

ROYAUME DU MAROC

OFFICE MAROCAIN DE LA PROPRIETE (19)
INDUSTRIELLE ET COMMERCIALE



المملكة المغربية

المكتب المغربي
للملكية الصناعية والتجارية

(12) FASCICULE DE BREVET

(11) N° de publication : **MA 33346 B1**
(51) Cl. internationale : **A61K 31/167; A61K 31/4412;
A61P 35/00**
(43) Date de publication : **01.06.2012**

(21) N° Dépôt :
34428

(22) Date de Dépôt :
06.12.2011

(30) Données de Priorité :
07.05.2009 FR 09/02210

(86) Données relatives à l'entrée en phase nationale selon le PCT :
PCT/FR2010/050874 06.05.2010

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

(72) Inventeur(s) :
DEMERS, Brigitte ; VRIGNAUD, Patricia

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

(54) Titre : **COMBINAISON ANTITUMORALE COMPRENANT L'AVE8062 ET LE SORAFENIB**

(57) Abrégé : L'invention est relative à une combinaison pharmaceutique antitumorale comprenant l'VE8062 de formule (I)..et le sorafenib de formule (II).. ces deux agents antitumoraux pouvant être sous forme de base ou sous d'un sel d'un acide pharmaceutiquement acceptable.

RESUME

L'invention est relative à une combinaison pharmaceutique antitumorale comprenant IAVE8062 de formule (I)..et le sorafenib de formule (II).. ces deux agents antitumoraux pouvant être sous forme de base ou sous d'un sel d'un acide pharmaceutiquement acceptable.

9

01 JUN 2012

COMBINAISON ANTITUMORALE COMPRENANT
L'AVE8062 ET LE SORAFENIB

La présente invention concerne une combinaison antitumorale associant l'**AVE8062** et le sorafenib efficace dans le traitement des cancers, plus particulièrement des tumeurs solides.

5 **[Art antérieur]**

WO 2007/077309 décrit la combinaison entre l'antivasculaire **AVE8062** (ou VDA, Vascular Disrupting Agent) et l'antiangiogénique VEGF Trap.

WO 99910779 décrit la combinaison **AVE8062** / sel de platine.

10

WO 2004/037258 décrit la combinaison **AVE8062** avec divers agents antitumoraux choisis parmi les taxanes (taxol, taxotere), les agents alkylants (cyclophosphamide, isosfamide,...), les antimétabolites (5-FU, cytarabine,...), l'épidophylloptoxine, les antibiotiques (doxorubicine,...), les vinca alcaloïdes.

15

EP 1407784 décrit la combinaison **AVE8062** / dexaméthasone.

20

Sur le site www.clinicaltrials.gov, la phase de recrutement de patients pour l'étude de phase I de la combinaison combretastatine CA4P / Avastin (« Safety study of increasing doses of combretastatin in combination with Bevacizumab (Avastin) in patients with advanced solid tumors ») est décrite. Il est précisé que les patients exclus sont ceux ayant déjà subi un traitement à base d'un inhibiteur de VEGF ou VEGFR tel que le sorafenib ou le sunitinib (« exclusion criteria : prior therapy with CA4P or bevacizumab, or other agents which target vascular endothelial growth factor (VEGF) or VEGFR signaling such as Sorafenib and Sutent »).

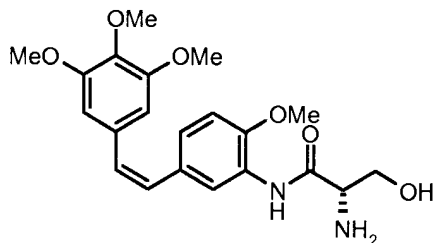
25

Sur la fiche du Nexavar disponible sur le site de l'EMA (<http://www.emea.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/nexavar/H-690-PI-fr.pdf>), il est indiqué que le Nexavar® (tosylate de sorafenib) peut être associé à différents agents anti-cancéreux comme la gemcitabine, l'oxaliplatine, la doxorubicine, l'irinotecan ou le docétaxel.

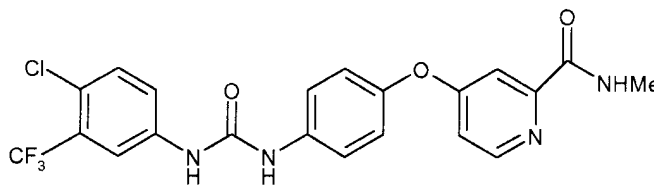
30

[Brève description de l'invention]

L'invention est relative à une combinaison pharmaceutique antitumorale comprenant l'**AVE8062**



de formule :



et le sorafenib de formule :

, ces deux

agents antitumoraux pouvant être sous forme de base ou sous forme d'un sel d'un acide pharmaceutiquement acceptable. La combinaison comprend une quantité efficace de l'**AVE8062** et une quantité efficace du sorafenib.

La combinaison est destinée à être administrée à un patient au cours d'un cycle comprenant une administration d'**AVE8062** marquant le début dudit cycle et plusieurs administrations de sorafenib, la combinaison étant décalée dans le temps et non concomitante, l'**AVE8062** étant administré
 5 avant la toute première administration du sorafenib. L'**AVE8062** peut être administré le même jour que le sorafenib avec un délai de 1 à 4 heures avant la toute première administration du sorafenib. L'**AVE8062** peut aussi être administré la veille de la toute première administration du sorafenib, plus particulièrement avec un délai d'au moins 24 heures. Le cycle est répété,
 10 l'intervalle entre deux administrations d'**AVE8062** allant de 1 à 4 semaines.

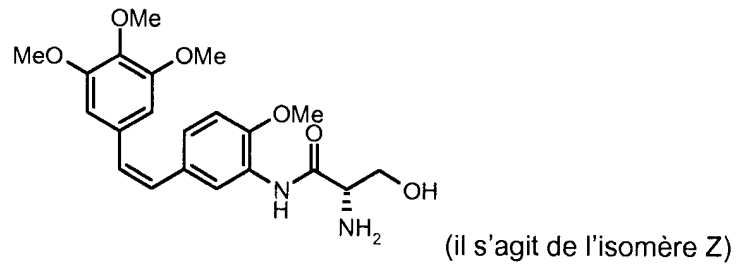
L'invention est aussi relative à l'utilisation d'**AVE8062** et de sorafenib pour la préparation de la combinaison antitumorale ci-dessus décrite.

[Description de l'invention]

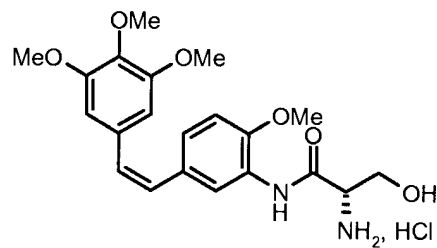
définitions

- acide pharmaceutiquement acceptable : acide organique ou inorganique présentant une faible toxicité (voir « Pharmaceutical salts » *J.Pharm.Sci.* **1977**, 66, 1-19) ;
- quantité efficace : quantité d'un composé pharmaceutique produisant un effet sur la tumeur traitée.

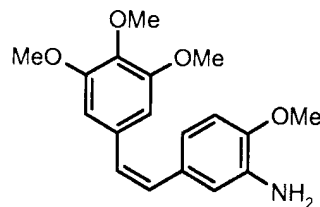
S'agissant de l'AVE8062, celui appartient à la famille des combrétastatines et a pour formule :



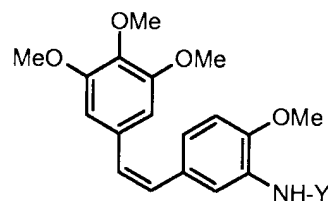
Il s'agit d'un agent antivasculaire (ou VDA, Vascular Disrupting Agent). Il a pour nom chimique : (Z)-N-[2-methoxy-5-[2-(3,4,5-triméthoxyphényl)vinyl]phényl]-L-sérinamide. Ce composé qui est décrit dans EP 731085 B1 peut être préparé selon le procédé décrit dans WO 03/084919. L'AVE8062 peut être administré sous forme de base (cf. formule ci-dessus) ou sous forme d'un sel d'un acide pharmaceutiquement acceptable, par exemple sous forme du chlorhydrate, représenté ci-dessous :



Une fois administré, l'AVE8062 libère *in vivo* le métabolite actif (Z)-1-(3-amino-4-méthoxyphényl)-2-(3,4,5-triméthoxyphényl)éthène qui a pour formule :

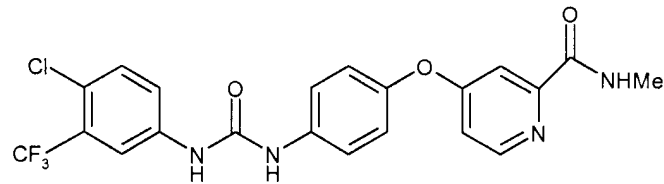


On peut donc aussi substituer à l'AVE8062 une autre combrétastatine de formule :



sous forme de base ou sous forme d'un sel d'un acide pharmaceutiquement acceptable, dans laquelle Y représente un acide aminé, qui libère *in vivo* ce métabolite.

S'agissant du sorafenib, celui-ci est commercialisé par la société Bayer HealthCare sous la marque Nexavar®. Le sorafenib est un inhibiteur multikinase ciblant les récepteurs VEGF et BRAF qui a pour formule chimique :



et a pour nom chimique : 4-[4-[[4-chloro-3-(trifluorométhyl)phényl]carbamoylamino]phenoxy]-N-méthyl-pyridine-2-carboxamide. Il s'agit d'un agent antiangiogénique. Ce composé est décrit dans **WO 00/42012** et **WO 00/41698**. Le sorafenib peut être administré sous forme de
5 base (cf. formule ci-dessus) ou sous forme d'un sel d'un acide pharmaceutiquement acceptable, par exemple sous forme de tosylate.

S'agissant de la combinaison, celle-ci consiste à associer sous forme de deux préparations pharmaceutiques distinctes l'**AVE8062** et le sorafenib.

10

La combinaison est administrée de façon répétée au cours de plusieurs cycles selon un protocole qui dépend de la nature et du stade du cancer à traiter ainsi que du patient à soigner (âge, poids, précédent(s) traitement(s), ...). Chaque cycle débute avec l'administration de l'**AVE8062** et comprend en plus de celle-ci, plusieurs administrations de sorafenib (un cycle se caractérise
15 donc par une administration d'**AVE8062** marquant le début dudit cycle et plusieurs administrations de sorafenib). L'**AVE8062** est administré à un patient selon un schéma intermittent avec un intervalle entre deux administrations (durée d'un cycle) pouvant aller de 1 à 4 semaines, par exemple de 3 semaines (remarque : dans le cadre des essais sur les souris, l'intervalle d'aministration de l'**AVE8062** a été de 4 ou 5 jours). Le sorafenib peut être quant à lui
20 administré à un patient selon un schéma journalier pendant une certaine durée du cycle. Le sorafenib peut éventuellement être administré jusqu'à la fin d'un cycle.

Le mode d'administration peut être la voie parentérale et/ou la voie orale et dépend de la forme galénique utilisée pour l'agent antitumoral. Par voie parentérale, l'agent antitumoral peut être
25 administré par voie intraveineuse en bolus ou préparé dans une poche de perfusion intraveineuse, avec des vecteurs pharmaceutiquement acceptables par différents procédés connus de l'homme du métier. Selon un mode particulier, l'**AVE8062** est administré par voie parentérale, telle que par administration intraveineuse, en bolus ou par perfusion, et le sorafenib est administré par voie orale.

30

Une forme galénique de l'**AVE8062** adaptée à la voie parentérale est celle où l'**AVE8062** est en solution dans l'eau. Une forme galénique du sorafenib adaptée à la voie orale est par exemple

celle commercialisée sous la marque Nexavar[®] sous forme de comprimés contenant 274 mg de sorafenib sous forme de tosylate de sorafenib (équivalent à 200 mg de principe actif).

5 Les doses d'**AVE8062** et de sorafenib administrées à chaque fois à un patient dépendent de différents paramètres telles que la nature et du stade du cancer à traiter ainsi que du patient à soigner (âge, poids, précédent(s) traitement(s),...). L'**AVE8062** peut être administré à une dose tolérée comprise entre 5 et 100, 5 et 60, 10 et 50, 20 et 42, 20 et 40 mg/m² (poids/surface corporelle, dose définie pour chaque administration). Le sorafenib peut être administré quant à lui à une dose tolérée comprise entre 200 et 600 mg, 300 et 500 mg (dose définie pour chaque administration).
10 Le sorafenib peut être pris deux fois par jour à une dose de principe actif de 200 mg, ce qui correspond à une dose journalière de 400 mg. De plus, selon la notice du produit, il est recommandé de prendre ce produit au moins une heure avant ou deux heures après un repas.

15 La combinaison est efficace dans le traitement des cancers, plus particulièrement des tumeurs solides en général, plus particulièrement d'un sarcome, de cancers du poumon, de l'ovaire, du rein ou du foie.

Il a été constaté qu'une meilleure efficacité dans le traitement de la tumeur est obtenue lorsque, au cours d'un cycle, l'administration des deux agents antitumoraux est décalée dans le temps et pas concomitante, l'**AVE8062** étant administré avant la toute première administration du sorafenib.
20

Selon un mode particulier, l'**AVE8062** est administré le même jour et avec un délai de 1 à 4 heures avant la toute première administration du sorafenib. Exemple de cycle : jour J1 : perfusion d'AVE8062 et 1 à 4 heures après la perfusion, prise orale du sorafenib (par ex. sous forme de deux prises de sorafenib) ; jour J2 à J14 : prise orale du sorafenib (par ex. sous forme de deux prises de sorafenib) puis reprise du cycle à J1+3 semaines.
25

Selon un autre mode particulier, l'**AVE8062** est administré la veille de la toute première administration du sorafenib. Plus particulièrement, le délai entre l'administration de l'AVE8062 et la toute 1^{ère} administration du sorafenib est d'au moins 24 heures. Exemple de cycle : jour J1 : perfusion d'AVE8062 ; jour J2 après délai d'au moins 24 heures : prise orale du sorafenib (par ex. sous forme de deux prises de sorafenib) ; jour J3 à J14 : prise orale du sorafenib (par ex. sous forme de deux prises de sorafenib) puis reprise du cycle à J1+3 semaines.
30
35

L'efficacité d'une combinaison peut être démontrée par la détermination de sa synergie thérapeutique. Une combinaison manifeste une synergie thérapeutique si elle est thérapeutiquement supérieure au meilleur agent utilisé seul à sa dose optimale (T.H. Corbett et al., Cancer Treatment Reports **1982**, 66, 1187). L'efficacité d'une combinaison peut être également démontrée par comparaison de la dose maximale tolérée de la combinaison avec la dose maximale tolérée de chacun des constituants séparés dans l'étude en question. Cette efficacité peut être quantifiée par le \log_{10} des cellules tuées, lequel est déterminé par la formule suivante :

$$\log_{10} \text{ des cellules tuées} = T-C (\text{jours})/3,32 \times T_d$$

dans laquelle T-C représente le délai de croissance tumorale, ce qui est le temps moyen en jours pour que les tumeurs du groupe traité (T) atteignent une valeur prédéterminée (1 g par exemple) et pour que les tumeurs du groupe contrôle (C) atteignent la même valeur et T_d représente le temps en jours nécessaire pour que le volume des tumeurs du groupe contrôle double pendant la phase exponentielle de la croissance tumorale (T.H. Corbett et al. Cancer, **1977**, 40, 2660-2680 ; F.M. Schabel et al., Cancer Drug Development, Part B, Methods in Cancer Research **1979**, 17, 3-51, New York, Academic Press Inc.). Un produit est considéré actif si le \log_{10} des cellules tuées est supérieur ou égal à 0,7. Un produit est considéré très actif si le \log_{10} est supérieur à 2,8. Quand la durée de traitement est au moins égale à 10 jours, et/ou est différent entre les deux agents évalués dans la combinaison, on peut calculer le log cell kill net :

$$\log_{10} \text{ cell kill net} = (T-C \text{ en jours}) - (\text{durée de traitement en jours})/3,32 \times T_d.$$

L'activité dans ce cas est déclarée pour un log cell kill net positif (>0). Une activité cytostatique correspond à un log cell kill net de 0, c'est-à-dire que la durée de traitement est égale à la durée de l'effet antitumoral.

La combinaison, utilisée à sa propre dose maximale tolérée, dans laquelle chacun des constituants sera présent à une dose généralement n'excédant pas sa dose maximale tolérée, manifestera une synergie thérapeutique lorsque le \log_{10} des cellules tuées est supérieur d'au moins 1 \log_{10} quand il est comparé à la valeur du \log_{10} des cellules tuées du meilleur constituant lorsqu'il est administré seul.

[Exemples]

Effet antitumoral et tests

L'efficacité des combinaisons sur des tumeurs solides peut être déterminée expérimentalement de la manière suivante : les animaux soumis à l'expérience sont des souris femelles SCID qui sont greffées bilatéralement par voie sous-cutanée avec 30 à 60 mg d'un fragment de tumeur

humaine de poumon non à petites cellules, NCI-H460 (ATCC#HTB-177) au jour 0. Dans le cas d'un traitement d'une tumeur précoce, les animaux implantés sont distribués aléatoirement dans différents groupes destinés à recevoir, ou non (contrôles), le ou les traitements. Ici où il s'agit d'un traitement de tumeurs avancées, les animaux, porteurs de tumeurs ayant atteint une taille tumorale préalablement définie et supérieure à 150 mg, sont distribués dans les différents groupes, de traitements et contrôles, de manière à ce que la gamme de taille tumorale soit comparable d'un groupe à l'autre. Les animaux ne portant pas de tumeurs peuvent être également soumis aux mêmes traitements que les animaux portant des tumeurs afin d'être capable de dissocier l'effet toxique de l'effet spécifique sur la tumeur. Généralement, la chimiothérapie commence de 3 à 22 jours après la greffe, selon le type de tumeur et la taille tumorale désirée. Les animaux sont observés et pesés tous les jours. Une dose induisant une perte de poids de 20% ou plus au nadir (moyenne du groupe) ou une mortalité de 10% ou plus est considérée comme toxique. L'évaluation de l'activité tumorale est réalisée à la plus forte dose non toxique, ou à la plus forte dose testée, dans le cadre d'un agent non cytotoxique.

Les tumeurs sont mesurées 2 ou 3 fois par semaine jusqu'à ce que la tumeur atteigne approximativement 2 g ou jusqu'à ce que l'animal meure si cela survient avant que la tumeur atteigne 2 g. Les animaux sont autopsiés lorsqu'ils sont sacrifiés.

L'activité antitumorale est déterminée conformément à différents paramètres enregistrés tels que la dose (mg/kg), le mode d'administration, le temps d'administration, la toxicité et le \log_{10} des cellules tuées qui est fonction du délai de croissance tumorale ainsi que du temps de doublement de la tumeur.

Dans le cadre des études qui suivent, l'AVE8062 sous forme de chlorhydrate est formulé dans l'eau avec 0,9% NaCl. Le sorafenib est formulé avec 12,5% d'éthanol, 12,5% de polysorbate 80 et 75% de glucose 5% dans l'eau.

étude 1 : Sorafenib administré simultanément à l'AVE8062 (Tableau I)

L'AVE8062 a été administré par voie intraveineuse aux jours 9 et 13 suivant l'implantation de la tumeur. Le sorafenib a été administré par voie orale du jour 9 au jour 24. Quand les deux agents ont été administrés en combinaison, les mêmes schémas ont été utilisés que pour les agents seuls, la combinaison des deux agents ayant été réalisée simultanément aux jours 9 et 13.

Le temps de doublement de la tumeur a été de deux jours.

Le poids tumoral médian au début des traitements a été de 219 à 234 mg, le contrôle ayant atteint un poids tumoral de 1000 mg, 12,8 jours après la greffe tumorale.

5 La plus haute dose évaluée (HED) de l'**AVE8062** est 58 mg/kg par injection, soit une dose totale de 116 mg/kg. A cette dose, l'**AVE8062** est actif avec 0,9 log₁₀ de cellules tuées (log cell kill), 1/6 régression partielle (PR = régression de 50% de la taille tumorale initiale) étant obtenue à cette dose.

10 Le sorafenib à sa plus haute dose testée (HDT) de 62 mg/kg par administration, soit une dose totale de 992 mg/kg, est également actif avec 2,3 log cell kill. Cependant, le sorafenib n'a pas eu une activité cytostatique à cette dose (-0,1 log cell kill net), la tumeur s'étant échappée sous traitement.

15 La plus haute dose non toxique (HNTD) de la combinaison a été déterminée à la dose de 36 mg/kg par administration d'**AVE8062** combinée avec celle de 62 mg/kg par administration de sorafenib, les doses supérieures de la combinaison ayant été trouvées toxiques. A cette HNTD, la combinaison est active avec 2,4 log cell kill, et 0,0 log cell kill net. Cependant, aucune régression partielle n'a été obtenue à cette dose. Les doses inférieures de la combinaison sont également actives (2,2 à 2,5 log cell kill), sans induire non plus de régression tumorale.

20

En conclusion, l'administration concomitante de l'**AVE8062** et du sorafenib est active maintenant au minimum le gain thérapeutique de chacun des deux agents seuls. De plus, on a pu constater que cette activité est maintenue à plusieurs niveaux de dose seulement pour la combinaison.

25 **étude 2 : Sorafenib administré 1 h après l'AVE8062 dans la combinaison (Tableau II)**

L'AVE8062 a été administré par voie intraveineuse aux jours 10 et 14 suivant l'implantation de la tumeur. Le sorafenib a été administré par voie orale du jour 10 au jour 14. Les deux agents ont été administrés en combinaison, selon les mêmes schémas que ceux utilisés pour les agents seuls, mais l'administration du sorafenib ayant été décalée d'une heure après l'administration de

30 l'AVE8062.

Le temps de doublement de la tumeur a été de 1,6 jours.

Le poids tumoral médian au début des traitements a été de 431 à 458 mg, le contrôle ayant atteint un poids tumoral de 1500 mg, 13,2 jours après la greffe tumorale.

35

Les 2 plus hautes doses d'AVE8062 ont été toxiques et la plus haute dose non toxique (HNTD) est 22,3 mg/kg par injection, soit une dose totale de 44,6 mg/kg. A cette dose, l'AVE8062 est actif avec 1,1 log₁₀ de cellules tuées (log cell kill), sans induire de régression tumorale.

- 5 Le sorafenib à sa plus haute dose testée (HDT) de 100 mg/kg par administration, soit une dose totale de 447,4 mg/kg, est également actif avec 1,1 log cell kill.

10 La HNTD de la combinaison a été déterminée à la dose de 58 mg/kg par administration d'AVE8062 combinée avec celle de 38,4 mg/kg par administration de sorafenib, les doses supérieures de la combinaison ayant été trouvées toxiques. A cette HNTD, la combinaison est active avec 2,1 log cell kill, soit 1 log cell kill de plus que les agents seuls (1,1 log cell kill pour chacun). De plus, 50% (3/6) de régressions partielles (PR = régression de 50 % de la taille tumorale initiale) a été obtenue à cette dose. Cinq doses inférieures de la combinaison sont également actives, avec un log cell kill de 1,9 à 1,5, et induisant des PR à 4 paliers de doses.

15

En conclusion, la combinaison de l'AVE8062 avec le sorafenib administré 1 h plus tard, induit plus de régressions tumorales que chacun des agents seuls, une synergie thérapeutique étant observée à la HNTD.

20 **étude 3 : Sorafenib administré 24 h après l'AVE8062 dans la combinaison (Tableau III)**

L'AVE8062 a été administré par voie intraveineuse aux jours 9 et 14 suivant l'implantation de la tumeur pulmonaire NCI-H460 sur des souris femelles SCID. Le sorafenib a été administré par voie orale du jour 9 au jour 20. Quand les 2 agents ont été administrés en combinaison, les mêmes schémas ont été utilisés que pour les agents seuls, mais les administrations du sorafenib ont été commencées 24 heures après celle de l'AVE8062.

25

Le temps de doublement de la tumeur a été de 1,5 jours.

Le poids tumoral médian au début des traitements a été de 217 à 235 mg, le contrôle ayant atteint un poids tumoral de 1000 mg, 13,6 jours après la greffe tumorale.

30

La plus haute dose non toxique (HNTD) de l'AVE8062 est 36 mg/kg par injection, soit une dose totale de 72 mg/kg. A cette dose, l'AVE8062 est actif avec 1,7 log₁₀ de cellules tuées (log cell kill), sans induire de régression tumorale.

35

Le sorafenib à sa plus haute dose testée (HDT) de 100 mg/kg par administration, soit une dose totale de 1213,3 mg/kg, est également actif avec 2,4 log cell kill. Cependant le sorafenib n'a pas

eu une activité cytostatique à cette dose (-0,4 log cell kill net), la tumeur s'étant échappée sous traitement.

5 La HNTD de la combinaison a été déterminée à la dose de 36 mg/kg par administration d'AVE8062 combinée avec celle de 100 mg/kg par administration de sorafenib, les doses supérieures de la combinaison ayant été trouvées toxiques. A cette HNTD, la combinaison est très active avec 3,1 log cell kill, et 0,3 log cell kill net. De plus, 50% (3/6) de régressions partielles (PR = régression de 50% de la taille tumorale initiale) et 16% (1/6) de régression complète (CR = régression sous la limite de palpation de 63 mg) ont été obtenues à cette dose. Les doses 10 inférieures de la combinaison sont également actives (2,6 à 3 log cell kill), et induisent des PR à 5 paliers de doses et des CR à 2 paliers de doses.

15 En conclusion, cette combinaison utilisant une séquence au cours de laquelle l'administration du sorafenib après l'AVE8062, induit des régressions tumorales, complètes et/ou partielles, ce qui n'est pas observé pour les agents seuls. Ces régressions, en combinaison, sont observées à plusieurs niveaux de doses. Le \log_{10} de cellules tuées en combinaison est systématiquement supérieur à celui observé en monothérapie.

20 En conclusion de ces 3 études, décaler l'administration du sorafenib, d'au moins 1 heure après l'administration de l'AVE8062 confère un gain thérapeutique par rapport à l'administration des deux agents antitumoraux lorsqu'ils sont administrés seuls. L'élargissement de ce décalage, jusqu'à au moins 24 heures accentue cet avantage thérapeutique.

25

Tableau I. Evaluation de l'AVE8062 en combinaison avec le sorafenib (simultanément) sur des souris femelles SCID porteuses de la tumeur humaine NCI-H460.

Agent (schéma)	Dosage en mg/kg par injection	Dose totale en mg/kg	log cell kill	log cell kill net	PR	CR	Commentaires
AVE8062 (9, 13)	58,0	116,0	0,9	0,1	1/6	0/6	HED - active
	36,0	72,0	0,8	0,0	1/6	0/6	Active
	22,3	44,6	0,6	-0,1	0/6	0/6	Inactive
Sorafenib (9-24)	62,0	992,0	2,3	-0,1	0/6	0/6	HDT - pas d'activité cytostatique
	38,4	614,4	1,5	-0,9	0/6	0/6	Pas d'activité cytostatique
AVE8062 / sorafenib (9, 13) (9-24)	36,0 / 62,0	72,0 / 992,0	2,4	0,0	0/6	0/6	HNTD - active
	22,3 / 62,0	44,6 / 992,0	2,4	0,0	0/6	0/6	Active
	36,0 / 38,4	72,0 / 614,4	2,4	0,0	0/6	0/6	Active
	13,8 / 62,0	27,6 / 992,0	2,4	0,0	0/6	0/6	Active
	8,6 / 62,0	17,2 / 992,0	2,4	0,0	0/6	0/6	Active
	22,3 / 38,4	44,6 / 614,4	2,5	0,0	0/6	0/6	Active
AVE8062 / sorafenib (9, 13) (9-24)	13,8 / 38,4	27,6 / 614,4	2,5	0,0	0/6	0/6	Active
	8,6 / 38,4	8,6 / 614,4	2,2	-0,3	0/6	0/6	Pas d'activité cytostatique

Temps de doublement de la tumeur = 2 jours. Poids tumoral médian au début des traitements = 219 - 234 mg. Temps médian d'atteinte de 1000 mg chez le contrôle = 12,8 jours. Durée de traitement : sorafenib = 16 jours, AVE8062 = 5 jours.

Formulation : AVE8062 dans l'eau avec NaCl 0,9%; sorafenib = 12,5% Ethanol, 12,5% PS80, 75% glucose 5% dans l'eau.

Abréviations : HED = plus haute dose évaluée, HNTD = plus haute dose non toxique, HDT = plus haute dose testée, PR = régressions partielles, CR = régressions complètes.

Tableau II. Evaluation de l'AVE8062 en combinaison avec le sorafenib (1 h après l'AVE8062) sur des souris femelles SCID porteuses de la tumeur humaine NCI-H460.

Agent, Voie Dose en mg/kg/adim en mg/kg)	Schéma en jours	Mortalité (jour du décès)	% BWC (jour du nadir)	T-C en jours	log cell kill	Régressions partielle complète	Commentaires
AVE8062, i.v. sorafenib, p.o.							
58,0 (58,0)	10	3/5 (2d12,13)	-6,9 (11)	-	-	-	Toxique
36,0 (36,0)		1/5 (12)	-3,9 (11)	-	-	-	Toxique
22,3 (44,6)	10,14	0/5	-3,2 (21)	5,8	1,1	0/5	HNTD - active
	10-14	0/6	-4,8 (17)	6,1	1,1	0/6	HDT - Active
		0/6	-7,1 (16)	4,4	0,8	0/6	Activité modeste
		0/6	-4,2 (15)	4,5	0,8	0/6	Active
58,0 (116,0)	10,14 / 10-14	1/6 (15)	-13,6 (16)	-	-	-	Toxique
		1/6 (15)	-15,9 (15)	-	-	-	Toxique
		0/6	-10,3 (15)	10,9	2,1	3/6	HNTD - active
36,0 (72,0)	100,0 (447,4)	1/6 (16)	-12,9 (15)	-	-	-	Toxique
		0/6	-9,5 (15)	10,2	1,9	1/6	Active
		0/6	-8,7 (15)	9,5	1,8	2/6	Active
22,3 (44,6)	100,0 (447,4)	0/6	-7,7 (15)	9,4	1,8	1/6	Active
		0/6	-5,6 (15)	8,0	1,5	1/6	Active
		0/6	-6,2 (15)	8,1	1,5	0/6	Active

Temps de doublement de la tumeur = 1,6 jours. Poids tumoral médian au début des traitements = 431 - 458 mg. Temps médian d'atteinte de 1500mg chez le contrôle = 13,2 jours.

Formulation : AVE8062 avec NaCl 0,9%; sorafenib = 12,5% Ethanol, 12,5% PS80, 75% glucose 5% dans l'eau.

Abréviations : HNTD = plus haute dose non toxique, HDT = plus haute dose testée, BWC = variation du poids corporel.

Tableau III. Evaluation de l'AVE8062 en combinaison avec le sorafenib (24 h après l'AVE8062) sur des souris femelles SCID porteuses de la tumeur humaine NCI-H460.

Agent	Dosage en mg/kg par injection	Dose totale en mg/kg	log cell kill gross	log cell kill net	PR	CR	Commentaires
AVE8062 (9, 14)	36,0 22,3	72,0 44,6	1,7 1,7	0,3 0,3	0/6 0/6	0/5 0/6	HNTD active Active
Sorafenib (9-20)	100,0 62,0	1213,3 752,2	2,4 2,3	-0,4 -0,5	0/6 0/6	0/6 0/6	HDT - pas de cytotostase Pas de cytotostase
AVE8062 / sorafenib (9, 14) (9-20)	58,0 / 100,0 36,0 / 100,0 36,0 / 62,0 22,3 / 100,0 13,8 / 100,0 22,3 / 62,0 8,6 / 100,0 13,8 / 62,0 8,6 / 62,0	116,0 / 1101,3 72,0 / 1101,3 72,0 / 682,8 44,6 / 1101,3 27,6 / 1101,3 44,6 / 682,8 17,2 / 1101,3 27,6 / 682,8 8,6 / 682,8	3,3 3,1 3,0 2,7 2,6 3,0 2,8 2,9 2,8	0,5 0,3 0,2 -0,1 -0,2 0,2 0,0 0,1 0,0	5/6 3/6 4/6 2/6 0/6 5/6 0/6 1/6 2/6	3/6 1/6 2/6 0/6 0/6 2/6 0/6 0/6 1/6	HED - très active HNTD - très active Très active Pas de cytotostase Pas de cytotostase Très active Active Très active Active

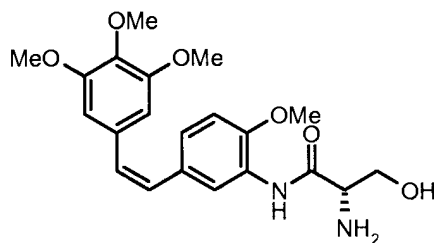
Temps de doublement de la tumeur = 1,5 jours. Poids tumoral médian au début des traitements = 217 - 235 mg. Temps médian d'atteinte de 1000mg chez le contrôle = 13,6 jours. Durée de traitement : Combinaison et sorafenib seul = 12 jours, AVE8062 seul = 5 jours.

Formulation : AVE8062 avec NaCl 0,9%; sorafenib = 12,5% Ethanol, 12,5% PS80, 75% glucose 5% dans l'eau.

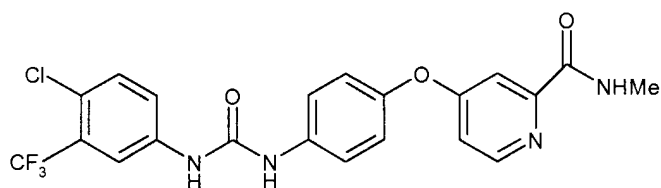
Abréviations : HNTD = plus haute dose non toxique, HDT = plus haute dose testée, PR = régressions partielles, CR = régressions complètes.

REVENDICATIONS

1. Combinaison pharmaceutique antitumorale comprenant l'**AVE8062** de formule



et le sorafenib de formule



, ces deux agents

antitumoraux pouvant être sous forme de base ou sous forme d'un sel d'un acide pharmaceutiquement acceptable.

2. Combinaison selon la revendication 1 comprenant une quantité efficace de l'**AVE8062** et une quantité efficace du sorafenib.
3. Combinaison selon la revendication 1 ou 2 dans laquelle l'**AVE8062** est sous forme de chlorhydrate et/ou le sorafenib sous forme de tosylate.
4. Combinaison selon la revendication 1 à 3 destinée à être administrée à un patient au cours d'un cycle comprenant une administration d'**AVE8062** marquant le début dudit cycle et plusieurs administrations de sorafenib, caractérisée en ce que la combinaison est décalée dans le temps et non concomitante, l'**AVE8062** étant administré avant la toute première administration du sorafenib.
5. Combinaison selon la revendication 4 dans laquelle l'**AVE8062** est administré le même jour que le sorafenib avec un délai de 1 à 4 heures avant la toute première administration du sorafenib.
6. Combinaison selon la revendication 4 dans laquelle l'**AVE8062** est administré la veille de la toute première administration du sorafenib.

7. Combinaison selon la revendication 6 dans laquelle le délai entre l'administration de l'**AVE8062** et la toute 1^{ère} administration du sorafenib est d'au moins 24 heures.

- 5 8. Combinaison selon l'une des revendications 4 à 7 dans laquelle le cycle est répété, l'intervalle entre deux administrations d'**AVE8062** allant de 1 à 4 semaines.

9. Combinaison selon l'une des revendications 1 à 8 dans laquelle l'**AVE8062** est administré par voie parentérale et/ou le sorafenib par voie orale.

- 10 10. Combinaison selon l'une des revendications 1 à 9 destinée au traitement d'une tumeur solide, plus particulièrement d'un sarcome, de cancers du poumon, de l'ovaire, du rein ou du foie.

- 15 11. Utilisation d'**AVE8062** et de sorafenib pour la préparation d'une combinaison antitumorale telle que décrite à l'une des revendications 1 à 10.

