

ROYAUME DU MAROC  
-----  
OFFICE MAROCAIN DE LA PROPRIÉTÉ (19)  
INDUSTRIELLE ET COMMERCIALE  
-----



المملكة المغربية  
-----  
المكتب المغربي  
للملكية الصناعية والتجارية  
-----

## (12) FASCICULE DE BREVET

(11) N° de publication : **MA 32955 B1** (51) Cl. internationale : **A61K 31/167; A61K 31/337; A61P 35/00**  
(43) Date de publication : **02.01.2012**

---

(21) N° Dépôt : **34002**

(22) Date de Dépôt : **08.07.2011**

(30) Données de Priorité : **12.12.2008 FR 08/06979**

(86) Données relatives à l'entrée en phase nationale selon le PCT : **PCT/FR2009/052475 10.12.2009**

(71) Demandeur(s) : **SANOFI, 174, Avenue de France F-75013 Paris (FR)**

(72) Inventeur(s) : **BESINVAL, Michèle**

(74) Mandataire : **ABU-GHAZALEH INTELLECTUAL PROPERTY (TMP AGENTS)**

---

(54) Titre : **COMBINAISON ANTITUMORALE ASSOCIANT L'AVE8062 ET LE DOCETAXEL**

(57) Abrégé : L' INVENTION EST RELATIVE À UNE COMBINAISON ANTITUMORALE ET SÉQUENTIELLE D'AVE8062 OU D'UN SEL D'AVE8062 ET DE DOCETAXEL CARACTÉRISÉE EN CE QUE L'AVE8062 EST ADMINISTRÉ À UN PATIENT À UNE DOSE COMPRISE ENTRE 10 ET 50 MG/M<sup>2</sup> PUIS UN JOUR DIFFÉRENT DE LA SEMAINE, DE PRÉFÉRENCE APRÈS UN INTERVALLE DE 24 HEURES, LE DOCETAXEL À UNE DOSE COMPRISE ENTRE 50 ET 120 MG/M<sup>2</sup>.

RESUME

L' invention est relative à une combinaison antitumorale et séquentielle d'AVE8062 ou d'un sel d'AVE8062 et de docetaxel caractérisée en ce que 1 AVE8062 est administré à un patient à une dose comprise entre 10 et 50 mg/m<sup>2</sup> puis un jour différent de la semaine, de préférence après un intervalle de 24 heures, le docetaxel à une dose comprise entre 50 et 120 mg/m<sup>2</sup>.



32955  
02 JAN 2012

Combinaison antitumorale associant  
l'AVE8062 et le docetaxel

La présente invention concerne une combinaison antitumorale associant l'AVE8062 ou un sel de l'AVE8062 et le docetaxel dans le traitement de tumeurs solides.

5 [Art antérieur]

*Clinical Cancer Research* 2004, 10, 415-427 compare des agents antivasculaires (ou VTAs) dans le traitement de tumeurs solides. Parmi ceux-ci, l'AVE8062A (chlorhydrate d'AVE8062) est administré seul à une dose hebdomadaire de 4,3-30 mg/m<sup>2</sup>.

10

*Proc. Am. Soc. Clin. Oncol.* 2003, 22, 834, abstract 834 décrit l'administration de l'AVE8062A seul à des doses hebdomadaires de 4,5, 6,0, 8,0, 11,5, 15,5, 22 et 30 mg/m<sup>2</sup>. Lorsque l'AVE8062A est administré à une dose trop élevée, une cardiotoxicité a été observée.

15

*J. Clin. Onc.* 2006, ASCO meeting, 2006:13074, Vol.24, N°18S décrit sous forme d'abstract la combinaison de l'AVE8062A avec l'oxaliplatine. Cette combinaison est également décrite dans *Jpn. J Cancer Res.* 1999, 90, 1016-1025.

20

WO 02/056692 décrit des combinaisons d'une combrétastatine A-4 et de deux agents anticancéreux. Parmi les exemples donnés, la combrétastatine A-4 à une dose de 1-100 mg/m<sup>2</sup> est combinée avec le paclitaxel à une dose de 40-250 mg/m<sup>2</sup>. WO 2006/078422 décrit également

25 une combinaison d'une combrétastatine à une dose de 1-100 mg/m<sup>2</sup> et du paclitaxel à une dose de 40-250 mg/m<sup>2</sup>.

30

WO 02/074229 décrit la combinaison de l'AVE8062 et d'un agent anticancéreux choisi parmi les taxanes, notamment le taxol ou le docetaxel, les vinca alcaloïdes, les agents alkylants, les antimétabolites. La combinaison peut consister à administrer les deux composés en même temps ou séquentiellement. L'ordre d'administration

n'est pas précisé. Les composés peuvent être administrés par voie orale, intraveineuse, subcutanée ou intramusculaire.

5 Dans le cas d'un taxane, celui-ci est administré par injection intrapéritonéale à une dose comprise entre 1 et 10 mg/kg ou intraveineuse à une dose comprise entre 1 et 3 mg/kg. Des exemples sont donnés de combinaison chez la souris de l'**AVE8062** à une dose de 150 mg/kg et de docetaxel à une dose de 109,6 mg/kg (rapport **AVE8062A/docetaxel** : 1,37). En prenant un facteur de conversion 10 souris⇒homme de 3 dans le cas de la souris (voir Freireich, EJ « Quantitative comparison of toxicity of anticancer agents in mouse, rat, dog, monkey and man. » *Cancer Chemother Rep.* **1966**, 50(4), 219-244), ceci amène à une dose chez l'homme de 450 mg/m<sup>2</sup> d'**AVE8062** et 330 mg/m<sup>2</sup> de docetaxel.

15 *Cancer Res.* **2007**, 67(19), 9337-9345 décrit la combinaison de l'**AVE8062A** et du docetaxel dans le traitement chez la souris de cellules tumorales de type SKOV3ip1, HeyA8 ou HeyA8-MDR (cellules du cancer de l'ovaire). L'**AVE8062A** a été administré chez la souris à une dose de 10, 30, 50 et 20 100 mg/kg (30-300 mg/m<sup>2</sup>) et le docetaxel à une dose de 2 ou 1,4 mg/kg (6 ou 4,2 mg/m<sup>2</sup>). La dose de 30 mg/kg est celle recommandée pour l'**AVE8062**.

Sur le site [www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov), un essai de phase I (code NCT00719524) d'une combinaison **AVE8062**+cis-platine (D1)/docetaxel (D2) 25 dans le traitement de patients ayant une tumeur solide avancée est présenté. Aucune dose n'est précisée.

Proc. Amer. Assoc. Cancer Res. **2005**, Vol.46, abstract#3425 (*In vivo* synergy between docetaxel and **AVE8062A**, a tumor vasculature targeting 30 agent) décrit la combinaison de l'**AVE8062A** et du docétaxel administrée à des souris porteuses d'une tumeur mammaire MA13/C. La dose maximale sans toxicité (HNTD) qui a été trouvée pour cette combinaison est 37,5 mg/kg/injection d'**AVE8062A** et 54,8 mg/kg/injection de docetaxel (soit un rapport docetaxel/**AVE8062A** de 1,461). La présente invention décrit 35 une combinaison destinée à être administrée à des patients humains.

**[Brève description de l'invention]**

L'invention est relative à une combinaison antitumorale et séquentielle d'**AVE8062** ou d'un sel d'**AVE8062** et de docetaxel caractérisée en ce que l'**AVE8062** est administré à un patient à une dose comprise entre 10 et 50 mg/m<sup>2</sup> puis un jour différent de la semaine, de préférence après un intervalle de 24 heures, le docetaxel à une dose comprise entre 50 et 120 mg/m<sup>2</sup>.

La dose d'**AVE8062** ou du sel d'**AVE8062** est plutôt de 20-40 mg/m<sup>2</sup>, plutôt de 30-40 mg/m<sup>2</sup>. La dose de docetaxel est plutôt de 50-100 mg/m<sup>2</sup>, plutôt de 60-80 mg/m<sup>2</sup>. La dose d'**AVE8062** ou du sel d'**AVE8062** peut être de 35 mg/m<sup>2</sup> et celle de docetaxel de 75 mg/m<sup>2</sup>.

5 L'**AVE8062** ou le sel d'**AVE8062** et le docetaxel peuvent être administrés par perfusion.

10 L'invention est aussi relative à une combinaison destinée à être administrée à un patient au cours d'un cycle comprenant une administration d'**AVE8062** ou d'un sel d'**AVE8062** marquant le début du cycle puis une administration de docetaxel caractérisée en ce que  
15 l'**AVE8062** ou le sel d'**AVE8062** est administré en premier puis un jour différent de la semaine, de préférence après un intervalle de 24 heures, est administré le docetaxel, les doses d'**AVE8062** et de docetaxel étant telles que définies à l'une des revendications 1 à 4. Le cycle peut être répété, l'intervalle entre deux administrations d'**AVE8062** ou du sel d'**AVE8062** va de 1 à 4 semaines, de préférence 3.

20 L'invention est aussi relative à l'utilisation de l'**AVE8062** ou d'un sel d'**AVE8062** et de docetaxel pour la préparation d'une combinaison antitumorale telle que définie à l'une des revendications 1 à 10. L'invention est aussi relative à l'utilisation de l'**AVE8062** ou d'un sel d'**AVE8062** pour la préparation d'une combinaison antitumorale telle que définie à l'une des revendications 1 à 10.

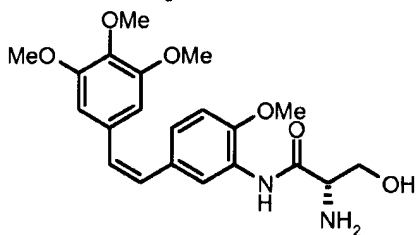
25

La combinaison permet de traiter une tumeur solide. Elle permet de traiter le cancer du sein, de l'ovaire, de l'œsophage, du pancréas, du tissu musculaire ou du tissu mou, le cancer tête/cou, de la vessie, du foie, de la prostate, de l'ovaire ou de la peau.

5

[Description détaillée de l'invention]

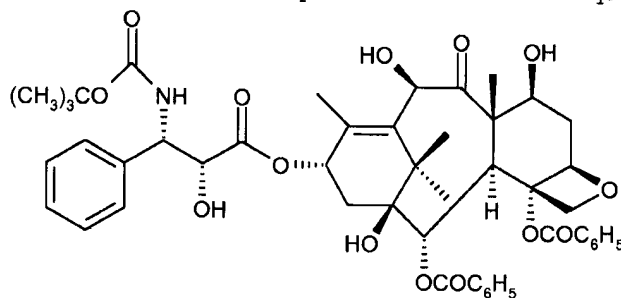
S'agissant de l'AVE8062, celui a pour formule :



et a pour nom chimique (Z)-N-[2-methoxy-5-[2-(3,4,5  
10 trimethoxyphenyl)vinyl]phenyl]-L-serinamide. **AVE8062A** désigne le chlorhydrate de l'**AVE8062**.

L'**AVE8062** peut être préparé selon le procédé décrit dans **WO 03/084919**. Dans le cadre du protocole utilisé, l'**AVE8062A** a été utilisé ; ce  
15 composé est conditionné sous forme d'un flacon contenant une solution aqueuse du principe actif. Une quantité de 25 mg d'**AVE8062A** environ est prélevée du flacon, puis diluée dans une poche de perfusion avant d'être administré au patient. La concentration d'**AVE8062A** dans la poche est comprise entre 0,012 mg/ml à 1,62 mg/ml. Le volume de perfusion  
20 administrée à chaque patient dépend du patient.

S'agissant du docetaxel, celui-ci est commercialisé sous la marque Taxotere® par Sanofi-Aventis. Il a pour formule chimique :



Il peut s'agir d'une forme ayant comme N° CAS **114977-28-5** ou **148408-66-6** (trihydrate). La préparation du docetaxel est décrite par exemple dans **EP 0253738**, **EP 0253739** et **WO 92/09589**.

5 Dans le cadre du protocole utilisé, le docetaxel a été conditionné sous forme d'un flacon contenant du docetaxel anhydre dans du polysorbate 80 à une concentration de 40 mg/ml. On peut utiliser un flacon renfermant 20 mg de docetaxel (0,5 ml) que l'on dilue ensuite avec le contenu d'un flacon (1,98 ml) d'une solution aqueuse d'éthanol à 13% w/w de façon à  
10 obtenir une solution prémix ayant une concentration finale de docetaxel à 10 mg/ml. On peut aussi utiliser un flacon renfermant 80 mg de docetaxel (2 ml) que l'on dilue ensuite avec le contenu d'un flacon (7,33 ml) d'une solution aqueuse d'éthanol à 13% w/w de façon à obtenir une solution prémix ayant une concentration finale de docetaxel à 10  
15 mg/ml.

La solution prémix est ensuite elle-même rediluée dans une poche de perfusion contenant du glucose ou du chlorure de sodium. Le volume de perfusion administrée à chaque patient dépend du patient.

20

**S'agissant de la combinaison antitumorale**, celle-ci consiste à administrer séquentiellement, de préférence par perfusion, l'**AVE8062** ou un sel de l'**AVE8062**, à une dose comprise entre 10 et 50 mg/m<sup>2</sup>, puis un jour différent de la semaine, de préférence après un intervalle de 24  
25 heures, le docetaxel à une dose comprise entre 50 et 120 mg/m<sup>2</sup>. Il est préférable d'associer séquentiellement les deux composés et dans cet ordre à savoir d'abord l'**AVE8062** ou le sel de l'**AVE8062**, puis le docetaxel.

30 De préférence, la dose d'**AVE8062** ou du sel de l'**AVE8062** est de 20-40 mg/m<sup>2</sup>, plutôt de 30-40 mg/m<sup>2</sup> et/ou la dose de docetaxel est de 50-100 mg/m<sup>2</sup>, plutôt de 60-80 mg/m<sup>2</sup>. Une combinaison peut être par exemple 35 mg/m<sup>2</sup> d'**AVE8062** ou du sel de l'**AVE8062** et 75 mg/m<sup>2</sup> de docetaxel.

35

[Résultats]

Le protocole a consisté à administrer une combinaison d'AVE8062A et de docetaxel à des patients ayant une tumeur solide avancée. L'AVE8062A est administré par perfusion sur une durée de 30 min environ et le lendemain, le docetaxel est administré par perfusion sur une durée d'une heure environ. Ce cycle AVE8062A/docetaxel est ensuite répété toutes les trois semaines.

patients : âge médian : 53 ans (plage 28-71 ans) ; 39 patients, 14 hommes/25 femmes ; tumeur principale : sein (12 patients) et œsophage (8 patients)

Tableau I

nombre de patients traités		39
Sexe	masculin	14 (35,9%)
	féminin	25 (64,1%)
âge (année) médiane [range]		53 [28-71]
ECOG PS	0	15 (38,5%)
	1	24 (61,5%)
type de tumeur	sein	12 (30,8%)
	œsophage	8 (20,5%)
	tissu musculaire/mou	5 (12,8%)
	pancréas	5 (12,8%)
	autres <sup>a</sup>	9 (23,1%)
chimiothérapie antérieure	chimiothérapie antérieure (CT)	36 (92,3%)
	nombre de CT regimens pour une tumeur avancée Median [range]	1 [0-7]
	traitement antérieur aux taxanes pour tumeur avancée	18 (46,1%)
	et réfractaire <sup>b</sup>	3 (7,7%)

<sup>a</sup> incluent cancer tête/cou ou d'origine inconnue (2 patients chacun), vessie, foie, prostate, ovaire, peau (1 patient each).

<sup>b</sup> tumeur en progression pendant traitement taxanes



Tableau II

dose <sup>1</sup>	AVE8062A [mg/m <sup>2</sup> ]	docetaxel [mg/m <sup>2</sup> ]	N <sub>patients</sub>	nombre de patients avec DLT au 1 <sup>er</sup> cycle	nombre de patients avec DLT à un cycle ultérieur
I	11,5	75	3	aucun	aucun
II	15,5	75	5	aucun	1 gr 4 > 5 days (C2) neutropenia
III	20	75	3	aucun	neutropenic sepsis with gr 3 respiratory failure (C4)
IV	25	75	6	1 infection neutropénique	1 gr 3 (C10, 11, 12) nail toxicity 1 gr 3 (C6) fistula
V	30	75	3	aucun	
V	35	75	13	aucun	1 gr 3 (C2) ALAT
VI	42	75	6	-maux de tête grade 3 -1 fatigue grade 3	1 gr 3 (C2) fatigue

1. nombre de cycle médian : 3 (1-14)

5 Ces combinaisons n'ont entraîné aucun effet cardiotoxique sévère.

Tableau III

dose AVE8062A [mg/m <sup>2</sup> ]	11,5 N=3	15,5 N=5	20 N=3	25 N=6	30 N=3	35 N=13	42 N=6	total N=39
nombre évaluable (N)	3	5	3	6	2	11	6	36 (92,3%)
réponse partielle	0	1 <sup>a</sup>	0	2 <sup>a</sup>	0	0	0	3 (7,7%)
maladie stable	1	1	3	2	2	7 <sup>b</sup>	2	18 (50%)
progression tumeur	2	3	0	2	0	4	4	15 (46,2%)

10 S'agissant de la tumeur, celle-ci peut être une tumeur solide, notamment celle de l'adulte ou de l'enfant. La combinaison permet de traiter le cancer du sein, de l'ovaire, de l'œsophage, du pancréas, du tissu musculaire ou du tissu mou, le cancer tête/cou, de la vessie, du foie, de la prostate, de l'ovaire ou de la peau.

## REVENDICATIONS

1. Combinaison antitumorale et séquentielle d'**AVE8062** ou d'un sel d'**AVE8062** et de docetaxel caractérisée en ce que l'**AVE8062** est administré à un patient à une dose comprise entre 10 et 50 mg/m<sup>2</sup> puis un jour différent de la semaine, de préférence après un intervalle de 24 heures, le docetaxel à une dose comprise entre 50 et 120 mg/m<sup>2</sup>.
2. Combinaison selon la revendication 1 dans laquelle la dose d'**AVE8062** ou du sel d'**AVE8062** est de 20-40 mg/m<sup>2</sup>, plutôt de 30-40 mg/m<sup>2</sup>.
- 5 3. Combinaison selon la revendication 1 ou 2 dans laquelle la dose de docetaxel est de 50-100 mg/m<sup>2</sup>, plutôt de 60-80 mg/m<sup>2</sup>.
- 10 4. Combinaison selon la revendication 1 dans laquelle la dose d'**AVE8062** ou du sel d'**AVE8062** est de 35 mg/m<sup>2</sup> et celle de docetaxel de 75 mg/m<sup>2</sup>.
- 15 5. Combinaison selon l'une des revendications 1 à 4 dans laquelle l'**AVE8062** ou le sel d'**AVE8062** et le docetaxel sont administrés par perfusion.
- 20 6. Combinaison destinée à être administrée à un patient au cours d'un cycle comprenant une administration d'**AVE8062** ou d'un sel d'**AVE8062** marquant le début du cycle puis une administration de docetaxel caractérisée en ce que l'**AVE8062** ou le sel d'**AVE8062** est administré en premier puis un jour différent de la semaine, de préférence après un intervalle de 24 heures, est administré le docetaxel, les doses d'**AVE8062** et de docetaxel étant telles que définies à l'une des revendications 1 à 4.
- 25 7. Combinaison selon la revendication 6 caractérisée en ce que le cycle est répété, l'intervalle entre deux administrations d'**AVE8062** ou du sel d'**AVE8062** va de 1 à 4 semaines, de préférence 3.



8. Combinaison selon l'une des revendications 1 à 7 pour traiter une tumeur solide.
- 5 9. Combinaison selon la revendication 8 dans laquelle la tumeur solide n'est pas celle du sein.
- 10 10. Combinaison selon la revendication 1 à 7 pour traiter le cancer du sein, de l'ovaire, de l'œsophage, du pancréas, du tissu musculaire ou du tissu mou, le cancer tête/cou, de la vessie, du foie, de la prostate, de l'ovaire ou de la peau.
- 15 11. Utilisation de l'**AVE8062** ou d'un sel d'**AVE8062** et de docétaxel pour la préparation d'une combinaison antitumorale telle que définie à l'une des revendications 1 à 10.
12. Utilisation de l'**AVE8062** ou d'un sel d'**AVE8062** pour la préparation d'une combinaison antitumorale telle que définie à l'une des revendications 1 à 10.

