tykerb®); inhibidores de PKC-alfa, Raf, H-Ras, EGFR (por ejemplo, erlotinib (Tarceva®)) y VEGF-A que reduce la proliferación celular y sales, ácidos o derivados farmacéuticamente aceptables de cualquiera de los anteriores.

La expresión "de forma concurrente" se usa en el presente documento para referirse a la administración de dos o más agentes terapéuticos, donde al menos parte de la administración se solapa en el tiempo. En consecuencia, la administración concurrente incluye una pauta posológica en la que la administración de uno o más agentes continúa después de suspender la administración de uno o más de otros agentes.

La expresión "cantidad eficaz" se refiere a una cantidad de un fármaco eficaz para tratar una enfermedad o trastorno en un mamífero. En el caso del cáncer, la cantidad terapéuticamente eficaz del fármaco puede reducir el número de células cancerosas; reducir el tamaño del tumor; inhibir (es decir, ralentizar en cierta medida y preferentemente detener) la infiltración de células cancerosas en órganos periféricos; inhibir (es decir, ralentizar en cierta medida y preferentemente detener) la metástasis tumoral; inhibir, en cierta medida, el crecimiento tumoral; y/o aliviar en cierta medida uno o más de los síntomas asociados con el trastorno. En la medida en la que el fármaco pueda evitar el crecimiento y/o destruir las células cancerosas existentes, puede ser citostático y/o citotóxico. Para el tratamiento del cáncer, la eficacia *in vivo* se puede medir, por ejemplo, evaluando la duración de la supervivencia, la duración de la supervivencia sin progresión (SSP), las tasas de respuesta (TR), la duración de la respuesta y/o la calidad de vida.

El "epítipo A4.6.1" se refiere al epítipo reconocido por el anticuerpo anti-VEGF bevacizumab (AVASTIN®) (véase Muller Y *et al.*, Structure 15 de septiembre de 1998, 6:1153-1167). En determinados modos de realización de la divulgación, los anticuerpos anti-VEGF incluyen, pero no se limitan a, un anticuerpo monoclonal que se une al mismo epítipo que el anticuerpo monoclonal anti-VEGF A4.6.1 producido por el hibridoma ATCC HB 10709; un anticuerpo monoclonal anti-VEGF humanizado recombinante generado de acuerdo con Presta *et al.* (1997) Cancer Res. 57:4593-4599.

Un "anticuerpo humano" es uno que posee una secuencia de aminoácidos que se corresponde con la de un anticuerpo producido por un ser humano o una célula humana o derivado de una fuente no humana que utiliza repertorios de anticuerpos humanos u otras secuencias que codifican anticuerpos humanos. Esta definición de un anticuerpo humano excluye específicamente un anticuerpo humanizado que comprende residuos de unión a antígeno no humanos.

Un anticuerpo "humanizado" se refiere a un anticuerpo quimérico que comprende residuos de aminoácido de HVR no humanas y residuos de aminoácido de FR humanas. En determinados modos de realización, un anticuerpo humanizado comprenderá sustancialmente todos de al menos uno, y típicamente dos, dominios variables, en los que todas o sustancialmente todas las HVR (por ejemplo, CDR) se corresponden con las de un anticuerpo no humano, y todas o sustancialmente todas las FR se corresponden con las de un anticuerpo humano. Un anticuerpo humanizado puede comprender opcionalmente al menos una parte de una región constante de anticuerpo derivada de un anticuerpo humano. Una "forma humanizada" de un anticuerpo, por ejemplo, un anticuerpo no humano, se refiere a un anticuerpo que se ha sometido a humanización.

La expresión "región hipervariable" o "HVR", como se usa en el presente documento, se refiere a cada una de las regiones de un dominio variable de anticuerpo que son de secuencia hipervariable y/o forman bucles definidos estructuralmente ("bucles hipervariables"). En general, los anticuerpos tetracatenarios naturales comprenden seis HVR; tres en la VH (H1, H2, H3) y tres en la VL (L1, L2, L3). Las HVR comprenden, en general, residuos de aminoácido de los bucles hipervariables y/o de las "regiones determinantes de la complementariedad" (CDR), siendo las últimas las de variabilidad de secuencia más alta y/o estando implicadas en el reconocimiento antigénico. Los bucles hipervariables ejemplares aparecen en los residuos de aminoácido 26-32 (L1), 50-52 (L2), 91-96 (L3), 26-32 (H1), 53-55 (H2) y 96-101 (H3). (Chothia y Lesk, J. Mol. Biol. 196:901-917 (1987).) Las CDR ejemplares (CDR-L1, CDR-L2, CDR-L3, CDR-H1, CDR-H2 y CDR-H3) aparecen en los residuos de aminoácido 24-34 de L1, 50-56 de L2, 89-97 de L3, 31-35B de H1, 50-65 de H2 y 95-102 de H3. (Kabat *et al.*, Sequences of Proteins of Immunological Interest, 5.^a Ed. Public Health Service, National Institutes of Health, Bethesda, MD (1991).) Con la excepción de CDR1 en VH, las CDR comprenden, en general, los residuos de aminoácido que forman los bucles hipervariables. Las CDR también comprenden "residuos determinantes de la especificidad" o "SDR", que son los residuos que entran en contacto con el antígeno. Las SDR están contenidas en regiones de las CDR llamadas CDR abreviadas o a-CDR. Las a-CDR ejemplares (a-CDR-L1, a-CDR-L2, a-CDR-L3, a-CDR-H1, a-CDR-H2 y a-CDR-H3) aparecen en los residuos de aminoácido 31-34 de L1, 50-55 de L2, 89-96 de L3, 31-35B de H1, 50-58 de H2 y 95-102 de H3. (Véase Almagro y Fransson, Front. Biosci. 13:1619-1633 (2008).) A menos que se indique de otro modo, los residuos de HVR y otros residuos en el dominio variable (por ejemplo, los residuos de FR) se numeran en el presente documento de acuerdo con Kabat *et al.*, *supra*.

5 Un "individuo" o "sujeto" es un mamífero. Los mamíferos incluyen, pero no se limitan a, animales domesticados (por ejemplo, vacas, ovejas, gatos, perros y caballos), primates (por ejemplo, seres humanos y primates no humanos, tales como monos), conejos y roedores (por ejemplo, ratones y ratas). En determinados modos de realización, el individuo o sujeto es un ser humano.

10 Para los procedimientos de la presente divulgación, el término "instruir" a un sujeto significa proporcionar instrucciones para el procedimiento terapéutico, la medicación, el tratamiento, las pautas de tratamiento y similares aplicables, por cualquier medio, pero preferentemente por escrito, tal como en la forma de prospectos u otro material promocional escrito.

15 La expresión "infusión intravenosa" se refiere a la introducción de un fármaco en la vena de un animal o un sujeto humano durante un período de tiempo mayor de aproximadamente 5 minutos, preferentemente entre aproximadamente 30 a 90 minutos, aunque, de acuerdo con la invención, la infusión intravenosa se administra de forma alternativa durante 10 horas o menos.

20 La expresión "inyección intravenosa rápida" o "inyección intravenosa lenta" se refiere a la administración del fármaco en una vena de un animal o ser humano, de modo que el organismo recibe el fármaco en aproximadamente 15 minutos o menos, preferentemente 5 minutos o menos.

25 Un anticuerpo "aislado" es uno que se ha separado de un componente de su medio natural. En algunos modos de realización, se purifica un anticuerpo a más de un 95 % o 99 % de pureza, como se determina, por ejemplo, mediante electroforesis (por ejemplo, SDS-PAGE, isoelectroenfoque (IEF), electroforesis capilar) o cromatografía (por ejemplo, HPLC de intercambio iónico o de fase inversa). Para una revisión de los procedimientos para la evaluación de la pureza de los anticuerpos, véase, por ejemplo, Flatman *et al.*, J. Chromatogr. B 848:79-87 (2007).

30 Una dosis de "mantenimiento" en el presente documento se refiere a una o más dosis de un agente terapéutico administrado al sujeto durante o después de un período de tratamiento. Normalmente, las dosis de mantenimiento se administran a intervalos de tratamiento espaciados, tal como aproximadamente cada semana, aproximadamente cada 2 semanas, aproximadamente cada 3 semanas, o aproximadamente cada 4 semanas.

35 Por "tratamiento de mantenimiento" se entiende una pauta terapéutica que se administra para reducir la probabilidad de recidiva o progresión de la enfermedad. Se puede proporcionar tratamiento de mantenimiento durante cualquier período de tiempo, incluyendo períodos de tiempo prolongados durante toda la vida del sujeto. Se puede proporcionar tratamiento de mantenimiento después del tratamiento inicial o junto con tratamientos iniciales o adicionales. Las dosis utilizadas para el tratamiento de mantenimiento pueden variar y pueden incluir dosis reducidas en comparación con las dosis usadas para otros tipos de tratamiento. Véase también "mantenimiento" en el presente documento.

40 El término "comercialización" se usa en el presente documento para describir la promoción, venta o distribución de un producto (por ejemplo, un fármaco). La comercialización incluye específicamente la presentación, la publicidad y cualquier actividad comercial con el propósito de comercializar un producto.

45 Por "metástasis" o "metastático" se quiere decir la diseminación del cáncer desde su sitio primario a otras partes del cuerpo. Las células cancerosas se pueden separar de un tumor primario, penetrar en los vasos linfáticos y sanguíneos, circular a través de la circulación sanguínea y crecer en un foco a distancia (metastatizar) en los tejidos normales de cualquier parte del organismo. Las metástasis pueden ser locales o a distancia. La metástasis es un proceso secuencial, dependiente de que las células tumorales se separen del tumor primario, se desplacen a través de la circulación sanguínea y se detengan en un sitio a distancia. En el nuevo sitio, las células establecen un suministro de sangre y pueden crecer para formar una masa potencialmente mortal. Tanto las vías moleculares estimuladoras como las inhibidoras dentro de la célula tumoral regulan este comportamiento, y las interacciones entre la célula tumoral y las células huésped en el sitio a distancia también son significativas.

50 Por "monoterapia" se quiere decir una pauta terapéutica que incluye solo un único agente terapéutico para el tratamiento del cáncer o tumor durante el transcurso del período de tratamiento. La monoterapia usando un antagonista específico de VEGF significa que el antagonista específico de VEGF se administra en ausencia de un tratamiento antineoplásico adicional durante el período de tratamiento.

55 La expresión "anticuerpo monoclonal", como se usa en el presente documento, se refiere a un anticuerpo obtenido a partir de una población de anticuerpos sustancialmente homogéneos, es decir, los anticuerpos individuales comprendidos en la población son idénticos y/o se unen al mismo epítipo, excepto por posibles anticuerpos variantes, por ejemplo, que contienen mutaciones naturales o que surgen durante la producción de una preparación de anticuerpos monoclonales, estando presentes, en general, dichas variantes en cantidades insignificantes. A diferencia de las preparaciones de anticuerpos policlonales, que típicamente incluyen anticuerpos diferentes dirigidos contra determinantes (epítopos) diferentes, cada anticuerpo monoclonal de una preparación de anticuerpos monoclonales está dirigido contra un único determinante en un antígeno. Por tanto, el modificador "monoclonal"

indica el carácter del anticuerpo como que se ha obtenido de una población sustancialmente homogénea de anticuerpos, y no se ha de interpretar como que requiere la producción del anticuerpo por ningún procedimiento particular. Por ejemplo, se pueden preparar anticuerpos monoclonales mediante una variedad de técnicas, incluyendo, pero sin limitarse al procedimiento de hibridoma, procedimientos de ADN recombinante, procedimientos de presentación en fagos y procedimientos que utilizan animales transgénicos que contienen todos o parte de los locus de inmunoglobulina humana; estando descritos en el presente documento dichos procedimientos y otros procedimientos ejemplares para preparar anticuerpos monoclonales.

La expresión "formulación farmacéutica" se refiere a una preparación que está en tal forma que permite que la actividad biológica de un ingrediente activo contenido en la misma sea eficaz, y que no contiene ningún componente adicional que sea inaceptablemente tóxico para un sujeto al que se administraría la formulación.

Un "vehículo farmacéuticamente aceptable" se refiere a un ingrediente de una formulación farmacéutica, distinto de un ingrediente activo, que no es tóxico para un sujeto. Un vehículo farmacéuticamente aceptable incluye, pero no se limita a, un tampón, excipiente, estabilizante o conservante.

"Resistente al platino" significa una progresión de la enfermedad de cáncer de ovario en un plazo de menos de seis (6) meses a partir de la finalización de un mínimo de cuatro (4) ciclos de tratamiento con platino. La fecha se calcula a partir de la última dosis administrada del tratamiento con platino.

La expresión "intervalo sin platino" (ISP) significa el tiempo transcurrido desde que se completó el tratamiento con derivado de platino. En general, cuanto más largo sea el intervalo sin platino, mayor será la respuesta al retratamiento.

Para los procedimientos de la presente divulgación, el término "promocionar" significa ofrecer, anunciar, vender o describir un fármaco en particular, una combinación de fármacos o una modalidad de tratamiento, por cualquier medio, incluyendo la escritura, tal como en forma de prospectos. En el presente documento, promocionar se refiere a la promoción de un agente terapéutico, tal como un antagonista de VEGF, por ejemplo, un anticuerpo anti-VEGF o un agente quimioterápico, para una indicación, tal como el tratamiento del cáncer de mama, donde dicha promoción está autorizada por la Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA) por haberse demostrado la asociación con una eficacia terapéutica estadísticamente significativa y una toxicidad aceptable en una población de sujetos.

"Supervivencia sin progresión (SSP)" se refiere al tiempo transcurrido desde el tratamiento (o la aleatorización) hasta la primera progresión de la enfermedad o la muerte. Por ejemplo, es el momento en que el sujeto permanece vivo, sin reaparición del cáncer, por ejemplo, durante un período de tiempo definido, tal como aproximadamente 1 mes, aproximadamente 2 meses, aproximadamente 3 meses, aproximadamente 4 meses, aproximadamente 5 meses, aproximadamente 6 meses, aproximadamente 7 meses, aproximadamente 8 meses, aproximadamente 9 meses, aproximadamente 1 año, aproximadamente 2 años, aproximadamente 3 años, etc., desde el inicio del tratamiento o desde el diagnóstico inicial. En un aspecto de la invención, se puede evaluar la SSP según los criterios de evaluación de respuesta en tumores sólidos (RECIST).

Una "población" de sujetos se refiere a un grupo de sujetos con cáncer, tal como en un ensayo clínico, o como los atendidos por oncólogos después de la aprobación por la FDA para una indicación particular, tal como el tratamiento del cáncer de mama.

Por "sujeto" se quiere decir un mamífero, incluyendo, pero no limitado a, un mamífero humano o no humano, tal como bovino, equino, canino, ovino o felino. Preferentemente, el sujeto es un ser humano. Los pacientes también son sujetos en el presente documento.

"Supervivencia" se refiere al sujeto que sigue vivo e incluye la supervivencia sin progresión (SSP) y la supervivencia global (SG). La supervivencia se puede estimar por el procedimiento de Kaplan-Meier, y cualquier diferencia en la supervivencia se calcula usando la prueba del orden logarítmico estratificada.

"Supervivencia global" se refiere a que el sujeto permanezca con vida durante un período de tiempo definido, tal como aproximadamente 1 año, aproximadamente 2 años, aproximadamente 3 años, aproximadamente 4 años, aproximadamente 5 años, aproximadamente 10 años, etc., desde el inicio del tratamiento o desde el diagnóstico inicial. En los estudios subyacentes a la presente invención, el acontecimiento usado para el análisis de la supervivencia fue la muerte por cualquier causa.

"Tasa de respuesta global" o "tasa de respuesta objetiva" (TRG): el porcentaje de personas que experimentan una disminución en el tamaño (o la cantidad para los cánceres hemáticos) del cáncer durante una cantidad mínima de tiempo; la TRG es la suma de las tasas de respuesta completa y parcial.

Por "prolongar la supervivencia" o "aumentar la probabilidad de supervivencia" se quiere decir aumentar la SSP y/o la SG en un sujeto tratado con respecto a un sujeto no tratado (es decir, con respecto a un sujeto no tratado con un anticuerpo anti-VEGF), o con respecto a un protocolo de tratamiento de control, tal como el tratamiento solo con el

agente quimioterápico, tal como los que se usan en el tratamiento de referencia para los cánceres de ovario, tal como, por ejemplo, paclitaxel, topotecán o PLD. La supervivencia se vigila durante al menos aproximadamente un mes, aproximadamente dos meses, aproximadamente cuatro meses, aproximadamente seis meses, o al menos aproximadamente 1 año, o al menos aproximadamente 2 años, o al menos aproximadamente 3 años, o al menos aproximadamente 4 años, o al menos aproximadamente 5 años, o al menos aproximadamente 10 años, etc., después del inicio del tratamiento o después del diagnóstico inicial.

El cociente de riesgos instantáneos (CRI) es una definición estadística de las tasas de acontecimientos. Para el propósito de la invención, el cociente de riesgos instantáneos se define como la representación de la probabilidad de un acontecimiento en el grupo experimental dividida entre la probabilidad de un acontecimiento en el grupo de control en cualquier punto específico en el tiempo. El "cociente de riesgos instantáneos" en el análisis de supervivencia sin progresión es un resumen de la diferencia entre dos curvas de supervivencia sin progresión, que representa la reducción del riesgo de muerte con el tratamiento en comparación con el control, durante un período de seguimiento.

Como se usa en el presente documento, "tratamiento" (y las variaciones gramaticales del mismo, tales como "tratar" o "que trata") se refiere a la intervención clínica en un intento de alterar la evolución natural del individuo que se trata, y que se puede realizar para la profilaxis o bien durante la evolución de una patología clínica. Los efectos deseables del tratamiento incluyen, pero no se limitan a, la prevención de la aparición o recidiva de la enfermedad, el alivio de los síntomas, la reducción de cualquier consecuencia patológica directa o indirecta de la enfermedad, la prevención de las metástasis, la disminución de la tasa de progresión de la enfermedad, la mejora o atenuación de la enfermedad y la remisión o el pronóstico mejorado. En algunos modos de realización, se usan los anticuerpos de la invención para retrasar el desarrollo de una enfermedad o para ralentizar la progresión de una enfermedad.

La expresión "región variable" o "dominio variable" se refiere al dominio de una cadena pesada o ligera de anticuerpo que está implicado en la unión del anticuerpo al antígeno. Los dominios variables de la cadena pesada y de la cadena ligera (VH y VL, respectivamente) de un anticuerpo natural tienen, en general, estructuras similares, comprendiendo cada dominio cuatro regiones estructurales (FR) conservadas y tres regiones hipervariables (HVR). (Véase, por ejemplo, Kindt *et al.* Kuby Immunology, 6.^a ed., W.H. Freeman and Co., página 91 (2007).) Un único dominio VH o VL puede ser suficiente para conferir especificidad de unión a antígeno. Además, los anticuerpos que se unen a un antígeno particular se pueden aislar usando un dominio VH o VL de un anticuerpo que se une al antígeno para cribar una colección de dominios VL o VH complementarios, respectivamente. Véase, por ejemplo, Portolano *et al.*, J. Immunol. 150:880-887 (1993); Clarkson *et al.*, Nature 352:624-628 (1991).

El término "VEGF" o "VEGF-A" se usa para referirse al factor de crecimiento de células endoteliales vasculares humano de 165 aminoácidos y los factores de crecimiento de células endoteliales vasculares humanos de 121, 145, 189 y 206 aminoácidos relacionados, como se describe, por ejemplo, por Leung *et al.* Science, 246:1306 (1989), y Houck *et al.* Mol. Endocrin., 5:1806 (1991), conjuntamente con las formas alélicas y procesadas naturales de los mismos. VEGF-A es parte de una familia de genes que incluye VEGF-B, VEGF-C, VEGF-D, VEGF-E, VEGF-F y PlGF. VEGF-A se une principalmente a dos tirosina cinasas receptoras de alta afinidad, VEGFR-1 (Flt-1) y VEGFR-2 (Flk-1/KDR), siendo esta última el principal transmisor de las señales mitogénicas de las células endoteliales vasculares de VEGF-A. Adicionalmente, se ha identificado la neuropilina-1 como un receptor para las isoformas de VEGF-A que se unen a la heparina y puede desempeñar un papel en el desarrollo vascular. El término "VEGF" o "VEGF-A" se refiere también a VEGF de especies no humanas, tales como ratón, rata o primate. A veces, el VEGF de una especie específica se indica con términos tales como hVEGF para VEGF humano o mVEGF para VEGF murino. Típicamente, VEGF se refiere a VEGF humano. El término "VEGF" también se usa para referirse a formas truncadas o fragmentos del polipéptido que comprende los aminoácidos 8 a 109 o 1 a 109 del factor de crecimiento de células endoteliales vasculares humano de 165 aminoácidos. Se puede identificar la referencia a cualquiera de dichas formas de VEGF en la presente solicitud, por ejemplo, mediante "VEGF (8-109)", "VEGF (1-109)" o "VEGF 165". Las posiciones de aminoácidos para un VEGF natural "truncado" se numeran como se indica en la secuencia de VEGF natural. Por ejemplo, la posición del aminoácido 17 (metionina) en el VEGF natural truncado también es la posición 17 (metionina) en el VEGF natural. El VEGF natural truncado tiene afinidad de unión por los receptores KDR y Flt-1 en comparación con el VEGF natural.

Un "anticuerpo anti-VEGF" es un anticuerpo que se une a VEGF con suficiente afinidad y especificidad. El anticuerpo seleccionado normalmente tendrá una afinidad de unión por VEGF, por ejemplo, el anticuerpo se puede unir a hVEGF con un valor de Kd de entre 100 nM-1 pM. Las afinidades de los anticuerpos se pueden determinar mediante un ensayo basado en resonancia de plasmón de superficie (tal como el ensayo BIAcore como se describe en la publicación de solicitud PCT n.º WO2005/012359); un ensayo de inmunoadsorción enzimática (ELISA); y ensayos de competencia (por ejemplo, RIA), por ejemplo. En determinados modos de realización, el anticuerpo anti-VEGF de la invención se puede usar como un agente terapéutico para actuar e interferir en enfermedades o afecciones en las que está implicada la actividad de VEGF. Además, se puede someter el anticuerpo a otros ensayos de actividad biológica, por ejemplo, para evaluar su eficacia como agente terapéutico. Dichos ensayos son conocidos en la técnica y dependen del antígeno diana y del uso previsto del anticuerpo. Los ejemplos incluyen el ensayo de inhibición con HUVEC; ensayos de inhibición del crecimiento de células tumorales (como se describe en el documento WO 89/06692, por ejemplo); ensayos de citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos (ADCC) y

citotoxicidad mediada por el complemento (CDC) (patente de EE. UU. n.º 5.500.362); y ensayos de actividad agonista o hematopoyesis (véase el documento WO 95/27062). En general, un anticuerpo anti-VEGF no se unirá a otros homólogos de VEGF como VEGF-B o VEGF-C, ni a otros factores de crecimiento tales como PIGF, PDGF o bFGF.

5 Un "antagonista de VEGF" se refiere a una molécula que puede neutralizar, bloquear, inhibir, anular, reducir o interferir en las actividades de VEGF, incluyendo su unión a uno o más receptores de VEGF. Los antagonistas de VEGF incluyen anticuerpos anti-VEGF y fragmentos de unión a antígeno de los mismos, moléculas receptoras y derivados que se unen específicamente a VEGF, impidiendo de este modo su unión a uno o más receptores, anticuerpos antirreceptor de VEGF y antagonistas de receptor de VEGF tales como inhibidores de molécula
10 pequeña de las tirosina cinasas del VEGFR.

15 Una "proteína del receptor de VEGF quimérica" es una molécula del receptor de VEGF que tiene secuencias de aminoácidos derivadas de al menos dos proteínas diferentes, siendo al menos una de ellas una proteína del receptor de VEGF. En determinados modos de realización, la proteína del receptor de VEGF quimérica se puede unir a e inhibir la actividad biológica de VEGF.

Anticuerpos quiméricos y humanizados

20 En determinados modos de realización, un anticuerpo divulgado en el presente documento es un anticuerpo quimérico. Se describen determinados anticuerpos quiméricos, por ejemplo, en la patente de EE. UU. n.º 4.816.567; y Morrison *et al.*, Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 81:6851-6855 (1984)). En un ejemplo, un anticuerpo quimérico comprende una región variable no humana (por ejemplo, una región variable derivada de un ratón, rata, hámster, conejo o primate no humano, tal como un mono) y una región constante humana. En otro ejemplo, un anticuerpo
25 quimérico es un anticuerpo de "clase cambiada" en el que se ha cambiado la clase o subclase de la del anticuerpo original. Los anticuerpos quiméricos incluyen fragmentos de unión a antígeno de los mismos.

En determinados modos de realización, un anticuerpo quimérico es un anticuerpo humanizado. Típicamente, se humaniza un anticuerpo no humano para reducir la inmunogenicidad en los seres humanos, al tiempo que se retienen la especificidad y afinidad del anticuerpo no humano original. En general, un anticuerpo humanizado
30 comprende uno o más dominios variables en los que las HVR, por ejemplo, las CDR (o porciones de las mismas), derivan de un anticuerpo no humano y las FR (o porciones de las mismas) derivan de secuencias de anticuerpos humanos. Un anticuerpo humanizado también comprenderá opcionalmente al menos una porción de una región constante humana. En algunos modos de realización, se sustituyen algunos residuos de FR en un anticuerpo humanizado con los residuos correspondientes de un anticuerpo no humano (por ejemplo, el anticuerpo del que derivan los residuos de HVR), por ejemplo, para restablecer o mejorar la especificidad o afinidad del anticuerpo.
35

Los anticuerpos humanizados y los procedimientos de preparación de los mismos se revisan, por ejemplo, en Almagro y Fransson, Front. Biosci. 13:1619-1633 (2008), y se describen adicionalmente, por ejemplo, en Riechmann
40 *et al.*, Nature 332:323-329 (1988); Queen *et al.*, Proc. Nat'l Acad. Sci. USA 86:10029-10033 (1989); las patentes de EE. UU. n.º 5.821.337, 7.527.791, 6.982.321 y 7.087.409; Kashmiri *et al.*, Methods 36:25-34 (2005) (que describen el injerto en la SDR (a-CDR)); Padlan, Mol. Immunol. 28:489-498 (1991) (que describe el "rebarnizado"); Dall'Acqua *et al.*, Methods 36:43-60 (2005) (que describen la "reorganización de FR"); y Osbourn *et al.*, Methods 36:61-68 (2005) y Klimka *et al.*, Br. J. Cancer, 83:252-260 (2000) (que describen el enfoque de "selección guiada" para la reorganización de FR).
45

Las regiones estructurales humanas que se pueden usar para la humanización incluyen, pero no se limitan a: regiones estructurales seleccionadas usando el procedimiento de "mejor ajuste" (véase, por ejemplo, Sims *et al.*, J. Immunol., 151:2296 (1993)); regiones estructurales derivadas de la secuencia de consenso de anticuerpos humanos de un subgrupo particular de regiones variables de cadena ligera o pesada (véase, por ejemplo, Carter *et al.*, Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 89:4285 (1992); y Presta *et al.*, J. Immunol., 151:2623 (1993)); regiones estructurales maduras (mutadas somáticamente) humanas o regiones estructurales de la estirpe germinal humana (véase, por ejemplo, Almagro y Fransson, Front. Biosci. 13:1619-1633 (2008)); y regiones estructurales derivadas del cribado de colecciones de FR (véase, por ejemplo, Baca *et al.*, J. Biol. Chem. 272:10678-10684 (1997) y Rosok *et al.*, J. Biol. Chem. 271:22611-22618 (1996)).
50
55

Anticuerpos humanos

60 En determinados modos de realización, un anticuerpo divulgado en el presente documento es un anticuerpo humano. Se pueden producir anticuerpos humanos usando diversas técnicas conocidas en la técnica. Los anticuerpos humanos se describen, en general, en van Dijk y van de Winkel, Curr. Opin. Pharmacol. 5: 368-74 (2001) y Lonberg, Curr. Opin. Immunol. 20:450-459 (2008).

65 Se pueden preparar anticuerpos humanos administrando un inmunógeno a un animal transgénico que se ha modificado para producir anticuerpos humanos intactos o anticuerpos intactos con regiones variables humanas en respuesta a la exposición a antígeno. Dichos animales típicamente contienen todos o una parte de los locus de

inmunoglobulina humana, que remplazan a los locus de inmunoglobulina endógena, o que están presentes de forma extracromosómica o integrados aleatoriamente en los cromosomas del animal. En dichos ratones transgénicos, los locus de inmunoglobulina endógena, en general, se han inactivado. Para una revisión de los procedimientos para obtener anticuerpos humanos de animales transgénicos, véase Lonberg, *Nat. Biotech.* 23:1117-1125 (2005). Véanse también, por ejemplo, las patentes de EE. UU. n.º 6.075.181 y 6.150.584 que describen la tecnología XENOMOUSE™; la patente de EE. UU. n.º 5.770.429 que describe la tecnología HuMab®; la patente de EE. UU. n.º 7.041.870 que describe la tecnología KM Mouse® y la publicación de solicitud de patente de EE. UU. n.º US 2007/0061900, que describe la tecnología VelociMouse®. Las regiones variables humanas de anticuerpos inalterados generados por dichos animales se pueden modificar adicionalmente, por ejemplo, mediante combinación con una región constante humana diferente.

También se pueden preparar anticuerpos humanos mediante procedimientos basados en hibridoma. Se han descrito líneas de células de mieloma humano y de heteromioma humano-murino para la producción de anticuerpos monoclonales humanos. (Véase, por ejemplo, Kozbor *J. Immunol.*, 133:3001 (1984); Brodeur *et al.*, *Monoclonal Antibody Production Techniques and Applications*, pp. 51-63 (Marcel Dekker, Inc., Nueva York, 1987); y Boerner *et al.*, *J. Immunol.*, 147:86 (1991)). Los anticuerpos humanos generados por medio de tecnología de hibridoma de linfocitos B humanos también se describen en Li *et al.*, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 103:3557-3562 (2006). Los procedimientos adicionales incluyen los descritos, por ejemplo, en la patente de EE. UU. n.º 7.189.826 (que describe la producción de anticuerpos IgM humanos monoclonales a partir de líneas celulares de hibridomas) y Ni, Xiandai Mianyixue, 26 (4): 265-268 (2006) (que describe hibridomas humanos-humanos). La tecnología de hibridoma humano (tecnología de trioma) también se describe en Vollmers y Brandlein, *Histology and Histopathology*, 20(3):927-937 (2005) y Vollmers y Brandlein, *Methods and Findings in Experimental and Clinical Pharmacology*, 27(3):185-91 (2005).

También se pueden generar anticuerpos humanos aislando secuencias de dominio variable del clon Fv seleccionadas de colecciones de presentación en fagos derivadas de seres humanos. A continuación, se pueden combinar dichas secuencias de dominio variable con un dominio constante humano deseado. Las técnicas para seleccionar anticuerpos humanos a partir de colecciones de anticuerpos se describen a continuación.

Anticuerpos derivados de colecciones

Se pueden aislar anticuerpos cribando colecciones combinatorias para determinar los anticuerpos con la actividad o actividades deseadas. Por ejemplo, se conoce una variedad de procedimientos en la técnica para generar colecciones de presentación en fagos y cribar dichas colecciones para determinar anticuerpos que posean las características de unión deseadas. Dichos procedimientos se revisan, por ejemplo, en Hoogenboom *et al.*, en *Methods in Molecular Biology* 178:1-37 (O'Brien *et al.*, ed., Human Press, Totowa, NJ, 2001) y se describen adicionalmente, por ejemplo, en McCafferty *et al.*, *Nature* 348:552-554; Clackson *et al.*, *Nature* 352:624-628 (1991); Marks *et al.*, *J. Mol. Biol.* 222:581-597 (1992); Marks y Bradbury, en *Methods in Molecular Biology* 248:161-175 (Lo, ed., Human Press, Totowa, NJ, 2003); Sidhu *et al.*, *J. Mol. Biol.* 338(2):299-310 (2004); Lee *et al.*, *J. Mol. Biol.* 340(5):1073-1093 (2004); Fellouse, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 101(34):12467-12472 (2004); y Lee *et al.*, *J. Immunol. Methods* 284(1-2):119-132(2004).

En determinados procedimientos de presentación en fagos, los repertorios de los genes VH y VL se clonan por separado mediante reacción en cadena de la polimerasa (PCR) y se recombinan aleatoriamente en colecciones de fagos, que después se pueden cribar para determinar los fagos que se unen a los antígenos como se describe en Winter *et al.*, *Ann. Rev. Immunol.*, 12:433-455 (1994). Los fagos presentan típicamente fragmentos de anticuerpo, como fragmentos Fv monocatenarios (scFv) o bien como fragmentos Fab. Las colecciones de fuentes inmunizadas proporcionan anticuerpos de alta afinidad al inmunógeno sin el requisito de construir hibridomas. De forma alternativa, se puede clonar el repertorio sin exposición previa (por ejemplo, de un ser humano) para proporcionar una única fuente de anticuerpos para una amplia gama de antígenos propios y también no propios sin ninguna inmunización como se describe por Griffiths *et al.*, *EMBO J.*, 12: 725-734 (1993). Por último, también se pueden preparar de manera sintética colecciones sin exposición previa clonando segmentos génicos V no reordenados a partir de células madre y usando cebadores de PCR que contienen secuencias aleatorias para codificar las regiones CDR3 altamente variables y para conseguir el reordenamiento *in vitro*, como se describe por Hoogenboom y Winter, *J. Mol. Biol.*, 227: 381-388 (1992). Las publicaciones de patente que describen colecciones de fagos de anticuerpos humanos incluyen, por ejemplo: la patente de EE. UU. n.º 5.750.373 y las publicaciones de patente de EE. UU. n.º 2005/0079574, 2005/0119455, 2005/0266000, 2007/0117126, 2007/0160598, 2007/0237764, 2007/0292936 y 2009/0002360.

Los anticuerpos o fragmentos de anticuerpo aislados de colecciones de anticuerpos humanos se consideran anticuerpos humanos o fragmentos de anticuerpo humanos en el presente documento.

Anticuerpos anti-VEGF y antagonistas

El antígeno del VEGF que se va a usar para la producción de anticuerpos contra el VEGF puede ser, por ejemplo, la molécula VEGF₁₆₅, así como otras isoformas de VEGF o un fragmento de la misma que contenga el epítipo

deseado. En un modo de realización, el epítipo deseado es el que reconoce el bevacizumab, que se une al mismo epítipo que el anticuerpo monoclonal anti-VEGF A4.6.1 producido por el hibridoma ATCC HB 10709 (conocido como "epítipo A.4.6.1" definido en el presente documento). Otras formas de VEGF útiles para generar anticuerpos serán evidentes para los expertos en la técnica.

Se obtuvo VEGF humano cribando en primer lugar una colección de ADNc preparada a partir de células humanas, usando ADNc de VEGF bovino como una sonda de hibridación. Leung *et al.* (1989) *Science*, 246:1306. Un ADNc identificado de este modo codifica una proteína de 165 aminoácidos que tiene más de un 95 % de homología con VEGF bovino; esta proteína de 165 aminoácidos se denomina típicamente VEGF humano (hVEGF) o VEGF₁₆₅. La actividad mitogénica de VEGF humano se confirmó expresando el ADNc de VEGF humano en células huésped de mamífero. Los medios acondicionados por células transfectadas con el ADNc de VEGF humano promovieron la proliferación de células endoteliales capilares, mientras que las células de control no lo hicieron. Leung *et al.* (1989) *Science*, *supra*. Se emprendieron esfuerzos adicionales para clonar y expresar VEGF por medio de técnicas de ADN recombinante. (Véase, por ejemplo, Ferrara, *Laboratory Investigation* 72:615-618 (1995), y las referencias citadas en el mismo).

El VEGF se expresa en una variedad de tejidos como múltiples formas homodiméricas (121, 145, 165, 189 y 206 aminoácidos por monómero) resultantes de un empalme de ARN alternativo. VEGF₁₂₁ es un mitógeno soluble que no se une a la heparina; las formas más largas de VEGF se unen a la heparina con una afinidad progresivamente más alta. Las formas de unión a la heparina de VEGF se pueden escindir en el extremo carboxílico por plasmina para liberar una forma difusible de VEGF. La secuenciación de aminoácidos del péptido carboxiterminal identificado después de la escisión con plasmina es Arg¹¹⁰-Ala¹¹¹. La proteína "central" aminoterminal, VEGF (1-110) aislado como homodímero, se une a anticuerpos monoclonales neutralizantes (tales como los anticuerpos denominados 4.6.1 y 3.2E3.1.1) y formas solubles de los receptores de VEGF con afinidad similar en comparación con el homodímero de VEGF₁₆₅ inalterado.

También se han identificado recientemente diversas moléculas relacionadas estructuralmente con el VEGF, incluyendo el factor de crecimiento placentario (PIGF), VEGF-B, VEGF-C, VEGF-D y VEGF-E. Ferrara y Davis-Smyth (1987) *Endocr. Rev.*, *supra*; Ogawa *et al.* *J. Biological Chem.* 273:31273-31281 (1998); Meyer *et al.* *EMBO J.*, 18:363-374 (1999). Se ha identificado una tirosina cinasa receptora, Flt-4 (VEGFR-3), como el receptor para VEGF-C y VEGF-D. Joukov *et al.* *EMBO J.* 15:1751 (1996); Lee *et al.* *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 93:1988-1992 (1996); Achen *et al.* (1998) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 95:548-553. Se ha demostrado que VEGF-C está implicado en la regulación de la angiogénesis linfática. Jeltsch *et al.* *Science* 276:1423-1425 (1997).

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

Los anticuerpos anti-VEGF que son útiles en los procedimientos de la divulgación incluyen cualquier anticuerpo, o fragmento de unión a antígeno del mismo, que se une con suficiente afinidad y especificidad a VEGF y puede reducir o inhibir la actividad biológica de VEGF. En general, un anticuerpo anti-VEGF no se unirá a otros homólogos de VEGF como VEGF-B o VEGF-C, ni a otros factores de crecimiento tales como PIGF, PDGF o bFGF.

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

El bevacizumab (AVASTIN®) fue el primer tratamiento antiangiogénico aprobado por la FDA y está aprobado para el tratamiento del cáncer colorrectal metastásico (tratamiento de primera y segunda línea en combinación con quimioterapia intravenosa basada en 5-FU), cáncer de pulmón no microcítico (CPNM) avanzado de células no escamosas (tratamiento de primera línea de CPNM no resecable, localmente avanzado, recidivado o metastásico en combinación con carboplatino y paclitaxel) y cáncer de mama metastásico HER2 negativo (cáncer de mama metastásico HER2 negativo no tratado previamente en combinación con paclitaxel).

El bevacizumab y otros anticuerpos anti-VEGF humanizados se describen adicionalmente en la patente de EE. UU. n.º 6.884.879 expedida el 26 de febrero de 2005. Los anticuerpos adicionales incluyen los anticuerpos de las series G6 o B20 (por ejemplo, G6-31, B20-4.1), como se describe en la publicación PCT n.º WO2005/012359, la publicación PCT n.º WO2005/044853 y la solicitud de patente de EE. UU. 60/991.302, el contenido de estas solicitudes de patente se incorpora expresamente en el presente documento por referencia. Para anticuerpos

adicionales véanse las patentes de EE. UU. n.º 7.060.269, 6.582.959, 6.703.020; 6,054,297; el documento WO98/45332; el documento WO 96/30046; el documento WO94/10202; el documento EP 0666868B1; las publicaciones de solicitud de patente de EE. UU. n.º 2006009360, 20050186208, 20030206899, 20030190317, 20030203409 y 20050112126; y Popkov *et al.*, Journal of Immunological Methods 288:149-164 (2004). Otros anticuerpos incluyen aquellos que se unen a un epítipo funcional en el VEGF humano que comprende los residuos F17, M18, D19, Y21, Y25, Q89, I191, K101, E103 y C104 o, de forma alternativa, que comprenden los residuos F17, Y21, Q22, Y25, D63, I83 y Q89.

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

DIQMTQSPSS LSASVGDRVITCSASQDIS NYLNWYQQKPKAPKVLIIYF
TSSLHSGVPS RFGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQYSTVPWTFGQGTKVEIKR. (SEQ ID NO:1)

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

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGYTFTNYGMNWVRQA
PGKGLEWVGVINITYTGEPTYAADFKRRFTFLDTSKSTAYLQMNSLRAED
TAVYYCAKYPHYGSSHWYFDVWGQGLVTVSS (SEQ ID NO:2)

Un "anticuerpo de la serie G6" es un anticuerpo anti-VEGF que se deriva de una secuencia de un anticuerpo G6 o un anticuerpo derivado de G6 de acuerdo con una cualquiera de las FIGS. 7, 24-26 y 34-35 de la publicación PCT n.º WO2005/012359, cuya divulgación completa se incorpora expresamente en el presente documento por referencia. Véase también la publicación PCT n.º WO2005/044853, cuya descripción completa se incorpora expresamente en el presente documento por referencia. En un modo de realización, el anticuerpo de la serie G6 se une a un epítipo funcional en el VEGF humano que comprende los residuos F17, Y21, Q22, Y25, D63, I83 y Q89.

Un "anticuerpo de la serie B20" es un anticuerpo anti-VEGF que se deriva de una secuencia del anticuerpo B20 o un anticuerpo derivado de B20 de acuerdo con una cualquiera de las FIGS. 27-29 de la Publicación PCT n.º WO2005/012359, cuya divulgación completa se incorpora expresamente en el presente documento por referencia. Véase también la publicación PCT n.º WO2005/044853, y la solicitud de patente de EE. UU. 60/991.302, el contenido de estas solicitudes de patente se incorpora expresamente en el presente documento por referencia. En una realización, el anticuerpo de la serie B20 se une a un epítipo funcional en el VEGF humano que comprende los residuos F17, M18, D19, Y21, Y25, Q89, I91, K101, E103 y C104.

Un "epítipo funcional" se refiere a los residuos de aminoácidos de un antígeno que contribuyen enérgicamente a la unión de un anticuerpo. La mutación de cualquiera de los residuos del antígeno que contribuyen enérgicamente (por ejemplo, la mutación del VEGF natural por la alanina o mutación homóloga) interrumpirá la unión del anticuerpo de modo que la proporción de afinidad relativa (CI50 de VEGF mutante/CI50 de VEGF natural) del anticuerpo será mayor de 5 (véase el ejemplo 2 del documento WO2005/012359). En un modo de realización, la proporción de afinidad relativa se determina mediante ELISA de presentación en fagos de unión a la solución. En resumen, se recubren inmunoplasmas Maxisorp de 96 pocillos (NUNC) durante la noche a 4 grados C. con una forma Fab del anticuerpo que se va a someter a prueba a una concentración de 2 ug/ml en PBS, y se bloquea con PBS, BSA al 0,5 % y Tween20 al 0,05 % (PBT) durante 2 h a temperatura ambiente. En primer lugar, se incuban en PBT diluciones en serie de mutantes en el punto de alanina de hVEGF en la presentación en fagos (residuos 8-109 de la forma) o hVEGF natural (8-109) en las placas recubiertas con Fab durante 15 min a temperatura ambiente, y se lavan las placas con PBS, Tween20 al 0,05 % (PBST). El fago unido se detecta con un conjugado de anticuerpo monoclonal anti-M13 y peroxidasa de rábano picante (Amersham Pharmacia) diluido 1:5000 en PBT, desarrollado con sustrato 3,3',5,5'-tetrametilbenzidina (TMB, Kirkegaard & Perry Labs, Gaithersburg, Md.) durante aproximadamente 5 min, se inactiva con H3PO4 1,0 M y se lee espectrofotométricamente a 450 nm. La proporción de los valores de CI50 (CI50, ala/CI50, wt) representa el número de veces de reducción en la afinidad de unión (la afinidad de unión relativa).

Moléculas receptoras de VEGF

Los dos receptores de VEGF mejor caracterizados son VEGFR1 (también conocido como Flt-1) y VEGFR2 (también conocido como KDR y FLK-1 para el homólogo murino). La especificidad de cada receptor para cada miembro de la familia de VEGF varía, pero VEGF-A se une a Flt-1 y KDR. Tanto Flt-1 como KDR pertenecen a la familia de las tirosina cinasas receptoras (RTK). Las RTK comprenden una gran familia de receptores transmembranarios con diversas actividades biológicas. Se han identificado al menos diecinueve (19) subfamilias de RTK distintas. La familia de las tirosina cinasas receptoras (RTK) incluye receptores que son cruciales para el crecimiento y diferenciación de una variedad de tipos celulares (Yarden y Ullrich (1988) Ann. Rev. Biochem. 57:433-478; Ullrich y Schlessinger (1990) Cell 61:243-254). La función intrínseca de las RTK se activa tras la unión al ligando, lo que da como resultado la fosforilación del receptor y sustratos celulares múltiples, y posteriormente una variedad de respuestas celulares (Ullrich y Schlessinger (1990) Cell 61:203-212). Por tanto, la transducción de señales mediada

por las tirosina cinasas receptoras se inicia por la interacción extracelular con un factor de crecimiento específico (ligando), seguido típicamente de la dimerización del receptor, la estimulación de la actividad de la proteína tirosina cinasa intrínseca y la transfosforilación del receptor. De este modo se crean sitios de unión para las moléculas de transducción de señales intracelulares y dan lugar a la formación de complejos con un espectro de moléculas de señalización citoplásmica que facilitan la respuesta celular apropiada (por ejemplo, división celular, diferenciación, efectos metabólicos, cambios en el microambiente extracelular); véase Schlessinger y Ullrich (1992) *Neuron* 9:1-20. Estructuralmente, tanto Flt-1 como KDR tienen siete dominios similares a inmunoglobulinas en el dominio extracelular, una sola región transmembranaria y una secuencia de consenso de tirosina cinasa que está interrumpida por un dominio de inserto de cinasa. Matthews *et al.* (1991) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 88:9026-9030; Terman *et al.* (1991) *Oncogene* 6:1677-1683. El dominio extracelular está implicado en la unión de VEGF y el dominio intracelular está implicado en la transducción de señales.

Se pueden usar moléculas receptoras de VEGF, o fragmentos de las mismas, que se unen específicamente a VEGF para unir y secuestrar la proteína VEGF, evitando de este modo la señalización. En determinados modos de realización, la molécula receptora de VEGF, o su fragmento de unión a VEGF, es una forma soluble, tal como sFlt-1. Una forma soluble del receptor ejerce un efecto inhibitorio sobre la actividad biológica de la proteína VEGF al unirse a VEGF, evitando de este modo que se una a sus receptores naturales presentes en la superficie de las células diana. También se incluyen las proteínas de fusión de los receptores de VEGF, cuyos ejemplos se describen a continuación.

Una proteína receptora de VEGF quimérica es una molécula receptora que tiene secuencias de aminoácidos derivadas de al menos dos proteínas diferentes, al menos una de las cuales es una proteína receptora de VEGF (por ejemplo, el receptor flt-1 o KDR), que se puede unir a e inhibir la actividad biológica del VEGF. En determinados modos de realización, las proteínas receptoras de VEGF quiméricas consisten en secuencias de aminoácidos derivadas de solo dos moléculas receptoras de VEGF diferentes; sin embargo, las secuencias de aminoácidos que comprenden uno, dos, tres, cuatro, cinco, seis o los siete dominios similares a Ig de la región de unión a ligando extracelular del receptor flt-1 y/o KDR se pueden unir a secuencias de aminoácidos de otras proteínas no relacionadas, por ejemplo, secuencias de inmunoglobulina. Otras secuencias de aminoácidos en las que se combinan dominios similares a Ig serán fácilmente evidentes para los expertos en la técnica. Los ejemplos de proteínas quiméricas receptoras de VEGF incluyen, por ejemplo, Flt-1/Fc soluble, KDR/Fc, o FLt-1/KDR/Fc (también conocido como VEGF Trap). (Véase, por ejemplo, la publicación de solicitud PCT n.º WO97/44453).

Una proteína receptora de VEGF soluble o proteínas receptoras de VEGF quiméricas incluyen proteínas receptoras de VEGF que no están fijadas a la superficie de las células por medio de un dominio transmembranario. Como tales, las formas solubles del receptor de VEGF, incluidas las proteínas receptoras quiméricas, aunque e pueden unir al VEG e inactivarlo, no comprenden un dominio transmembranario y, por tanto, en general no se asocian con la membrana celular de las células en las que se expresa la molécula.

Usos y composiciones terapéuticas

La invención engloba el tratamiento antiangiogénico, una novedosa estrategia de tratamiento del cáncer que pretende inhibir el desarrollo de vasos sanguíneos del tumor necesarios para proporcionar nutrientes para apoyar el crecimiento tumoral. Debido a que la angiogénesis está implicada tanto en el crecimiento del tumor primario como en la metástasis, el tratamiento antiangiogénico proporcionado por la invención puede inhibir el crecimiento neoplásico del tumor en el sitio primario, así como evitar la metástasis de los tumores en los sitios secundarios, permitiendo por lo tanto el ataque de Los tumores por otros tratamientos.

Específicamente, se proporcionan en el presente documento medios, como se definen en las reivindicaciones, para tratar a un sujeto diagnosticado de cáncer de ovario resistente al platino, que comprenden administrar al sujeto una pauta de tratamiento que combina una cantidad eficaz de paclitaxel y bevacizumab. Además, el sujeto no es resistente al tratamiento previo del cáncer de ovario y solo había tenido dos o menos tratamientos antineoplásicos previos. La pauta de tratamiento que combina la quimioterapia y la administración del anticuerpo anti-VEGF prolonga la supervivencia sin progresión (SSP) del sujeto.

Politerapias

Como se define en las reivindicaciones, la invención presenta el uso de una combinación de un anticuerpo anti-VEGF con uno o más tratamientos antineoplásicos adicionales, incluyendo paclitaxel. Los ejemplos de tratamientos antineoplásicos incluyen, sin limitación, cirugía, radioterapia, tratamiento biológico, inmunoterapia, quimioterapia o una combinación de estos tratamientos. Además, se pueden usar agentes citotóxicos, agentes antiangiogénicos y antiproliferativos en combinación con el anticuerpo anti-VEGF.

Sujeto a los requisitos de la invención como se define en las reivindicaciones, se puede usar una variedad de agentes quimioterápicos en la politerapia de la invención. Una lista ejemplar y no limitativa de agentes quimioterápicos contemplada se proporciona en el presente documento bajo "Definición", o se describe en el presente documento.

En un ejemplo, la politerapia contemplada anteriormente implica la administración, que incluye la administración simultánea, usando formulaciones separadas o una sola formulación farmacéutica, y la administración sucesiva en cualquier orden, en la que preferentemente hay un período de tiempo en el que ambos (o todos) los agentes activos ejercen sus actividades biológicas de modo simultáneo. La preparación y las pautas de dosificación de dichos agentes quimioterápicos se podrán usar de acuerdo con las instrucciones del fabricante o como los médicos expertos determinen empíricamente. La preparación y las pautas de dosificación para la quimioterapia se describen también en Chemotherapy Service Ed., M.C. Perry, Williams & Wilkins, Baltimore, MD (1992). El agente quimioterápico puede preceder o seguir a la administración del anticuerpo anti-VEGF o se puede administrar simultáneamente con el mismo.

En algunos otros aspectos de la invención, otros agentes terapéuticos útiles para la politerapia del tumor con el anticuerpo de la invención incluyen antagonistas de otros factores que están implicados en el crecimiento del tumor, tales como EGFR, ErbB3, ErbB4 o TNF. A veces, puede ser beneficioso administrar también una o más citocinas al sujeto. En un modo de realización, el anticuerpo contra el VEGF se coadministra con un agente inhibidor del crecimiento. Por ejemplo, el agente inhibidor del crecimiento se puede administrar en primer lugar, seguido del anticuerpo contra el VEGF. Sin embargo, también se contempla la administración simultánea o la administración del anticuerpo contra el VEGF en primer lugar. Las dosis adecuadas para el agente inhibidor del crecimiento son las usadas actualmente y se pueden reducir debido a la acción combinada (sinergia) del agente inhibidor del crecimiento y el anticuerpo anti-VEGF.

La formulación en el presente documento también puede contener más de un compuesto activo según sea necesario para la indicación particular que se está tratando, preferentemente aquellos con actividades complementarias que no afecten de forma adversa al otro. Por ejemplo, puede ser deseable proporcionar además anticuerpos que se unan a EGFR, VEGF (por ejemplo, un anticuerpo que se une a un epítipo diferente o el mismo epítipo en VEGF), VEGFR o ErbB2 (por ejemplo, Herceptin®) en la formulación. De forma alternativa, o además, la composición puede comprender un agente quimioterápico o un agente citotóxico. Dichas moléculas están presentes de forma adecuada en combinación en cantidades que son eficaces para el propósito previsto.

En determinados aspectos de la invención, otros agentes terapéuticos útiles para la politerapia del cáncer con el anticuerpo de la invención incluyen otros agentes antiangiogénicos. Se han identificado muchos agentes antiangiogénicos y son conocidos en la técnica, incluyendo los enumerados por Carmeliet y Jain (2000). En un modo de realización, el anticuerpo anti-VEGF de la invención se usa en combinación con otro antagonista de VEGF o un antagonista del receptor de VEGF, tales como variantes de VEGF, fragmentos de receptor de VEGF solubles, aptámeros que pueden bloquear VEGF o VEGFR, anticuerpos anti-VEGFR neutralizantes, inhibidores de peso molecular bajo de tirosina cinasas VEGFR y cualquier combinación de los mismos. De forma alternativa, o además, se pueden coadministrar al sujeto dos o más anticuerpos anti-VEGF.

Para la prevención o tratamiento de la enfermedad, la dosificación apropiada de un antagonista específico de VEGF dependerá del tipo de enfermedad que se va a tratar, como se define anteriormente, la gravedad y la evolución de la enfermedad, si el antagonista específico de VEGF se administra para propósitos preventivos o terapéuticos, el tratamiento previo, la anamnesis del sujeto y la respuesta al antagonista específico de VEGF, y la discreción del médico especialista. El antagonista específico de VEGF se administra adecuadamente al sujeto de una vez o durante una serie de tratamientos. En un tratamiento de politerapia, el antagonista específico de VEGF y el uno o más agentes terapéuticos antineoplásicos de la invención se administran en una cantidad terapéuticamente eficaz o sinérgica. Como se usa en el presente documento, una cantidad terapéuticamente eficaz es tal que la coadministración de un antagonista específico de VEGF y uno o más agentes terapéuticos, o la administración de una composición de la invención, da como resultado la reducción o inhibición del cáncer como se describe anteriormente. Una cantidad terapéuticamente sinérgica es la cantidad de un antagonista específico de VEGF y uno o más de otros agentes terapéuticos necesarios para reducir o eliminar de manera sinérgica o significativamente las afecciones o síntomas asociados con una enfermedad en particular.

El antagonista específico de VEGF y el uno o más de otros agentes terapéuticos se pueden administrar simultánea o secuencialmente en una cantidad y durante un tiempo suficiente para reducir o eliminar la aparición o recidiva de un tumor, un tumor inactivo o una micrometástasis. El antagonista específico de VEGF y el uno o más de otros agentes terapéuticos se pueden administrar como tratamiento de mantenimiento para prevenir o reducir la probabilidad de recidiva del tumor.

Como entenderán los expertos en la técnica, las dosis apropiadas de agentes quimioterápicos u otros agentes antineoplásicos serán, en general, aproximadamente las ya empleadas en tratamientos clínicos, por ejemplo, cuando los quimioterápicos se administran solos o en combinación con otros quimioterápicos. Probablemente se produzca una variación en la dosificación dependiendo de la afección que se está tratando. El médico que administre el tratamiento podrá determinar la dosis adecuada para el sujeto individual.

Además de las pautas terapéuticas anteriores, se puede someter al sujeto a radioterapia.

En determinados modos de realización de la invención, el anticuerpo contra el VEGF administrado es un anticuerpo no marcado inalterado. Sin embargo, el anticuerpo contra el VEGF se puede conjugar con un agente citotóxico. En determinados modos de realización, de cualquiera de los procedimientos y usos, el anticuerpo conjugado y/o el antígeno al que está unido está/están internalizados por la célula, dando como resultado una eficacia terapéutica mayor del conjugado en la destrucción de las células cancerosas, a las que se une. En un modo de realización preferente, el agente citotóxico se dirige contra o interfiere en el ácido nucleico de la célula cancerosa. Los ejemplos de estos agentes citotóxicos incluyen los maitanosinoides, las calicheamicinas, las ribonucleasas y las endonucleasas de ADN.

La divulgación también presenta un procedimiento para instruir a un sujeto humano con cáncer de ovario resistente al platino o un profesional sanitario proporcionando instrucciones para recibir tratamiento con un anticuerpo anti-VEGF en combinación con un agente quimioterápico y uno o más de otros agentes terapéuticos para aumentar el tiempo para la supervivencia sin progresión, para disminuir el riesgo de recidiva del cáncer del sujeto o para aumentar la probabilidad de supervivencia del sujeto. En algunos modos de realización, el procedimiento comprende además proporcionar instrucciones para recibir tratamiento con al menos un agente quimioterápico. El tratamiento con el anticuerpo anti-VEGF puede ser simultáneo o secuencial al tratamiento con el agente quimioterápico. En determinados modos de realización, el sujeto se trata según las instrucciones del procedimiento de instrucción. El tratamiento del cáncer de ovario resistente al platino mediante la administración de un anticuerpo anti-VEGF con o sin quimioterapia se puede continuar hasta la recidiva del cáncer o la muerte.

La divulgación proporciona además un procedimiento de promoción, que comprende promocionar la administración de un anticuerpo anti-VEGF y uno o más de otros agentes terapéuticos para el tratamiento del cáncer de ovario resistente al platino en un sujeto humano. En algunos modos de realización, el procedimiento comprende además promover la administración de al menos un agente quimioterápico. La administración del anticuerpo anti-VEGF puede ser simultánea o secuencial a la administración del agente quimioterápico. La promoción se puede realizar por cualquier medio disponible. En algunos modos de realización, la promoción es mediante un prospecto de envase que acompaña a una formulación comercial del anticuerpo anti-VEGF. La promoción también puede ser mediante un prospecto de envase que acompaña a una formulación comercial del agente quimioterápico. La promoción puede ser por comunicación verbal o escrita a un médico o profesional sanitario. En algunos modos de realización, la promoción se realiza mediante un prospecto de envase donde el prospecto de envase proporciona instrucciones para recibir tratamiento contra el cáncer de ovario resistente al platino con un anticuerpo anti-VEGF en combinación con uno o más de otros agentes terapéuticos. En otro modo de realización, el prospecto de envase incluye algunos o todos los resultados del ejemplo 1. En algunos modos de realización, a la promoción le sigue el tratamiento del sujeto con el anticuerpo anti-VEGF con el agente quimioterápico.

La divulgación proporciona un procedimiento comercial, que comprende comercializar un anticuerpo anti-VEGF en combinación con uno o más de otros agentes terapéuticos para el tratamiento del cáncer de ovario resistente al platino en un sujeto humano a fin de aumentar el tiempo del sujeto para la supervivencia sin progresión, disminuir la probabilidad de recidiva del cáncer del sujeto o aumentar la probabilidad de supervivencia del sujeto. En algunos modos de realización, el procedimiento comprende además comercializar un agente quimioterápico para su uso en combinación con el anticuerpo anti-VEGF. En algunos modos de realización, a la comercialización le sigue el tratamiento del sujeto con el anticuerpo anti-VEGF con el agente quimioterápico.

También se describe un procedimiento comercial, que comprende comercializar un agente quimioterápico en combinación con un anticuerpo anti-VEGF para el tratamiento del cáncer de ovario, en particular los cánceres de ovario resistentes a derivado de platino, en un sujeto humano a fin de aumentar el tiempo del sujeto para la supervivencia sin progresión, disminuir la probabilidad de recidiva del cáncer del sujeto o aumentar la probabilidad de supervivencia del sujeto. En algunos modos de realización, a la comercialización le sigue el tratamiento del sujeto con la combinación del agente quimioterápico y el anticuerpo anti-VEGF.

Dosis y duración

La invención se formulará, dosificará y administrará de una forma consecuente con las prácticas médicas correctas. Los factores a considerar en este contexto incluyen el trastorno particular que esté tratando, el sujeto particular que esté tratando, la afección clínica del sujeto individual, la causa del trastorno, el sitio de suministro del agente, el procedimiento de administración, la programación de la administración y otros factores conocidos por los médicos. La "cantidad terapéuticamente eficaz" de la invención que se va a administrar se regirá por dichas consideraciones, y es la cantidad mínima necesaria para prevenir, mejorar, tratar o estabilizar el cáncer; para aumentar el tiempo hasta la progresión (duración de la supervivencia sin progresión) o para tratar o evitar la aparición o recidiva de un tumor, un tumor inactivo o una micrometástasis. El antagonista específico del VEGF no necesita formularse, pero opcionalmente se formula, con uno o más agentes usados actualmente para evitar o tratar el cáncer o un riesgo de desarrollar un cáncer. La cantidad eficaz de dichos otros agentes depende de la cantidad de antagonista específico del VEGF presente en la formulación, del tipo de trastorno o tratamiento y de otros factores analizados anteriormente. Estos se usan, en general, en las mismas dosificaciones y con las mismas vías de administración que las usadas anteriormente en el presente documento o aproximadamente de un 1 a un 99 % de las dosificaciones empleadas hasta ahora.

Dependiendo del tipo y gravedad de la enfermedad, de aproximadamente 1 ug/kg a 100 mg/kg (por ejemplo, 0,1-20 mg/kg) de anticuerpo anti-VEGF es una dosis candidata inicial para su administración al sujeto, ya sea, por ejemplo, mediante una o más administraciones separadas o mediante infusión continua. En un modo de realización, las dosis deseables incluyen, por ejemplo, 6 mg/kg, 8 mg/kg, 10 mg/kg y 15 mg/kg. Para administraciones o ciclos repetidos durante varios días o más, dependiendo del trastorno, el tratamiento se mantiene hasta que el cáncer se trata, según lo medido por los procedimientos descritos anteriormente o conocidos en la técnica. Sin embargo, pueden ser útiles otras pautas posológicas. En un ejemplo, el anticuerpo anti-VEGF se administra una vez a la semana, cada dos semanas o cada tres semanas, en un intervalo de dosis de aproximadamente 6 mg/kg hasta aproximadamente 15 mg/kg, incluyendo, pero no limitados a, 6 mg/kg, 8 mg/kg, 10 mg/kg o 15 mg/kg. La evolución del tratamiento se sigue fácilmente por técnicas y ensayos convencionales. En otros modos de realización, dicha pauta posológica se usa en combinación con un tratamiento de quimioterapia en cánceres de ovario resistentes a derivado de platino. En el ejemplo 1 a continuación se proporciona información adicional sobre las dosis adecuadas.

La duración del tratamiento continuará durante el tiempo que esté indicado médicamente o hasta que se logre el efecto terapéutico deseado (por ejemplo, los descritos en el presente documento). En determinados modos de realización, el tratamiento reivindicado continúa durante 1 mes, 2 meses, 4 meses, 6 meses, 8 meses, 10 meses, 1 año, 2 años, 3 años, 4 años, 5 años, o por un período de años hasta toda la vida del sujeto.

Los antagonistas específicos del VEGF de la invención se administran a un sujeto, por ejemplo, un sujeto humano, de acuerdo con procedimientos conocidos, tales como administración intravenosa como un bolo o por infusión continua durante un período de tiempo, por vía intramuscular, intraperitoneal, intrapiramideal, subcutánea, intraarticular, intrasinovial, intratecal, oral, tópica o inhalatoria. La administración local es deseada en particular si se asocian efectos secundarios o toxicidad importantes al antagonismo de VEGF. También se puede usar una estrategia *ex vivo* para aplicaciones terapéuticas. Las estrategias *ex vivo* implican transfectar o transducir células obtenidas del sujeto con un polinucleótido que codifica un antagonista del VEGF. Las células transfectadas o transducidas se devuelven luego al sujeto. Las células pueden ser cualquiera de una amplia gama de tipos incluyendo, sin limitación, células hematopoyéticas (por ejemplo, células de la médula ósea, macrófagos, monocitos, células dendríticas, linfocitos T o linfocitos B), fibroblastos, células epiteliales, células endoteliales, queratinocitos o células musculares.

Por ejemplo, si el antagonista específico del VEGF es un anticuerpo, el anticuerpo se administra por cualquier medio adecuado, incluyendo parenteral, subcutánea, intraperitoneal, intrapulmonar e intranasal y, si se desea para el tratamiento inmunosupresor local, administración intralesional. Las infusiones parenterales incluyen administración intramuscular, intravenosa, intraarterial, intraperitoneal o subcutánea. Además, el anticuerpo se administra adecuadamente mediante infusión pulsada, en particular con dosis decrecientes del anticuerpo. Preferentemente, la dosificación se administra mediante inyecciones, lo más preferentemente inyecciones intravenosas o subcutáneas, dependiendo en parte de si la administración es breve o crónica.

En otro ejemplo, el anticuerpo contra el VEGF se administra localmente, por ejemplo, mediante inyecciones directas, cuando el trastorno o la localización del tumor lo permite, y las inyecciones se pueden repetir periódicamente. El anticuerpo contra el VEGF también se puede suministrar de forma sistémica al sujeto o directamente a las células tumorales, por ejemplo, a un tumor o un lecho tumoral después de la extirpación quirúrgica del tumor, para evitar o reducir la recidiva local o metástasis, por ejemplo, de un tumor inactivo o micrometástasis.

Formulaciones farmacéuticas

Las formulaciones terapéuticas de los anticuerpos descritos en el presente documento, usados de acuerdo con la presente invención se preparan para su conservación mezclando un anticuerpo que tenga el grado deseado de pureza con vehículos, excipientes o estabilizantes farmacéuticamente aceptables opcionales (Remington's Pharmaceutical Sciences, 16.^a edición, Osol, A., Ed. (1980), en forma de formulaciones liofilizadas o de soluciones acuosas. Los vehículos, excipientes o estabilizantes aceptables no son tóxicos para los receptores a las dosificaciones y concentraciones empleadas e incluyen tampones, tales como fosfato, citrato y otros ácidos orgánicos; antioxidantes, incluyendo ácido ascórbico y metionina; conservantes (tales como cloruro de octadecildimetilbencilamonio; cloruro de hexametonio; cloruro de benzalconio, cloruro de bencetonio; fenol, alcohol butílico o bencilico; alquilparabenos, tales como metil- o propilparabeno; catecol; resorcinol; ciclohexanol; 3-pentanol; y m-cresol); polipéptidos de bajo peso molecular (menos de aproximadamente 10 residuos); proteínas, tales como seroalbúmina, gelatina o inmunoglobulinas; polímeros hidrófilos, tales como polivinilpirrolidona; aminoácidos, tales como glicina, glutamina, asparagina, histidina, arginina o lisina; monosacáridos, disacáridos y otros carbohidratos, incluyendo glucosa, manosa o dextrinas; agentes quelantes, tales como EDTA; glúcidos, tales como sacarosa, manitol, trehalosa o sorbitol; contraiones formadores de sales, tales como sodio; complejos de metal (por ejemplo, complejos Zn-proteína) y/o tensioactivos no iónicos, tales como TWEEN™, PLURONICS™ o polietilenglicol (PEG). Las formulaciones de anticuerpos anti-VEGF liofilizados se describen en el documento WO 97/04801, que se incorpora expresamente en el presente documento por referencia.

Opcionalmente, pero preferentemente, la formulación contiene una sal farmacéuticamente aceptable, típicamente,

por ejemplo, cloruro de sodio, y preferentemente a aproximadamente concentraciones fisiológicas. Opcionalmente, las formulaciones de la invención pueden contener un conservante farmacéuticamente aceptable. En algunos modos de realización, la concentración de conservante varía de un 0,1 a un 2,0 %, típicamente v/v. Los conservantes adecuados incluyen los conocidos en las técnicas farmacéuticas. El alcohol bencílico, el fenol, el m-cresol, el metilparabeno y el propilparabeno son ejemplos de conservantes. Opcionalmente, las formulaciones de la invención pueden incluir un tensioactivo farmacéuticamente aceptable en una concentración de un 0,005 a un 0,02 %.

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

La formulación en el presente documento también puede contener más de un compuesto activo según sea necesario para la indicación particular que se está tratando, preferentemente aquellos con actividades complementarias que no afecten de forma adversa al otro. Por ejemplo, puede ser deseable proporcionar además anticuerpos que se unan al VEGF (por ejemplo, un anticuerpo que se une a un epítipo diferente en VEGF), VEGFR en la única formulación. De forma alternativa, o además, la composición puede comprender un agente citotóxico, citocina, agente inhibidor del crecimiento y/o antagonista del VEGFR. Dichas moléculas están presentes de forma adecuada en combinación en cantidades que son eficaces para el propósito previsto.

Los ingredientes activos también se pueden atrapar en microcápsulas preparadas, por ejemplo, por técnicas de coacervación o por polimerización interfacial, por ejemplo, hidroximetilcelulosa o microcápsulas de gelatina y microcápsulas de poli(metilmecrilato), respectivamente, en sistemas de administración de fármacos coloidales (por ejemplo, liposomas, microesferas de albúmina, microemulsiones, nanopartículas y nanocápsulas) o en macroemulsiones. Dichas técnicas se divulgan en Remington's Pharmaceutical Sciences 16.^a edición, Osol, A. Ed. (1980).

Se pueden preparar preparaciones de liberación mantenida. Los ejemplos adecuados de preparaciones de liberación mantenida incluyen matrices semipermeables de polímeros hidrófobos sólidos que contienen el anticuerpo, en las que dichas matrices se encuentran en forma de artículos conformados, por ejemplo, películas o microcápsula. Los ejemplos de matrices de liberación mantenida incluyen poliésteres, hidrogeles (por ejemplo, poli(2-hidroxietilmetacrilato) o poli(alcohol vinílico)), polilactidas (patente de EE. UU. n.º 3.773.919), copolímeros de ácido L-glutámico y γ -etil-L-glutamato, copolímeros de etileno-acetato de vinilo no degradables, copolímeros de ácido láctico-ácido glicólico degradables tales como LUPRON DEPOT™ (microesferas inyectables compuestas de copolímero de ácido láctico-ácido glicólico y acetato de leuprolida) y ácido poli-D-(-)-3-hidroxi-butírico. Si bien polímeros tales como etileno-acetato de vinilo y ácido láctico-ácido glicólico permiten la liberación de moléculas durante más de 100 días, determinados hidrogeles liberan proteínas durante períodos de tiempo más cortos. Cuando los anticuerpos encapsulados permanecen en el cuerpo durante un largo tiempo, se pueden desnaturalizar o agregar como resultado de la exposición a la humedad a 37 grados C., dando como resultado una pérdida de actividad biológica y posibles cambios en la inmunogenicidad. Se pueden diseñar estrategias racionales para la estabilización dependiendo del mecanismo implicado. Por ejemplo, si se descubre que el mecanismo de agregación es la formación de enlaces S-S intermoleculares a través de intercambio tio-disulfuro, la estabilización se puede lograr modificando los residuos sulfhidrilo, liofilizando a partir de soluciones ácidas, controlando el contenido de humedad, usando aditivos apropiados y desarrollando composiciones de matriz polimérica específicas.

Las formulaciones que se van a usar para su administración *in vivo* pueden ser estériles. Esto se consigue fácilmente por filtración a través de membranas de filtración estériles.

Eficacia del tratamiento

La principal ventaja de cualquiera de los procedimientos, usos y composiciones proporcionadas en este documento es la capacidad de producir marcados efectos antineoplásicos en un sujeto humano sin causar toxicidades o efectos adversos significativos, de modo que el sujeto se beneficie del tratamiento en general. En un modo de realización de cualquiera de los procedimientos, usos o composiciones, el perfil de toxicidad es similar a los estudios previos de fase III del bevacizumab. La eficacia del tratamiento de la invención se puede medir mediante diversos criterios de valoración comúnmente usados en la evaluación de tratamientos contra el cáncer, incluyendo, pero no limitados a, regresión del tumor, reducción del tamaño o peso del tumor, tiempo hasta la progresión, duración de la supervivencia, supervivencia sin progresión, tasa de respuesta global, duración de la respuesta y calidad de vida.

Kits

En otro modo de realización de la invención, se proporciona un artículo de fabricación que contiene materiales útiles

para el tratamiento de los trastornos descritos anteriormente. El artículo de fabricación comprende un recipiente, una etiqueta y un prospecto de envase. Los recipientes adecuados incluyen, por ejemplo, botellas, viales, jeringas, etc. Los recipientes se pueden obtener en una variedad de materiales, tales como vidrio o plástico. El recipiente contiene una composición que es eficaz para tratar la afección y puede tener un puerto de acceso estéril (por ejemplo, el recipiente puede ser una bolsa de solución intravenosa o un vial que tenga un tapón perforable por una aguja para inyección subcutánea). Al menos un agente activo de la composición es un anticuerpo anti-VEGF. La etiqueta en, o asociada con, el recipiente indica que la composición se usa para tratar la afección de elección. El artículo de fabricación puede comprender además un segundo recipiente que comprende un tampón farmacéuticamente aceptable, tal como solución salina tamponada con fosfato, solución de Ringer y solución de dextrosa. Puede incluir además otros materiales deseables desde un punto de vista comercial y de usuario, incluyendo otros tampones, diluyentes, filtros, agujas y jeringuillas. Además, el artículo de fabricación comprende un prospecto de envase con instrucciones de uso, incluyendo, por ejemplo, dar instrucciones al usuario de la composición para administrar la composición del anticuerpo anti-VEGF y un agente quimioterápico al sujeto, por ejemplo, paclitaxel, topotecán o PLD o combinaciones de los mismos. El prospecto del envase puede contener opcionalmente algunos o todos los resultados encontrados en el ejemplo 1.

El anticuerpo anti-VEGF se puede acondicionar solo o en combinación con otros compuestos terapéuticos antineoplásicos como un kit. El kit puede incluir componentes opcionales que ayudan en la administración de la dosis unitaria a los sujetos, tales como viales para reconstituir formas de polvo, jeringas para inyección, sistemas de administración i.v. personalizados, inhaladores, etc. Adicionalmente, el kit de dosis unitaria puede contener instrucciones para la preparación y administración de las composiciones. En determinados modos de realización, la instrucción comprende instrucciones de uso, incluyendo, por ejemplo, dar instrucciones al usuario de la composición para administrar la composición del anticuerpo anti-VEGF y un agente quimioterápico al sujeto, por ejemplo, paclitaxel, topotecán o PLD o combinaciones de los mismos. Las instrucciones pueden contener opcionalmente algunos o todos los resultados encontrados en el ejemplo 1. El kit se puede fabricar como una dosis unitaria de un solo uso para un sujeto, múltiples usos para un sujeto en particular (a una dosis constante o en la que los compuestos individuales pueden variar en potencia a medida que avanza el tratamiento); o el kit puede contener dosis múltiples adecuadas para la administración a múltiples sujetos ("acondicionamiento a granel"). Los componentes del kit se pueden montar en cajas de cartón, envases alveolados, frascos, tubos y similares.

EJEMPLO

Los siguientes son ejemplos de procedimientos y composiciones de la invención. Se entiende que se pueden poner en práctica otros modos de realización diversos, dada la descripción general proporcionada anteriormente.

Ejemplo 1 - Un ensayo de fase III multicéntrico, abierto, aleatorizado, de dos grupos, de bevacizumab más quimioterapia frente a quimioterapia sola en pacientes con cáncer de ovario epitelial, de trompa de Falopio o peritoneal primario resistente al platino (AURELIA)

El ensayo AURELIA evaluó la eficacia y toxicidad de bevacizumab en combinación con quimioterapia para el cáncer de ovario resistente al platino. Este estudio se diseñó como una evaluación prospectiva, abierta, aleatoria, de dos grupos, de fase III de bevacizumab más quimioterapia frente a quimioterapia sola. Para ser elegibles, los pacientes deben tener cáncer de ovario que haya progresado en los 6 meses del tratamiento con derivado de platino previo. Se seleccionó paclitaxel, topotecán o doxorubicina liposomal pegilada (PLD) como parejas de la combinación quimioterápica ya que se usan comúnmente para el tratamiento de la enfermedad resistente al platino. Al añadir bevacizumab a la quimioterapia, el ensayo AURELIA tuvo como objetivo mejorar la SSP para este grupo de pacientes que tienen opciones terapéuticas limitadas y se enfrentan a un pronóstico malo en particular. El objetivo principal fue comparar la supervivencia sin progresión (SSP) de los pacientes aleatorizados a la quimioterapia seleccionada solamente o a la quimioterapia seleccionada más bevacizumab.

Diseño del estudio: este ensayo consistió en dos (2) grupos de tratamiento: quimioterapia sola (grupo 1) y quimioterapia más bevacizumab (grupo 2). Los pacientes fueron asignados aleatoriamente (1:1) a cada grupo, véase la figura 1.

Grupo 1 (quimioterapia sola): Los pacientes elegibles recibieron una de las siguientes quimioterapias en un ciclo de 4 semanas a discreción del investigador:

- Paclitaxel 80 mg/m² como infusión i.v. de 1 hora los días 1, 8, 15 y 22 c4s.
- Topotecán 4 mg/m² como infusión i.v. de 30 minutos los días 1, 8 y 15 c4s.

De forma alternativa, se puede administrar una dosis de 1,25 mg/m² durante 30 minutos en los días 1-5 cada tres semanas.

- Doxorubicina liposomal pegilada 40 mg/m² como infusión i.v. de 1 mg/min el día 1 solamente, c4s. Después del ciclo 1, el fármaco se puede administrar como una infusión de 1 h.

Dependiendo de la quimioterapia elegida, se implementó medicación previa de acuerdo con las prácticas locales. Tras la progresión de la enfermedad, los pacientes en el grupo 1 tenían la opción de recibir: (a) bevacizumab solo (15 mg/kg i.v. cada tres semanas); o (b) tratamiento de referencia.

Grupo 2 (quimioterapia más bevacizumab): La quimioterapia se seleccionó de una de las descritas en el grupo 1 a discreción del investigador. La quimioterapia elegida se combinó inicialmente con bevacizumab 10 mg/kg i.v. cada dos semanas (o 15 mg/kg cada tres semanas si se usaba en combinación con topotecán 1,25 mg/m² en los días 1-5 de una pauta de administración cada tres semanas). La infusión inicial de bevacizumab fue de más de 90 minutos, con infusiones posteriores de más de 60 minutos y a continuación de 30 minutos, según se tolerase. Se administró bevacizumab antes de la quimioterapia en el primer ciclo y a continuación se administró antes o después de la quimioterapia en los ciclos subsiguientes. En caso de que la quimioterapia se completara antes del diagnóstico de enfermedad progresiva, los pacientes continuaron recibiendo bevacizumab como: (a) 10 mg/kg i.v. cada dos semanas; o (b) 15 mg/kg cada tres semanas si se seleccionó topotecán y se administró a una dosis de 1,25 mg/m² en los días 1 a 5 de una pauta de administración cada tres semanas. Después de la progresión de la enfermedad, los pacientes recibieron tratamiento de referencia.

Los análisis de la SSP y la TRG se basaron en evaluaciones del tumor (basadas en criterios RECIST) usando imágenes de sección transversal (preferentemente por TAC o RM en caso de alergia al contraste) de la pelvis y el abdomen y (por radiografía o preferentemente por TAC) del pecho. La misma técnica de evaluación se utilizó a lo largo del estudio para evaluar una lesión en particular.

Se realizaron evaluaciones del tumor al inicio del estudio y a continuación cada 8 semanas (cada 9 semanas para los pacientes tratados con 1,25 mg/m² de topotecán en los días 1-5 de cada ciclo de tres semanas). Las respuestas se confirmaron mediante una segunda exploración por TAC realizada no antes de 4 semanas después de que se cumplieron los criterios de respuesta.

La elevación en serie progresiva de CA-125 sérico se usó para determinar la respuesta según el CA-125 y el intervalo sin progresión biológica (ISPbio). La supervivencia global se midió desde la fecha de la aleatorización hasta la fecha de la muerte por cualquier causa.

Población de estudio - Criterios de inclusión

Pacientes ≥ 18 años de edad y enfermedad confirmada y documentada histológicamente. Los siguientes tipos histológicos son elegibles: adenocarcinoma NEOM; adenocarcinoma de células claras; adenocarcinoma de endometrio; tumor maligno de Brenner; carcinoma epitelial mixto; adenocarcinoma mucinoso; adenocarcinoma seroso; carcinoma de células de transición; carcinoma indiferenciado.

Los pacientes deben tener enfermedad resistente al platino, (definida como la progresión en un plazo de <6 meses desde la finalización de un mínimo de 4 ciclos de tratamiento con un derivado de platino. La fecha se debe calcular a partir de la última dosis administrada del tratamiento con un derivado de platino).

Los pacientes deben tener enfermedad que sea mensurable de acuerdo con RECIST o evaluable de acuerdo con los criterios del CA-125 de Gynecologic Cancer InterGroup (GCIg) y requerir tratamiento con quimioterapia, así como un EF del ECOG 0-2 y una esperanza de vida de ≥ 12 semanas.

Población de estudio - Criterios de exclusión

Relacionados con el cáncer: Pacientes cuya enfermedad era resistente a su tratamiento previo con un derivado de platino. La enfermedad resistente al tratamiento se define como aquellos pacientes que progresaron durante el tratamiento con un derivado de platino anterior; no epitelial, incluyendo tumores mixtos malignos de Müller; tumores ováricos con bajo potencial maligno (es decir, tumores limitrofes); antecedentes de otras neoplasias malignas clínicamente activas en los 5 años anteriores a la inscripción, a excepción de los tumores con un riesgo insignificante de metástasis o muerte, tal como carcinoma basocelular o carcinoma de células escamosas de la piel o carcinoma *in situ* de cuello uterino o mama.

Tratamiento previo, actual o planificado: Tratamiento previo con >2 tratamientos antineoplásicos; cualquier radioterapia previa a la pelvis o al abdomen; cirugía (incluyendo biopsia abierta) en las 4 semanas anteriores al inicio del estudio, o previsión de la necesidad de cirugía mayor durante el tratamiento del estudio; procedimientos quirúrgicos menores, en las 24 horas previas al primer tratamiento del estudio; exposición previa a anticuerpo contra CA-125 murino (solo aplicable a aquellos pacientes con enfermedad no mensurable por RECIST); tratamiento diario crónico actual o reciente (en los 10 días anteriores a la primera dosis del fármaco del estudio) con ácido acetilsalicílico (>325 mg/día); tratamiento actual o reciente con otro fármaco en fase de investigación clínica en los 30 días previos a la primera dosis de tratamiento del estudio o participación anterior en este estudio; tratamiento diario crónico con corticosteroides (dosis equivalente de >10 mg/día de metilprednisolona), excluyendo esteroides inhalados.

Laboratorio:

5 Función inadecuada de la médula ósea: por ejemplo, ANC: $<1,5 \times 10^9/l$, o recuento de plaquetas $<100 \times 10^9/l$, o hemoglobina <9 g/dl. Los pacientes pueden recibir una transfusión para mantener los valores de hemoglobina >9 g/dl. La exclusión también incluye parámetros de coagulación inadecuados: TTPa $>1,5 \times$ LSN (los pacientes en tratamiento con heparina deben tener un TTPa entre $1,5-2,5 \times$ LSN), o INR $>1,5$. (En pacientes que reciben anticoagulantes (tal como warfarina), el INR debe estar entre 2,0 y 3,0 en dos mediciones consecutivas con un intervalo de 1 a 4 días). Las exclusiones incluyen función hepática inadecuada, definida como: bilirrubina sérica (total) $>1,5 \times$ LSN para la institución; fosfatasa alcalina, AST/SGOT o ALT/SGPT $>2,5 \times$ LSN (o $5 \times$ LSN en presencia de metástasis hepáticas). Las exclusiones incluyen función renal inadecuada, definida como creatinina sérica $>2,0$ mg/dl o >177 μ mol/l o aclaramiento de creatinina calculado <40 ml/min (mediante la fórmula de Cockcroft y Gault) para pacientes que se pretende tratar con topotecán; o tira reactiva de orina para proteinuria $>2+$. Los pacientes con proteinuria $\geq 2+$ en el análisis con tira reactiva del valor de referencia se deben someter a una recogida de orina de 24 horas y deben demostrar ≤ 1 g de proteína en la orina de 24 horas. De forma alternativa, la prueba de proteinuria se puede realizar de acuerdo con los estándares locales.

Afecciones o procedimientos previos o concomitantes:

20 Antecedentes o signos en la exploración física/neurológica de enfermedad del SNC no relacionada con el cáncer, a menos que se trate adecuadamente con tratamiento médico estándar (por ejemplo, convulsiones no controladas); metástasis sintomática del SNC; neuropatía periférica preexistente \geq grado 2 CTC para aquellos pacientes que está previsto que reciban paclitaxel; mujeres gestantes o en periodo de lactancia. Prueba de embarazo en suero que se evalúe en los 7 días previos al inicio del tratamiento del estudio, o en los 14 días (con una prueba de embarazo confirmatoria en la orina en los 7 días previos al inicio del tratamiento del estudio); mujeres con capacidad de procrear (definidas como <2 años después de la última menstruación y no quirúrgicamente estériles) que no use medios anticonceptivos altamente eficaces, hormonales o no hormonales (es decir, dispositivo anticonceptivo intrauterino) durante el estudio y durante 6 meses después de la última dosis de la medicación del estudio; antecedentes o signos de trastornos tromboticos o hemorrágicos; incluyendo accidente cerebrovascular (ACV)/apoplejía o accidente isquémico transitorio (AIT) o hemorragia subaracnoidea en ≤ 6 meses antes del primer tratamiento del estudio; hipertensión no controlada (sistólica >150 mm Hg y/o diastólica >100 mm Hg mantenidas a pesar de tratamiento antihipertensor) o enfermedad cardiovascular clínicamente significativa (es decir, activa), incluyendo: infarto de miocardio o angina inestable en ≤ 6 meses antes del primer tratamiento del estudio o insuficiencia cardíaca congestiva (ICC) de grado II o mayor según la New York Heart Asociación (NYHA) o arritmia cardíaca grave que requiere medicación (con la excepción de fibrilación auricular o taquicardia supraventricular paroxística) o enfermedad vascular periférica de grado >3 (es decir, sintomática y que interfiere con las actividades de la vida diaria que requieren reparación o revisión). Las exclusiones también incluyen fracción de eyección del ventrículo izquierdo definida por VRN/Ecocordio por debajo del límite inferior institucional normal (solo aplicable para pacientes que se pretende tratar con doxorubicina liposomal pegilada); antecedentes de obstrucción intestinal, incluyendo enfermedad suboclusiva, relacionada con la enfermedad subyacente y antecedentes de fístula abdominal, perforación gastrointestinal o absceso intraabdominal. Signos de afectación rectosigmoidea mediante exploración pélvica o afectación intestinal en una exploración por TAC o síntomas clínicos de obstrucción intestinal; herida tórpida úlcera que no cicatriza o fractura ósea que no consolida; infección activa grave que requiere antibióticos i.v. y/u hospitalización al entrar en el estudio; hipersensibilidad conocida a cualquiera de los fármacos o excipientes del estudio; signos de cualquier otra afección médica (tal como enfermedad psiquiátrica, úlcera péptica, etc.), hallazgos en la exploración física o de laboratorio que puedan interferir con el tratamiento planificado, afectar el cumplimiento por parte del paciente o poner al paciente en alto riesgo de complicaciones relacionadas con el tratamiento.

50 RESULTADOS:

Los pacientes elegibles tenían cáncer de ovario (mensurable por RECIST 1.0 o evaluable) que había progresado ≤ 6 meses después de ≥ 4 ciclos de tratamiento con derivado de platino. Los pacientes con cáncer de ovario resistente al tratamiento, antecedentes de obstrucción intestinal o >2 tratamientos antineoplásicos previos no fueron elegibles. Después de la selección de la quimioterapia (doxorubicina liposomal pegilada [PLD], topotecán [TOP] o paclitaxel [PAC] semanal), los pacientes fueron aleatorizados a quimioterapia sola o con bevacizumab (10 mg/kg cada dos semanas o 15 mg/kg cada tres semanas, dependiendo en quimioterapia) hasta la progresión, una toxicidad inaceptable o la retirada del consentimiento. Los pacientes en el grupo de quimioterapia sola podían pasar a la monoterapia con bevacizumab en la progresión. El criterio de valoración principal fue la SSP según RECIST. Los criterios de valoración secundarios incluyeron la tasa de respuesta objetiva (TRG), la supervivencia global, la toxicidad y la calidad de vida. El diseño proporcionó una potencia del 80 % para detectar un cociente de riesgos instantáneos (CRI) para la SSP de 0,7 con una prueba de rango logarítmico bilateral y $\alpha = 0,05$ después de 247 acontecimientos, suponiendo una SSP mediana de 4,0 meses con quimioterapia y 5,7 meses con quimioterapia + bevacizumab. El tamaño de la muestra se incrementó según lo sugerido por el CVDS; se planificó el análisis primario después de acontecimientos en 291 de 361 pacientes.

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

TABLA 1: RESULTADOS DE FASE III DE AURELIA

5

	Quimioterapia (QT)	bevacizumab + QT
SSP por RECIST	(N = 182)	(N = 179)
Acontecimientos, n (%)	166 (91)	135 (75)
CRI (IC del 95 %)	0,48 (0,38-0,60) p <0.001 rango logarítmico	
Mediana, m (IC del 95 %)	3,4 (2,2-3,7)	6,7 (5,7-7,9)
TRG, % (IC del 95 %)	12,6 (8,0-18,4)	30,9 (24,1-38,3)
	p = 0,001	
	(N = 181)	(N = 179)
AA seleccionados de grado ≥3, %		
Hipertensión (Grado ≥2)	7	20
Proteinuria (Grado ≥2)	1	11
Hemorragia	1	1
Acontecimiento tromboembólico	4	5
Arterial	0	2
Venoso	4	3
Perforación GI (Grado ≥2)	0	2
Fístula/absceso (Grado ≥2)	0	2
RPLS	0	1
Neutropenia febril	1	1
ICC	1	1

La figura 2 muestra la estratificación de los pacientes de los participantes del ensayo subdividiendo a los pacientes en subgrupos por diferentes factores de riesgo, por ejemplo, edad en años, ya sea mayor o igual a 65 años de edad o menores de 65 años; por los pacientes cuyo intervalo sin platino (ISP) fue inferior a 3 meses (estos son pacientes que típicamente tienen un factor de peor pronóstico en comparación con otros pacientes) o aquellos cuyo ISP fue de 3 a 6 meses; pacientes con enfermedad o tumores mensurables medidos en centímetros según lo indicado; pacientes con ascitis, lo que significa que tienen líquido en la cavidad abdominal, típicamente tienen una enfermedad más sintomática y un peor resultado en comparación con los que no lo tenían; y pacientes que recibieron uno de los tres tratamientos de quimioterapia, ya sea paclitaxel, PLD o topotecán, según lo elegido por el médico especialista del paciente. Independientemente de qué subgrupo de pacientes fue tratado, la combinación de bevacizumab y quimioterapia demuestra eficacia y un aumento del beneficio para el paciente, ya que, en todos los casos, los cocientes de riesgos instantáneos en cada subgrupo se alinean alrededor de 0,5 como se muestra en el eje x en la parte inferior de la figura.

La figura 3 compara los dos procedimientos más comunes para medir la respuesta al tratamiento, ya sea mediante una prueba en sangre, CA-125 o mediante radiografía (RECIST) o combinando ambos (RECIST + CA 125). Usando todos los procedimientos, los datos muestran que la adición de bevacizumab aumentó la tasa de respuesta global (TRG) en comparación con los pacientes tratados con quimioterapia sola, lo que indica que, con la politerapia, los tumores ováricos del paciente parecieron reducirse más que con la quimioterapia sola.

El análisis por cohorte de quimioterapia se resume en la tabla 2 a continuación. En el cáncer de ovario resistente al platino, se observó una mejoría en la SSP y la TRG obtenidas al añadir bevacizumab a la quimioterapia de agente único en todas las cohortes de quimioterapia.

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

	PAC (n = 115)		PLD (n = 126)		TOP (n = 120)	
	QT (n = 55)	BEV + QT (n = 60)	QT (n = 64)	BEV + QT (n = 62)	QT (n = 63)	BEV + QT (n = 57)
Mediana de edad, a	60	60	62	63,5	61	60

ES 2 736 030 T3

Estadio III/IV FIGO, %	87	90	81	90	89	96
Intervalo sin PT <3 meses, %	27	27	20	27	25	26
Mediana del n.º de QT Ciclos (intervalo)	4 (1 15)	6 (1 13)	3 (1 17)	4 (1 11)	3 (1 11)	6 (1 14)
SSP						
Acontecimientos, %	89	62	95	87	89	77
Mediana, meses	3,9	10,4	3,5	5,4	2,1	5,8
CRI (IC del 95 %) ^a	0,46 (0,30-0,71)		0,57 (0,39-0,83)		0,32 (0,21-0,49)	
TRG, %	28,8	51,7	7,9	18,3	3,3	22,8
Diferencia (IC del 95 %)	22,9 (3,9-41,8)		10,4 (-2,4 a 23,2)		19,5 (6,7-32,3)	

^aNo estratificado

TRG = tasa de respuesta global (RECIST y/o CA-125)

5 En el cáncer de ovario resistente al platino, se observó una mejoría en la SSP y la TRG obtenidas al añadir bevacizumab a la quimioterapia de agente único en todas las cohortes de quimioterapia. El aumento de la exposición a la quimioterapia asociado con la SSP prolongada explica algún aumento en la toxicidad acumulada de la quimioterapia.

10 AURELIA es el primer ensayo aleatorizado de bevacizumab en el cáncer de ovario resistente al platino. Se ha demostrado que el bevacizumab y la quimioterapia proporcionan una mejoría estadísticamente significativa y clínicamente significativa en la TRG y la SSP en comparación con la quimioterapia sola. El cribado cuidadoso de los pacientes minimiza el riesgo de acontecimientos adversos del bevacizumab. Este es el primer ensayo de fase III en
15 cáncer de ovario resistente al platino que muestra beneficios con un tratamiento dirigido y un mejor resultado con una combinación frente a monoterapia.

LISTADO DE SECUENCIAS

- 5 <110> Bollag, David
Bernasconi, Corrado
- <120> POLITERAPIA PARA EL TRATAMIENTO DEL CÁNCER DE OVARIO
- <130> P4879R1
- 10 <150> US 61/610.128
<151> 13/03/2012
- <150> US 61/653.598
<151> 31/05/2012
- 15 <150> US 61/672.987
<151> 18/07/2012
- <160> 2
- 20 <210> 1
<211> 108
<212> PRT
<213> Secuencia artificial
- 25 <220>
<223> secuencia de aminoácidos de cadena ligera variable del anticuerpo humanizado
- <400> 1
- | | | | | | | | | | | | | | | |
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| Asp | Ile | Gln | Met | Thr | Gln | Ser | Pro | Ser | Ser | Leu | Ser | Ala | Ser | Val |
| 1 | | | | 5 | | | | | 10 | | | | | 15 |
| Gly | Asp | Arg | Val | Thr | Ile | Thr | Cys | Ser | Ala | Ser | Gln | Asp | Ile | Ser |
| | | | | 20 | | | | | 25 | | | | | 30 |
| Asn | Tyr | Leu | Asn | Trp | Tyr | Gln | Gln | Lys | Pro | Gly | Lys | Ala | Pro | Lys |
| | | | | 35 | | | | | 40 | | | | | 45 |
| Val | Leu | Ile | Tyr | Phe | Thr | Ser | Ser | Leu | His | Ser | Gly | Val | Pro | Ser |
| | | | | 50 | | | | | 55 | | | | | 60 |
| Arg | Phe | Ser | Gly | Ser | Gly | Ser | Gly | Thr | Asp | Phe | Thr | Leu | Thr | Ile |
| | | | | 65 | | | | | 70 | | | | | 75 |
| Ser | Ser | Leu | Gln | Pro | Glu | Asp | Phe | Ala | Thr | Tyr | Tyr | Cys | Gln | Gln |
| | | | | 80 | | | | | 85 | | | | | 90 |
| Tyr | Ser | Thr | Val | Pro | Trp | Thr | Phe | Gly | Gln | Gly | Thr | Lys | Val | Glu |
| | | | | 95 | | | | | 100 | | | | | 105 |
- 30 Ile Lys Arg
- <210> 2
<211> 123
<212> PRT
- 35 <213> Secuencia artificial
- <220>
<223> secuencia de aminoácidos de cadena pesada variable del anticuerpo humanizado
- 40 <400> 2

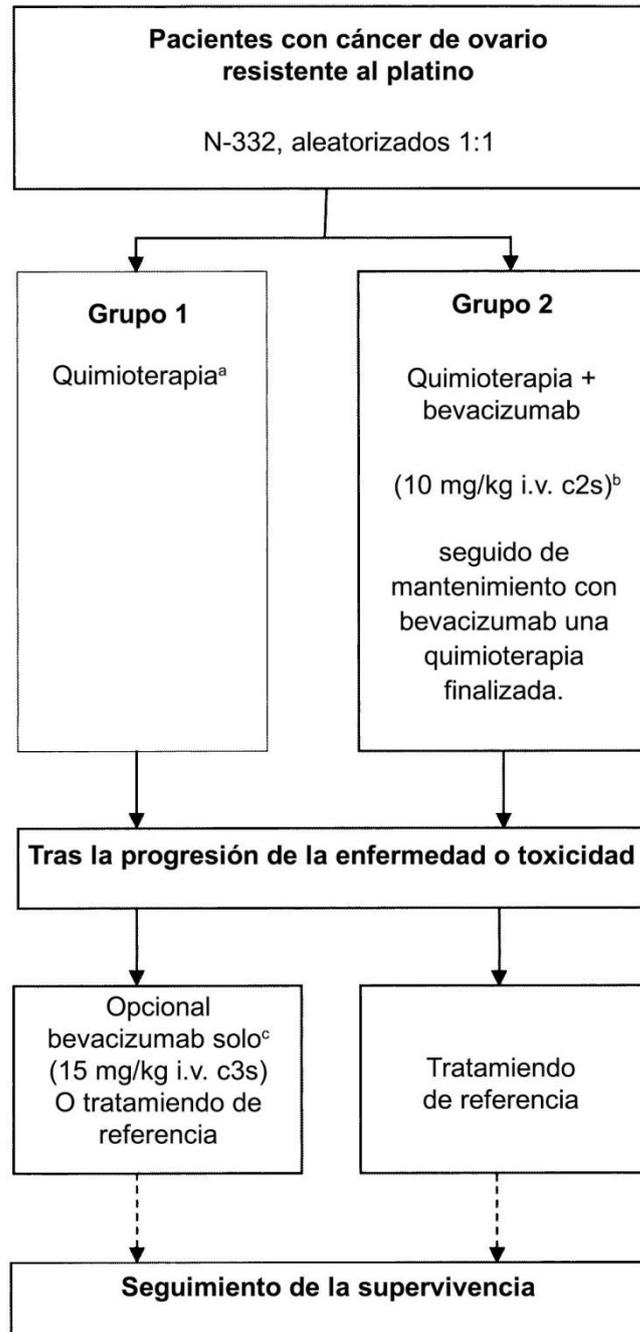
ES 2 736 030 T3

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly
 1 5 10 15
 Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr
 20 25 30
 Asn Tyr Gly Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu
 35 40 45
 Glu Trp Val Gly Trp Ile Asn Thr Tyr Thr Gly Glu Pro Thr Tyr
 50 55 60
 Ala Ala Asp Phe Lys Arg Arg Phe Thr Phe Ser Leu Asp Thr Ser
 65 70 75
 Lys Ser Thr Ala Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp
 80 85 90
 Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Lys Tyr Pro His Tyr Tyr Gly Ser
 95 100 105
 Ser His Trp Tyr Phe Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr
 110 115 120
 Val Ser Ser

REIVINDICACIONES

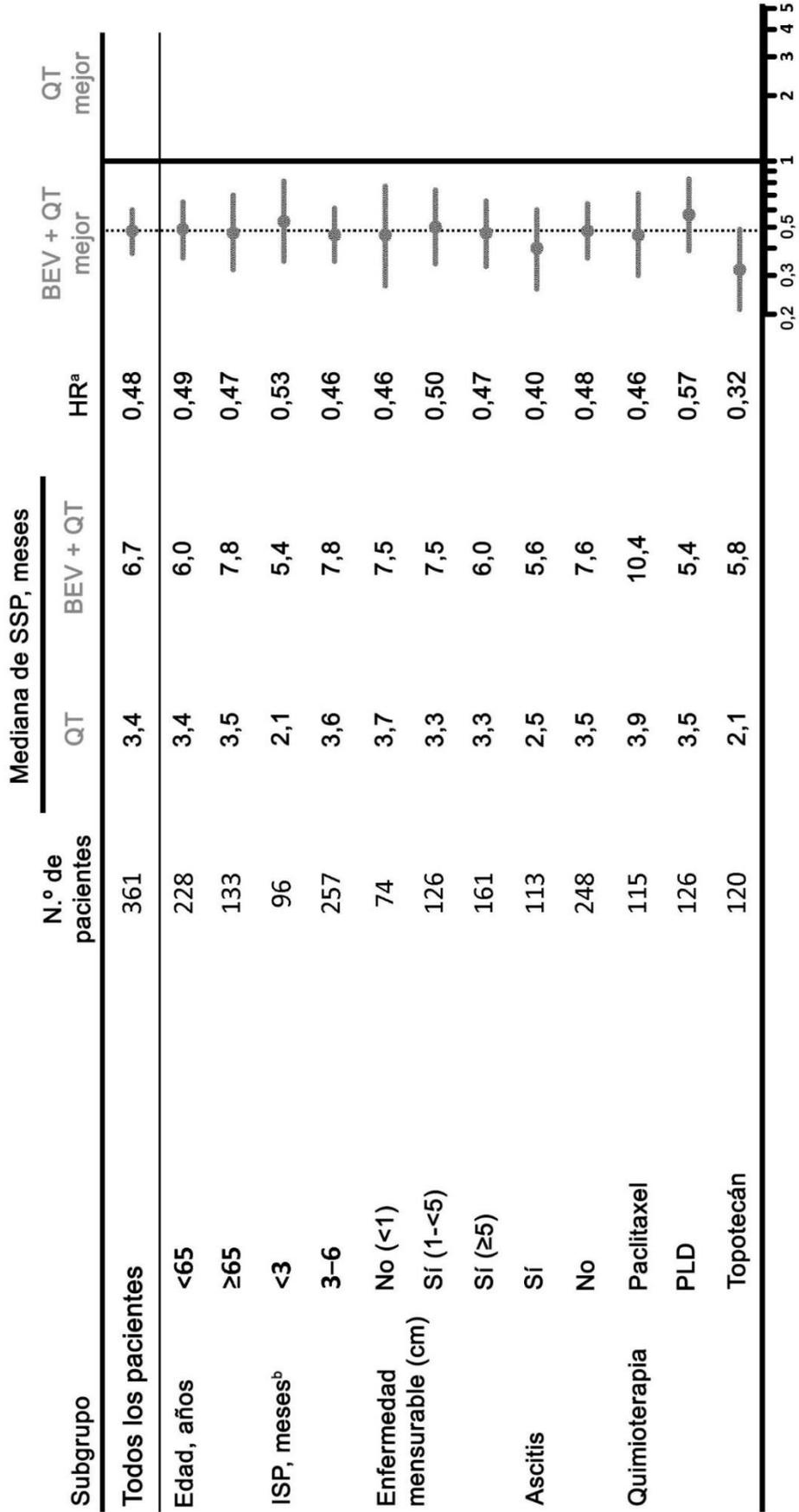
1. Bevacizumab para su uso en un procedimiento para tratar a un paciente diagnosticado de un cáncer de ovario epitelial (COE) resistente al platino, un carcinoma de trompa de Falopio (CTF) resistente al platino, o un carcinoma peritoneal primario (CPP) resistente al platino, en el que el procedimiento comprende administrar a dicho paciente una cantidad eficaz de bevacizumab y paclitaxel, en el que dicho paciente recibió dos o menos tratamientos antineoplásicos previos, en el que dicho tratamiento prolonga la mediana del tiempo de supervivencia sin progresión de dicho paciente en comparación con un cáncer de ovario epitelial (COE) resistente al platino, un carcinoma de trompa de Falopio (CTF) resistente al platino, o un paciente con carcinoma peritoneal primario (CPP) resistente al platino que recibe paclitaxel solo.
2. Bevacizumab para su uso de la reivindicación 1, en el que dicho paciente no es resistente al tratamiento con platino previo.
3. Bevacizumab para su uso de la reivindicación 1, en el que dicho paciente tiene enfermedad mensurable de acuerdo con RECIST 1.0 o enfermedad evaluable según CA-125 de acuerdo con los criterios de GCIG.
4. Bevacizumab para su uso de la reivindicación 1, en el que dicho paciente tiene un estado funcional del ECOG de 0-2 y una esperanza de vida de al menos 12 semanas.
5. Bevacizumab para su uso de la reivindicación 1, en el que dicha cantidad eficaz de dicho paclitaxel se administra a 80 mg/m² como una infusión intravenosa de 1 hora en los días 1, 8, 15 y 22 c4s.
6. Bevacizumab para su uso de la reivindicación 1, en el que dicha cantidad eficaz de bevacizumab es de 10 mg/kg por vía intravenosa cada dos semanas o de 15 mg/kg por vía intravenosa cada tres semanas.
7. Bevacizumab para su uso de la reivindicación 6, en el que dicha cantidad eficaz de bevacizumab se administra inicialmente por vía intravenosa durante 90 minutos, con infusiones posteriores durante 60 minutos y a continuación 30 minutos.
8. Bevacizumab para su uso de la reivindicación 1, en el que dicho paciente tiene un intervalo sin platino (ISP) de menos de 3 meses.
9. Bevacizumab para su uso de la reivindicación 1, en el que dicho paciente tiene ascitis abdominal.
10. Bevacizumab para su uso de la reivindicación 1, en el que dicho tratamiento mejora aún más la tasa de respuesta objetiva (TRG) de dicho paciente en comparación con un paciente con cáncer de ovario resistente al platino que recibe paclitaxel solo.

Figura 1



- a. Elección de paclitaxel, topotecán o PLD (Caeytx)
- b. Se usarán 15 mg/kg c3s en su lugar si se selecciona topotecán y se administrará en una dosis de 1,25 mg/m² en una pauta de 1-5/c3s
- c. Consulte la sección 6.1.3 Tratamiento solo en la progresión de la enfermedad.

Figura 2



^aNo ajustado. ^bFaltan n=8

Figura 3

