



(12) FASCICULE DE BREVET

- (11) N° de publication : **MA 33343 B1** (51) Cl. internationale : **A61K 31/337; A61K 31/068; A61P 34/00**
- (43) Date de publication : **01.06.2012**

-
- (21) N° Dépôt : **34423**
- (22) Date de Dépôt : **06.12.2011**
- (30) Données de Priorité : **06.05.2009 FR 0902189 ; 11.05.2009 FR 0902264**
- (86) Données relatives à l'entrée en phase nationale selon le PCT : **PCT/FR2010/050873 06.05.2010**
- (71) Demandeur(s) : **SANOFI, 174, Avenue de France F-75013 Paris (FR)**
- (72) Inventeur(s) : **MAGHERINI, Emmanuelle**
- (74) Mandataire : **ABU-GHAZALEH INTELLECTUAL PROPERTY (TMP AGENTS)**
-
- (54) Titre : **COMBINAISON ANTITUMORALE COMPRENANT LE CABAZITAXEL ET LA CAPECITABINE**
- (57) Abrégé : L'INVENTION EST RELATIVE À UNE COMBINAISON PHARMACEUTIQUE ANTITUMORALE COMPRENANT LE CABAZITAXEL ET LA CAPECITABINE, CES DEUX AGENTS ANTITUMORAUX POUVANT ÊTRE SOUS FORME DE BASE, SOUS FORME D'UN SEL D'UN ACIDE PHARMACEUTIQUEMENT ACCEPTABLE OU SOUS FORME D'UN HYDRATE OU D'UN SOLVAT, DESTINÉE À TRAITER LE CANCER DU SEIN MÉTASTATIQUE CHEZ LES PATIENTES PROGRESSANT APRÈS UN TRAITEMENT ANTÉRIEUR PAR ANTHRACYCLINES ET TAXANES.

RESUME

L'invention est relative à une combinaison pharmaceutique antitumorale comprenant le cabazitaxel et la capecitabine, ces deux agents antitumoraux pouvant être sous forme de base, sous forme d'un sel d'un acide pharmaceutiquement acceptable ou sous forme d'un hydrate ou d'un solvat, destinée à traiter le cancer du sein métastatique chez les patientes progressant après un traitement antérieur par anthracyclines et taxanes.



01 JUN 2012

1

COMBINAISON ANTITUMORALE COMPRENANT
LE CABAZITAXEL ET LA CAPECITABINE

La présente invention concerne une combinaison antitumorale associant le cabazitaxel et la capecitabine dans le traitement du cancer du sein métastatique chez les patientes progressant après un traitement antérieur par anthracyclines et taxanes.

5

[Art antérieur et problème technique]

Le cancer du sein touche une large partie de la population féminine mondiale : 1,15 million de cas dans le monde en 2002 ; il est prévu qu'il touche 1,4 million de cas en 2010 (*CA cancer J.Clin.* **2005**, 55, 74-108). Il s'agit du cancer le plus fréquent chez la femme.

10

Le cancer du sein métastatique (ou MBC en Anglais) est généralement traité par une chimiothérapie à base d'anthracyclines et de taxanes (« Concise Review for clinicians : advances in screening, diagnosis and treatment of breast cancer » *Mayo clinic proceedings* **2004**, 76, 810-816).

15

Le cancer peut être devenu résistant aux agents utilisés, en particulier aux taxanes, ce qui limite les options de traitement possible. Plusieurs mécanismes de résistance aux taxanes ont été décrits (expression de la P-glycoprotéine P-gp, gène mdr-1, métabolisme modifié du taxane, mutation du gène de la tubuline,...) : voir *Drug Resistance Updates* **2001**, 4(1), 3-8 ; *J.Clin.Onc.* **1999**, 17(3), 1061-1070.

20

Pour les patientes dont le cancer a progressé après un traitement antérieur à base d'anthracyclines et/ou de taxanes (75% des patients développent une résistance à ce traitement), la capecitabine en monothérapie ou la combinaison associant la capecitabine et le docetaxel est indiquée (*J.Clin.Onc.* **2002**, 20(12), 2812-2823).

25

Il a également été observé que le cabazitaxel (ou **XRP6258**) pouvait être efficace dans le traitement du cancer du sein métastatique résistant aux taxanes (« A multicenter phase II study of **XRP6258** administered as a 1-h i.v. infusion every 3 weeks in taxane-resistant metastatic breast cancer patients » *Ann.Oncol.* **2008**, 19(9), 1547-1552).

30

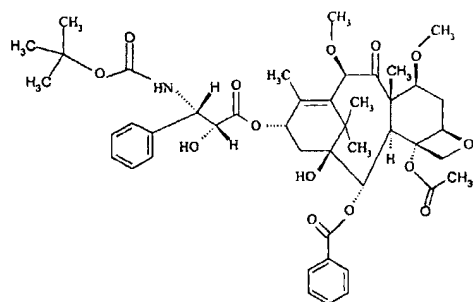
De plus, dans la conclusion de l'abstract intitulé « *In vitro* induction of Thymidine Phosphorylase by **XRP6258**, a new taxoid » présenté au Congrès de Société Française de Pharmacologie à Clermont-Ferrand du 9 au 11 avril 2008, il est précisé : « **XRP6258** induces TP expression, especially with MCF-7 breast carcinoma cells. This induction might
5 be clinically relevant in the field of **XRP6258**/capecitabine combination, assessed in patients with breast cancer, as predictive of an increased cytotoxicity in the tumor cells for the combination. ».

10 Il existe toujours un besoin de trouver et d'optimiser de nouvelles options thérapeutiques chez les patientes progressant après un traitement antérieur par anthracyclines et taxanes.

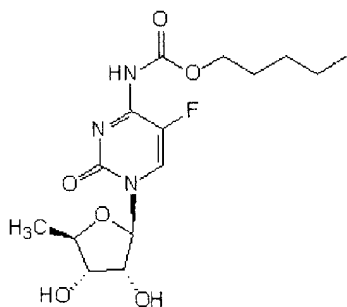
La présente invention répond à ce besoin en fournissant une nouvelle combinaison pharmaceutique antitumorale comprenant le cabazitaxel et la capecitabine pour laquelle il a fallu déterminer les doses de chaque drogue et le schéma d'administration convenable, de
15 manière à obtenir une combinaison bien tolérée qui n'exacerbe pas la toxicité de chacun des deux agents antitumoraux et qui permette le traitement des patientes progressant après un traitement antérieur par anthracyclines et taxanes afin d'en évaluer l'activité antitumorale.

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

L'invention est relative à une combinaison pharmaceutique antitumorale comprenant le cabazitaxel de formule



et la capecitabine de formule



ces deux agents antitumoraux pouvant être sous forme de base, sous forme d'un sel d'un acide pharmaceutiquement acceptable ou sous forme d'un hydrate ou d'un solvat, destinée à traiter le cancer du sein métastatique chez les patientes progressant après un traitement antérieur par anthracyclines et taxanes.

Le cabazitaxel peut être notamment sous forme d'un solvat acétonique. Plus particulièrement, le solvat acétonique du cabazitaxel contient entre 5 et 8% en poids d'acétone, de préférence entre 5 et 7%.

La combinaison comprend une quantité efficace de cabazitaxel et une quantité efficace de capecitabine.

Le cabazitaxel peut être administré à une dose (définie pour chaque administration) comprise entre 15 et 25 mg/m².

La capecitabine peut être administrée deux fois par jour à une dose (définie pour chaque administration) comprise entre 675 et 1250 mg/m², plutôt entre 825 et 1000 mg/m².

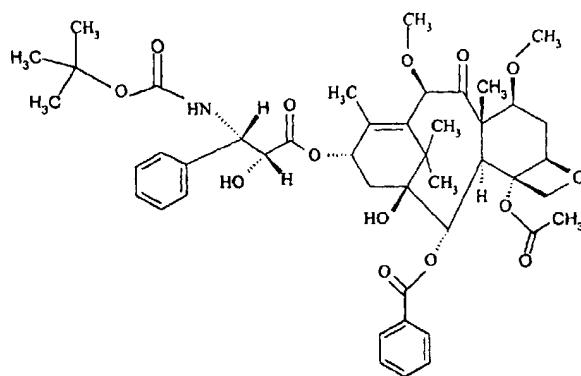
Le cabazitaxel peut être administré par perfusion à une dose comprise entre 15 et 25 mg/m² et la capecitabine est administrée par voie orale deux fois par jour pendant 14 jours à une dose (définie pour chaque administration) comprise entre 675 et 1250 mg/m², plutôt entre 825 et 1000 mg/m², ce cycle d'administration des deux agents antitumoraux étant répétés avec un intervalle entre deux administrations de cabazitaxel de 3 semaines, pouvant être prolongé de 1 à 2 semaines en fonction de la tolérance à la précédente administration de cabazitaxel.

L'invention est aussi relative à l'utilisation du cabazitaxel et de la capecitabine de formule pour la préparation de la combinaison pharmaceutique antitumorale précitée.

[Description de l'invention]**définitions**

- acide pharmaceutiquement acceptable : acide organique ou inorganique présentant une faible toxicité (voir *Pharmaceutical salts J.Pharm.Sci.* **1977**, 66, 1-19) ;
- 5 • quantité efficace : quantité d'un composé pharmaceutique produisant un effet sur le cancer traité.

S'agissant du cabazitaxel, celui appartient à la famille des taxoïdes et a pour formule :



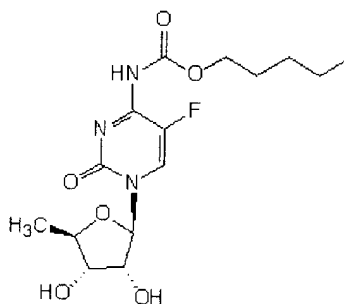
- 10 Il a pour nom chimique : 4 α -acetoxy-2 α -benzoyloxy-5 β , 20-époxy-1 β -hydroxy-7 β , 10 β -diméthoxy-9-oxo-11-taxen-13 α -yl (2R,3S)-3 tert-butoxycarbonylamino-2-hydroxy-3-phenylpropionate. Ce composé et un mode de préparation est décrit dans le document **WO 96/30355**. Le cabazitaxel peut être administré sous forme de base (cf. formule ci-dessus), sous forme d'un sel d'un acide pharmaceutiquement acceptable ou sous forme d'un
- 15 hydrate. Il peut s'agir aussi d'un solvat c'est-à-dire d'un complexe moléculaire caractérisé par l'incorporation du solvant de cristallisation dans le cristal de la molécule du principe actif (voir à ce propos, en page 1276 de *J.Pharm.Sci.* **1975**, 64(8), 1269-1288). En particulier, il pourra s'agir d'un solvat acétonique, plus particulièrement celui décrit dans **WO 2005/028462**. Il peut s'agir d'un solvat acétonique du cabazitaxel contenant entre 5 et
- 20 8% en poids d'acétone, de préférence entre 5 et 7% (% signifie teneur en acétone/teneur en acétone+cabazitaxel x100). Une valeur moyenne de la teneur en acétone est de 7%, ce qui représente à peu près la stoechiométrie en acétone qui est de 6,5% pour un solvat à une molécule d'acétone. Le mode opératoire décrit ci-dessous permet de préparer un solvat acétonique du cabazitaxel :
- 25 A une solution de 207 g de 4-acétoxy-2 α -benzoyloxy-5 β ,20-époxy-1-hydroxy-7 β ,10 β -diméthoxy-9-oxo-tax-11-ène-13 α -yle, à environ 92 % en poids dans environ 2 litres d'acétone, on ajoute à 20 \pm 5°C température ambiante, 940 ml d'eau purifiée puis on ensemence avec une suspension de 2 g de (2R,3S)-3-tert-butoxycarbonylamino-2-

hydroxy-3-phénylpropionate de 4-acétoxy-2 α -benzoyloxy-5 β ,20-époxy-1-hydroxy-7 β ,10 β -diméthoxy-9-oxo-tax-11-ène-13 α -yle isolé dans acétone/eau dans un mélange de 20 ml d'eau et 20 ml d'acétone. On laisse agiter environ 10 à 22 heures et on additionne en 4 à 5 heures 1,5 litres d'eau purifiée. On laisse agiter 60 à 90 minutes puis la suspension est
5 filtrée sous pression réduite. Le gâteau est lavé sur filtre avec une solution préparée à partir de 450 ml d'acétone et 550 ml d'eau purifiée puis séché en étuve à 55°C sous pression réduite (0,7 kPa ~~5 mmHg~~) pendant 4 heures. On obtient 197 g de (2R,3S)-3-tert-butoxycarbonylamino-2-hydroxy-3-phénylpropionate de 4-acétoxy-2 α -benzoyloxy-5 β ,20-époxy-1-hydroxy-7 β ,10 β -diméthoxy-9-oxo-tax-11-ène-13 α -yle, acétone contenant 0,1 %
10 d'eau et 7,2 % d'acétone (théorie de 6,5 % pour un solvat stœchiométrique).

Le cabazitaxel est administré par voie parentérale, telle que par administration intraveineuse, en bolus ou par perfusion. Une forme galénique du cabazitaxel adaptée à être administrée par perfusion est celle où le cabazitaxel est en solution dans l'eau en
15 présence d'excipients choisis parmi les surfactants, les cosolvants, le glucose ou le chlorure de sodium,... Par exemple, une forme galénique du cabazitaxel peut être préparée par dilution d'une solution prémix de cabazitaxel contenue dans une ampoule stérile (80 mg de cabazitaxel + 2 ml de solvant + Polysorbate 80) avec une ampoule stérile contenant une solution de 6 ml d'eau et d'éthanol (13%poids d'éthanol 95%) afin d'obtenir 8 ml d'une
20 solution prête à être rediluée dans une poche de perfusion. La concentration du cabazitaxel dans cette solution prête à être rediluée est d'environ 10 mg/ml. La perfusion est alors préparée en injectant la quantité idoine de cette solution prête à être rediluée dans la poche de perfusion contenant de l'eau et du glucose (environ 5%) ou du chlorure de sodium (environ 0,9%).

25

S'agissant de la capecitabine (CAS RN 154361-50-9), celle-ci est commercialisée par la société Roche sous la marque Xeloda®. Il s'agit d'une prodrug du 5-fluorouracyl :



et a pour nom chimique : 5'-Deoxy-5-fluoro-N4-(pentyloxycarbonyl)cytidine
30 N-[1-(5-Deoxy-beta-D-ribofuranosyl)-5-fluoro-2-oxo-1,2-dihydropyrimidin-4-yl]carbamic acid pentyl ester. Ce composé est décrit dans EP 0602454 ou US 5472949. La capecitabine

peut être administrée sous forme de base (cf. formule ci-dessus), sous forme d'un sel d'un acide pharmaceutiquement acceptable ou sous forme d'un hydrate ou d'un solvat.

5 Une forme galénique de la capecitabine adaptée à la voie orale est par exemple celle commercialisée sous la marque Xeloda[®] sous forme de comprimés contenant 150 ou 500 mg de capecitabine et du lactose anhydre comme excipient.

S'agissant de la combinaison, celle-ci consiste à associer sous forme de deux préparations pharmaceutiques distinctes le cabazitaxel et la capecitabine. La combinaison
10 peut être utilisée dans le traitement du cancer du sein métastatique, notamment pour les patientes échappant à un traitement à base d'anthracyclines et/ou de taxanes.

La combinaison est administrée de façon répétée selon un protocole qui dépend de la patiente à soigner (surface corporelle, tolérance au précédent cycle...). Le cabazitaxel peut
15 être administré par perfusion à la patiente selon un schéma intermittent avec un intervalle entre chaque administration de 3 semaines, pouvant être prolongé de 1 à 2 semaines en fonction de la tolérance de la précédente administration. La capecitabine peut quant à elle être administrée quotidiennement, par exemple sous forme de deux prises par jour, pendant une durée de 14 jours. Au cours d'un cycle, la 1^{ère} prise de capecitabine peut
20 coïncider avec l'administration du cabazitaxel.

Un exemple de protocole est le suivant : le cabazitaxel est administré par perfusion sur une durée de 1 heure environ à un jour J1 donné (1^{er} jour du cycle). La capecitabine est administrée par voie orale deux fois par jour, matin et soir, du jour J1 au jour J14 (du 1^{er} au
25 14^{ème} jour du cycle). Ce cycle consistant à administrer à la fois le cabazitaxel (à J1) et la capecitabine (de J1 à J14) est ensuite répété avec un intervalle de 3 semaines (prolongeable de 1 à 2 semaines).

Les doses de cabazitaxel et de capecitabine administrées à chaque fois à la patiente
30 dépendent de différents paramètres : surface corporelle, tolérance au précédent cycle.... Le cabazitaxel peut être administré à une dose (définie pour chaque administration) comprise entre 15 et 25 mg/m². La capecitabine peut être administrée deux fois par jour à une dose (définie pour chaque administration) comprise entre 675 et 1250 mg/m², plutôt entre 825 et 1000 mg/m².

35

De préférence, la dose recommandée est de 20 mg/m² de cabazitaxel le premier jour de traitement et de 2x1000 mg/m²/jour de capecitabine du premier au quatorzième jour, ce cycle d'administration des deux agents antitumoraux étant répété avec un intervalle entre deux administrations de cabazitaxel de 3 semaines, pouvant être prolongé de 1 à 2
5 semaines en fonction de la tolérance à la précédente administration de cabazitaxel.

[Example]

10 Une étude de phase I/II a été conduite dans quatre centres d'étude en Europe.

Partie 1 : la dose maximale administrée (Maximal Administered Dose en anglais - MAD) et la dose recommandée (Recommended Dose - RD) de cabazitaxel en association avec la capécitabine ont été déterminées.

15 Partie 2 : l'activité anti-tumorale et la caractérisation du profil de tolérance ont été déterminées à la dose recommandée

La pharmacocinétique (PK), incluant l'étude des interactions médicamenteuses, a été aussi étudiée.

20

Patientes

Critères d'inclusion principaux des patients

Les critères d'inclusion principaux ont été un âge supérieur ou égal à 18 ans, un cancer du sein métastatique ou localement récurrent et inopérable histologiquement prouvé, un indice Eastern Cooperative Oncology Group performance status (ECOG PS) de 0 à 2, une
25 exposition antérieure aux taxanes et aux anthracyclines et un fonctionnement adéquat au niveau hématologique, rénal et hépatique. Pour la partie 2, les patientes sélectionnées devaient avoir au moins 1 lésion mesurable selon les directives RECIST (*J Natl Cancer Inst* 2000, 92, 205-216).

Les critères d'exclusion principaux ont été un cancer simultané, plus d'un traitement de chimiothérapie pour cancer métastatique, l'exposition antérieure à la capécitabine ou des conditions co-morbides significatives non contrôlées.

Trente-trois patientes avec un cancer du sein métastatique ont été incluses dans l'étude, 5 toutes précédemment traitées avec des anthracyclines et des taxanes: 15 patientes pour la partie 1 et 18 pour la partie 2.

Les caractéristiques relatives aux patientes traitées sont précisées dans le **Tableau I**.

Tableau I

| | |
|---|-----------------|
| nombre de patientes | 33 |
| âge médian [min-max] (doit être >=18) | 55 [34-74] |
| diagnostic : | |
| - carcinome ductal infiltrant | 25 (76%) |
| - carcinome lobulaire infiltrant | 4 (12%) |
| - carcinome mixte infiltrant | 4 (12%) |
| temps médian depuis le diagnostic initial en années [min-max] | 4,97 [1,2-21,5] |
| statut Her2 Neu par FISH | |
| négatif | 33 (100%) |
| récepteur hormonal | |
| ER+ et/ou PR+ | 29 (88%) |
| Er- et PR- | 4 (12%) |
| ECOG PS à l'entrée dans l'étude | |
| 0 | 20 (61%) |
| 1 | 13 (39%) |
| nombre médian d'organes métastatiques | 3 (1-6) |
| statut de la maladie au début du traitement | métastatique : |
| principaux organes envahis: | 33 (100%) |
| os | 27 (82%) |
| foie | 20 (61%) |
| ganglions distants | 13 (39%) |
| poumon | 10 (30%) |
| plèvre | 7 (21%) |

| | |
|--|----------|
| ganglions régionaux | 4 (12%) |
| autres ^a | 6 (18%) |
| traitement antérieur | |
| Nb de lignes de chimiothérapie antérieure pour maladie avancée : | |
| 0 | 5 (15%) |
| 1 | 28 (85%) |

^a inclut surrénal, tissu mou, péritoine, épanchement péricardique.

ECOG PS: Eastern Cooperative Oncology Group performance status; ER: récepteur aux oestrogènes ; PgR: récepteur à la progesterone ; HER2: human epidermal growth factor receptor.

Pharmacocinétique:

- 5 Les paramètres de pharmacocinétique ont été calculés pour le cabazitaxel, la capecitabine, et leur métabolites (C_{max} , T_{max} , AUC_{0-last} , AUC , $t_{1/2\lambda}$).

Des prélèvements de sang ont été rassemblés à des moments divers dans la partie 1 de l'étude et testés par chromatographie liquide couplée à des méthodes de spectrométrie de masse.

- 10 L'analyse pharmacocinétique n'a pas révélé d'apparente interaction entre le cabazitaxel et la capecitabine; la pharmacocinétique du cabazitaxel et de son métabolite ne semble pas affectée par la co-administration de capecitabine et *vice versa*.

Partie 1 : détermination de la dose maximale administrée (Maximal Administered Dose an anglais - MAD) et de la dose recommandée (Recommended Dose - RD) de cabazitaxel en association avec la capécitabine

5

Les toxicités doses limitantes (DLTs) c'est-à-dire la liste des évènements à surveiller, qui permettent de guider l'escalade de dose, ont tout d'abord été prédéfinies dans le protocole en accord avec l'échelle de classification NCI-CTCAE version 3.

10 L'augmentation des doses a été étudiée par groupe de trois patientes tant qu'aucune DLT n'a été observée. Si une DLT a été constatée chez une patiente, le groupe a été étendu à six patientes, la MAD étant atteinte si au moins 2 patientes ont atteint une DLT. La RD a été défini comme la plus haute dose à laquelle moins de 33 % des patientes ont présenté une DLT.

15 Premier niveau de dose :

- 3 patientes - cabazitaxel 20 mg/m² (J1) et capecitabine 825 mg/m² deux fois par jour (J1-14)

- 1 DLT de type neutropénie grade 4 durant plus de 7 jours chez une patiente a été observée

20 - groupe étendu à 6 patientes sans nouvelles DLTs.

Second niveau de dose :

- 3 patientes - cabazitaxel 20 mg/m² (J1) et capecitabine 1000 mg/m² deux fois par jour (J1-14)

- pas de DLT observée.

Troisième niveau de dose :

- 3 patientes - cabazitaxel 25 mg/m² (J1) et capecitabine 1000 mg/m² deux fois par jour
5 (J1-14)

- 1 DLT de type neutropénie grade 4 durant plus de 7 jours chez une patiente a été observée

- groupe étendu à 6 patientes – une seconde DLT du même type chez une autre patiente a été observée.

10

La MAD a par conséquent été définie comme étant : cabazitaxel 25 mg/m² et capecitabine 1000 mg/m².

La RD a par conséquent été définie comme étant : cabazitaxel 20 mg/m² et capecitabine 1000 mg/m².

15

Partie 2 : Etude de l'activité anti-tumorale et caractérisation du profil de tolérance à la dose recommandée.

Les patientes incluses dans la partie 2 de l'étude ont été traitées avec la RD.

20

Le critère d'évaluation d'efficacité principal a été le taux de réponse objective (Objective Response Rate en anglais – ORR).

Le taux de réponse objective est défini, selon les directives RECIST (*J Natl Cancer Inst* 2000, 92, 205-216), comme la proportion de patientes avec une réponse complète

(Complete Response - CR) ou une réponse partielle (Partial Response - PR) confirmée divisée par le nombre total de patientes dans la population d'analyse.

Les critères secondaires d'évaluation d'efficacité ont été la durée de réponse au traitement (Duration of response en anglais - DR) et le temps de progression (Time To Progression - TTP).

Le temps jusqu'à progression (TTP) est défini, selon les directives RECIST (*J Natl Cancer Inst* 2000, 92, 205-216), comme le temps écoulé entre la première date d'administration de la combinaison et la date de la première documentation d'une progression de la maladie.

La durée de réponse au traitement (DR) est définie, selon les directives RECIST (*J Natl Cancer Inst* 2000, 92, 205-216), comme le temps écoulé entre la date de la première documentation d'une réponse objective (CR ou PR) et la date de la première documentation d'une progression de la maladie ou la survenue d'un décès.

La capecitabine est administrée par voie orale deux fois par jour, matin et soir, du jour J1 au jour J14 (du 1^{er} au 14^{ème} jour du cycle). Deux heures après l'administration du matin, le cabazitaxel est administré par perfusion (iv) sur une durée de 1 heure environ au jour J1 (1^{er} jour du cycle). Ce cycle consistant à administrer à la fois le cabazitaxel (à J1) et la capecitabine (de J1 à J14) est ensuite répété toutes les trois semaines.

Le **tableau II** détaille un exemple concret d'un cycle.

Tableau II

| heure | jour J1 | jours J2 à J14 |
|-------|---------------------------|---------------------------|
| 7:30 | petit déjeuner | petit déjeuner |
| 8:00 | capecitabine (voie orale) | capecitabine (voie orale) |
| 10:00 | cabazitaxel (perfusion) | |
| 19:30 | dîner | dîner |
| 20:00 | capecitabine (voie orale) | capecitabine (voie orale) |

Les doses ont pu être réduites et la durée du cycle de traitement a pu être prolongée en cas d'évènement indésirable (Adverse Event en anglais - AE) sévère. Le traitement a été

continué jusqu'à la progression de maladie, la présence d'AE inacceptable ou le retrait de consentement de la patiente.

Un examen physique, des numérations globulaires, des formules leucocytaires complètes et des analyses de chimie sanguine ont été réalisés avant le recrutement des patientes et régulièrement pendant le traitement. Des évaluations tumorales par radiologie ont été réalisées au recrutement des patientes et toutes les 6 semaines. Les réponses ont été confirmées par 2 évaluations à au moins 4 semaines d'intervalle. Des données complémentaires ont été rassemblées toutes les 6 semaines jusqu'à la date de d'arrêt de l'étude.

Le **Tableau III** résume les caractéristiques de traitement des patients aux différents niveaux de dose testés.

Tableau III

| dose | | DL1 (20 mg/m ² cabazitaxel + 2x825 mg/m ² /jour capecitabine pendant 14 jours) | DL2 (20 mg/m ² cabazitaxel + 2x1000 mg/m ² /jour capecitabine pendant 14 jours) | DL3 (25 mg/m ² cabazitaxel + 2x1000 mg/m ² /jour capecitabine pendant 14 jours) | total |
|---|----------------------|---|--|--|------------------|
| nombre de patientes | | 6 | 21 ^a | 6 | 33 |
| nombre de cycles | | 30 | 112 | 36 | 178 |
| cabazitaxel | total | 30 | 109 | 36 | 175 |
| | médiane [min-max] | 4,5 [2-12] | 5 [2-13] | 5,5 [4-9] | 5 [2-13] |
| capecitabine | total | 30 | 112 | 36 | 178 |
| | médiane [min-max] | 4,5 [2-12] | 6 [2-13] | 5,5 [4-9] | 5 [2-13] |
| Nombre de patients avec un traitement retardé | | 1 | 10 | 5 | 16 |
| nombre de patients avec réduction de dose | cabazitaxel | 1 | 4 | 5 | 10 |
| | capecitabine | 0 | 3 | 4 | 7 |
| dose intensité relative médiane | cabazitaxel | 0,97 [0,86-1,01] | 0,97 [0,69-1,00] | 0,82 [0,74-0,91] | 0,96 [0,69-1,01] |
| | capecitabine | 0,92 [0,64-1,00] | 0,89 [0,55-1,02] | 0,83 [0,71-1,03] | 0,87 [0,55-1,03] |

5 ^a incluant 3 patientes de la partie 1 et 18 patients supplémentaires

Tolérance

Les évènements indésirables (AE) les plus fréquents ont été les troubles gastrointestinaux, la fatigue, le syndrome pied-main et la toxicité hématologique, ce qui correspond au profil généralement attendu d'une association taxane-capécitabine.

Le **Tableau IV** présente les résultats d'activité anti-tumorale aux différents niveaux de dose testés.

Tableau IV

| Résultats nombre de patientes (%) | DL1 (20 mg/m ² cabazitaxel + 2x825 mg/m ² /jour capecitabine pendant 14 j) | DL2 (20 mg/m ² cabazitaxel + 2x1000 mg/m ² /jour capecitabine pendant 14 j) | DL3 (25 mg/m ² cabazitaxel + 2x1000 mg/m ² /jour capecitabine pendant 14 j) | total |
|--------------------------------------|---|--|--|----------------------|
| nombre de patientes | 6 | 21 ^a | 6 | 33 |
| réponse complète | 0 | 1 (5) ^c | 1 (17) | 2 (6) |
| réponse partielle | 0 | 4 (19) | 1 (17) | 5 (15) |
| stabilisation | 5 (83) | 11 (52) | 4 (67) | 20 (64) ^p |
| progression | 1 (17) | 5 (24) | 0 | 6 (18) |
| ORR, % (95% CI) | - | 24 (8-47) | - | - |
| RD moyenne, mois (intervalle) | - | 3,06 (2,1-8,4) | 4,42 (3,1-5,8) | 3,06 (2,1-8,4) |
| TTP moyen, mois (95% CI) | | 4,9 (2,7-NA) | NA | 4,9 (3,4-NA) |

^a incluant 3 patientes de la partie 1 et 18 patients supplémentaires

^b incluant 7 patientes ayant une réponse partielle non confirmée (4 patientes avec cabazitaxel 20 mg/m² + capecitabine 825 mg/m²; 2 patientes avec cabazitaxel 20 mg/m² + capecitabine 1000 mg/m² et 1 patiente avec cabazitaxel 25 mg/m² + capecitabine 1000 mg/m²).

^c Patiente avec une carcinose péritonéale à l'entrée dans l'étude qui a présenté une CR confirmée.

CI : intervalle de confiance; NA : non disponible.

La partie 2 de l'étude a confirmé la faisabilité de la combinaison pharmaceutique antitumorale comprenant le cabazitaxel et la capecitabine à la dose recommandée puisqu'il a été constaté que la combinaison est bien tolérée et n'exacerbe pas la toxicité de chacun des deux agents antitumoraux. De plus des signaux d'activité anti-tumorale encourageants on été observés à cette dose.

Une activité anti-tumorale a par ailleurs été constatée à tous les niveaux de dose testés.

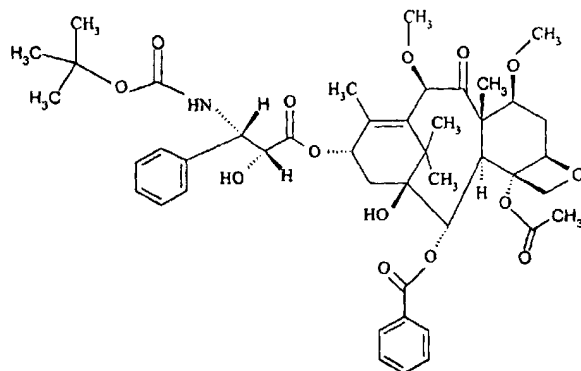
Au total 7 patientes ont présenté une réponse objective.

Il est remarquable de noter que 2 des 4 patientes qui avaient une progression de la maladie comme meilleure réponse sous la thérapie antérieure par taxane, ont vu leur cancer se stabiliser avec la combinaison cabazitaxel et capécitabine, tandis que 4
5 patientes qui avaient une stabilisation de leur maladie comme meilleure réponse sous la thérapie antérieure par taxane, ont obtenu une réponse objective au traitement.

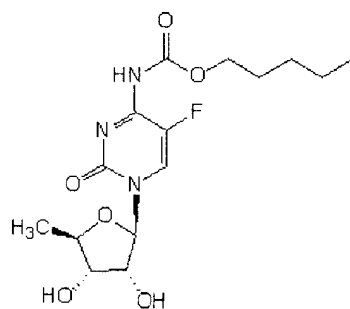


REVENDICATIONS

1. Combinaison pharmaceutique antitumorale comprenant le cabazitaxel de formule



et la capecitabine de formule



5 ces deux agents antitumoraux pouvant être sous forme de base, sous forme d'un sel d'un acide pharmaceutiquement acceptable ou sous forme d'un hydrate ou d'un solvat destinée à traiter le cancer du sein métastatique chez les patientes progressant après un traitement antérieur par anthracyclines et taxanes.

10 2. Combinaison selon la revendication 1 comprenant une quantité efficace de cabazitaxel et une quantité efficace de capecitabine.

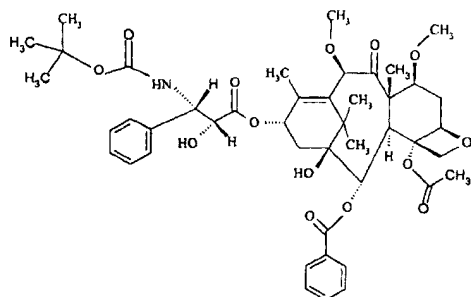
3. Combinaison selon la revendication 1 ou 2 dans laquelle le cabazitaxel est sous forme d'un solvat acétonique.

15

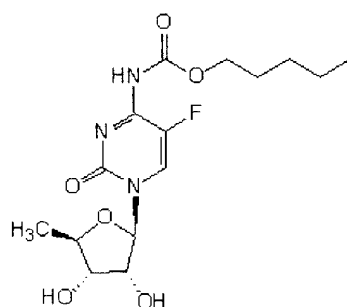
4. Combinaison selon la revendication 3 dans laquelle le solvat acétonique du cabazitaxel contient entre 5 et 8% en poids d'acétone, de préférence entre 5 et 7%.

5. Combinaison selon la revendication 1 à 4 dans laquelle le cabazitaxel est administré à une dose (définie pour chaque administration) comprise entre 15 et 25 mg/m².
- 5 6. Combinaison selon la revendication 1 à 5 dans laquelle la capecitabine est administrée deux fois par jour à une dose (définie pour chaque administration) comprise entre 675 et 1250 mg/m².
7. Combinaison selon la revendication 6 dans laquelle la capecitabine est administrée pendant 14 jours.
- 10 8. Combinaison selon la revendication 1 à 7 dans laquelle le cabazitaxel est administré par perfusion à une dose comprise entre 15 et 25 mg/m² et la capecitabine est administrée par voie orale deux fois par jour pendant 14 jours à une dose (définie pour chaque administration) comprise entre 675 et 1250 mg/m², plutôt entre 825 et 1000 mg/m², ce cycle d'administration des deux agents antitumoraux étant répété avec un intervalle entre deux administrations de cabazitaxel de 3 semaines, pouvant être prolongé de 1 à 2 semaines en fonction de la tolérance à la précédente administration de cabazitaxel.
- 15 9. Combinaison selon la revendication 8 dans laquelle le cabazitaxel est administré à la dose de 20 mg/m² le premier jour de traitement et la capecitabine est administrée à la dose de 2x1000 mg/m²/jour du premier au quatorzième jour de traitement.
- 20 10. Combinaison selon la revendication 8 ou 9 dans laquelle au cours d'un cycle, la 1^{ère} prise de capecitabine coïncide avec l'administration du cabazitaxel.

11. Utilisation du cabazitaxel de formule



et de la capecitabine de formule



pour la préparation d'une combinaison pharmaceutique antitumorale telle que définie à l'une des revendications 1 à 10.

