



(12) FASCICULE DE BREVET

- (11) N° de publication : **MA 34380 B1** (51) Cl. internationale : **A61K 31/282; A61K 31/337; A61K 31/555; A61K 33/24; A61K 45/06; A61K 31/167; A61P 35/00**
- (43) Date de publication : **03.07.2013**

-
- (21) N° Dépôt : **35567**
- (22) Date de Dépôt : **15.01.2013**
- (30) Données de Priorité : **18.06.2010 EP 10305653.7 ; 15.11.2010 EP 10306256.8**
- (86) Données relatives à l'entrée en phase nationale selon le PCT : **PCT/IB2011/052628 16.06.2011**
- (71) Demandeur(s) : **SANOVI, 54 rue La Boétie F-75008 Paris (FR)**
- (72) Inventeur(s) : **COHEN, Patrick ; OPREA, Ileana Corina**
- (74) Mandataire : **ABU-GHAZALEH INTELLECTUAL PROPERTY TMP AGENTS**
-
- (54) Titre : **ASSOCIATION ANTITUMORALE COMPRENANT DE L'OMBRABULINE, UN DÉRIVÉ DE TAXANE ET UN DÉRIVÉ DE PLATINE**
- (57) Abrégé : La présente invention concerne une association antitumorale comprenant de l'ombrabuline, un dérivé de taxane et un dérivé de platane et son utilisation dans le traitement de tumeurs solides développées.

Abrégé

COMBINAISON ANTICANCÉREUSE COMPRENANT DE L'OMBRABULINE,
UN DÉRIVÉ DE TAXANE ET UN DÉRIVÉ DE PLATINE

La présente invention concerne une combinaison antitumorale comprenant de l'ombrabuline, un dérivé de taxane, et un dérivé de platine et son utilisation dans le traitement de tumeurs solides avancées.

03 JUL 2013

WO 2011/158206

PCT/IB2011/052628

COMBINAISON ANTICANCÉREUSE COMPRENANT DE L'OMBRABULINE,
UN DÉRIVÉ DE TAXANE ET UN DÉRIVÉ DE PLATINE

L'invention concerne une combinaison anticancéreuse
5 comprenant de l'ombrabuline, un dérivé de taxane et un
dérivé de platine et son utilisation dans le traitement
de tumeurs solides avancées.

[Art antérieur et problème à résoudre]

10

WO 99/51246 décrit la combinaison d'ombrabuline/sel de
platine.

WO 2004/037258 décrit la combinaison d'ombrabuline avec
15 différents agents anticancéreux comprenant des taxanes
(Taxol®, Taxotere®).

Il existe encore un besoin de trouver et optimiser de
nouvelles options thérapeutiques pour traiter des
20 patients avec des tumeurs solides avancées.

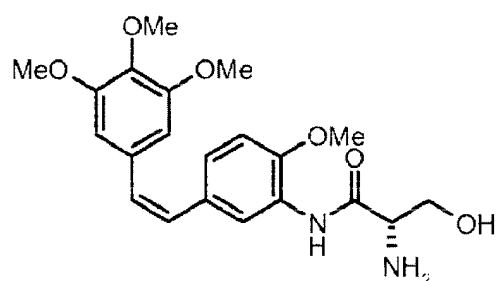
L'invention répond à ce besoin en proposant une
nouvelle combinaison anticancéreuse pharmaceutique
comprenant de l'ombrabuline, un dérivé de taxane et un
25 dérivé de platine pour laquelle les doses de chaque
composant et un protocole d'administration adapté ont
été déterminées, afin d'obtenir une combinaison bien
tolérée qui n'exacerbe pas la toxicité de chacun des
agents anticancéreux et qui permet le traitement de
30 tumeurs solides avancées en stabilisant ou en induisant
une régression partielle ou totale de la tumeur.

[Description de l'invention]

35 L'invention concerne une combinaison anticancéreuse
comprenant de l'ombrabuline, un dérivé de taxane et un
dérivé de platine, ces composants thérapeutiques étant
sous la forme d'une base libre ou d'un sel d'addition

avec un acide pharmaceutiquement acceptable, ou sous la forme d'un hydrate ou d'un solvate, où cette combinaison anticancéreuse est bien tolérée, n'exacerbe pas la toxicité de chacun des agents anticancéreux et qui permet le traitement de tumeurs solides avancées en stabilisant ou en induisant une régression partielle ou totale de la tumeur.

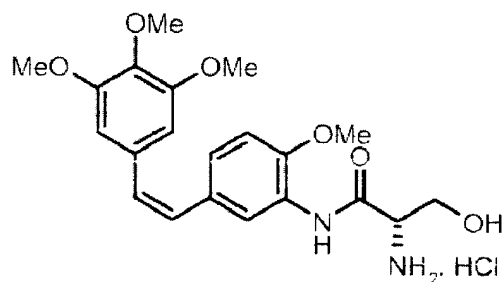
L'ombrabuline (AVE8062) appartient à la famille des combrétastatines et a la formule :



(c'est l'isomère Z)

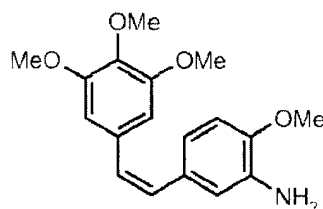
C'est un agent antivasculaire (ou VDA, Vascular Disrupting Agent : agent de destruction des vaisseaux). Elle a le nom chimique : (Z)-N-[2-méthoxy-5-[2-(3,4,5-triméthoxyphényl)vinyl]phényl]-L-sérinamide.

Ce composé, qui est décrit dans EP 731085 B1, peut être préparé selon le procédé décrit dans WO 03/084919. L'ombrabuline peut être administrée sous forme de base (cf. formule ci-dessus) ou sous la forme d'un sel d'un acide pharmaceutiquement acceptable, par exemple sous la forme du chlorhydrate, représenté ci-dessous :



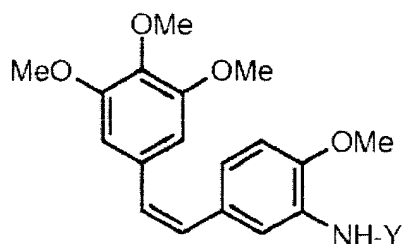
Une fois administrée, l'ombrabuline libère *in vivo* le métabolite actif (Z)-1-(3-amino-4-méthoxyphényl)-2-(3,4,5-triméthoxyphényl)éthène, qui a la formule :

5



Il est donc également possible de substituer à l'ombrabuline une autre combrétastatine de formule :

10



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

Le dérivé de taxane peut, par exemple, être choisi parmi le paclitaxel ou le docétaxel.

20 Le dérivé de platine peut, par exemple, être choisi parmi le cisplatine ou le carboplatine.

La combinaison comprend une quantité efficace d'ombrabuline, une quantité efficace d'un dérivé de taxane et une quantité efficace d'un dérivé de platine.

L'ombrabuline peut être administrée par perfusion à une dose comprise entre 15 et 35 mg/m², par exemple choisie parmi les doses suivantes : 15,5 ; 20 ; 25 ; 30 et

35 mg/m². Le docétaxel peut être administré par perfusion à une dose de 60 ou 75 mg/m².

Le paclitaxel peut être administré par perfusion à une dose de 175 ou 200 mg/m².

5 Le cisplatine peut être administré par perfusion à une dose de 75 mg/m².

Le carboplatine peut être administré par perfusion à une dose de ASC 5 et ASC 6.

10 De préférence, l'ombrabuline peut être utilisée en combinaison avec le docétaxel et le cisplatine ou en combinaison avec le paclitaxel et le carboplatine.

De préférence, l'ombrabuline peut être utilisée en
15 combinaison avec le docétaxel et le cisplatine.

Dans ce cas, l'ombrabuline peut être administrée à une dose de 20 mg/m², le docétaxel à une dose de 75 mg/m² et le cisplatine à une dose de 75 mg/m².

Dans ce cas, l'ombrabuline peut également être
20 administrée à une dose de 35 mg/m², le docétaxel à une dose de 75 mg/m² et le cisplatine à une dose de 75 mg/m².

De préférence, l'ombrabuline peut être utilisée en
25 combinaison avec le paclitaxel et le carboplatine. Dans ce cas, l'ombrabuline peut être administrée à une dose de 35 mg/m², le paclitaxel à une dose de 175 mg/m² et le carboplatine à une dose de 5 ASC.

Dans ce cas, l'ombrabuline peut également être
30 administrée à une dose de 35 mg/m², le paclitaxel à une dose de 200 mg/m² et le carboplatine à une dose de 6 ASC.

Le cycle d'administration des trois agents
35 anticancéreux est répété avec un intervalle entre deux administrations de trois semaines.

L'invention concerne en outre l'utilisation d'ombrabuline, un dérivé de taxane et un dérivé de platine pour la préparation d'une combinaison anticancéreuse présentement décrite ci-dessus.

5

L'invention concerne en outre la combinaison pharmaceutique anticancéreuse décrite ci-dessus comprenant de l'ombrabuline, un dérivé de taxane et un dérivé de platine, ces agents étant sous la forme d'une
10 base libre ou d'un sel d'addition avec un acide pharmaceutiquement acceptable, ou sous la forme d'un hydrate ou d'un solvate, pour son utilisation en tant que médicament dans le traitement de tumeurs solides avancées.

15

L'invention concerne en outre un procédé de traitement de tumeurs solides avancées chez un patient nécessitant celui-ci, ledit procédé comprenant l'administration
20 audit patient de quantités thérapeutiquement efficaces de la combinaison pharmaceutique anticancéreuse décrite ci-dessus comprenant de l'ombrabuline, un dérivé de taxane et un dérivé de platine, ces agents étant sous la forme d'une base libre ou d'un sel d'addition avec un acide pharmaceutiquement acceptable, ou sous la
25 forme d'un hydrate ou d'un solvate.

Des exemples de tumeurs solides qui peuvent être traitées avec la combinaison de l'invention sont, mais pas exclusivement, des tumeurs du poumon, des tumeurs
30 ovariennes et des tumeurs mammaires comprenant des tumeurs mammaires triple-négatives.

Dans un autre aspect, l'invention concerne un article de fabrication comprenant :

- 35
- un matériau d'emballage
 - la combinaison pharmaceutique anticancéreuse décrite ci-dessus comprenant de l'ombrabuline, un

dérivé de taxane et un dérivé de platine, ces agents étant sous la forme d'une base libre ou d'un sel d'addition avec un acide pharmaceutiquement acceptable, ou sous la forme d'un hydrate ou d'un solvate, et

- une étiquette ou une notice contenue dans ledit matériau d'emballage indiquant que ladite combinaison pharmaceutique anticancéreuse est administrée au patient à une dose recommandée, et en une pluralité de doses successives à une dose recommandée, séparées dans le temps les unes des autres de trois semaines.

Les doses recommandées sont telles que décrites dans l'étude suivante.

Définitions

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

tumeurs solides avancées : tumeurs solides localement avancées ou métastatiques, c'est-à-dire, des tumeurs qui ne sont plus opérables.

La combinaison est administrée de façon répétée dans une cure de plusieurs cycles conformément au protocole qui dépend de la nature et du stade du cancer à traiter et également du patient à traiter (âge, poids, traitement(s) précédent(s), etc.).

Des exemples de cycles et de doses sont présentés dans l'étude ci-dessous.

Une étude ouverte, non randomisée, d'escalade de dose, de sécurité et pharmacocinétique de phase I de

X

l'ombrabuline en combinaison avec des sels de platine (cisplatine ou carboplatine) et des taxanes (docétaxel ou paclitaxel), toutes les 3 semaines, chez des patients avec des tumeurs solides avancées a été conduite.

OBJECTIF(S) DE L'ÉTUDE

Objectif primaire

L'objectif primaire de l'étude est de déterminer la dose recommandée (DR) sur la base de l'incidence de toxicité limitant la dose (TLD), la dose maximale administrée (DMA), et la dose maximale tolérée (DMT) d'ombrabuline en combinaison avec des sels de platine et des taxanes, toutes les 3 semaines chez des patients atteints de tumeurs solides avancées pour lesquelles le doublet platine-taxane a été approuvé ou constitue la base de soins.

Par conséquent, le critère primaire de l'étude est : Toxicité limitant la dose (TLD) au cycle 1.

Objectifs secondaires

Les objectifs secondaires de l'étude sont :

Évaluation du profil de sécurité global de la combinaison.

Caractérisation au cycle 1 du profil pharmacocinétique (PK) de l'ombrabuline administrée avec des sels de platine et des taxanes selon différents programmes.

Évaluation de l'activité anticancéreuse de la combinaison de trithérapie.

Évaluation de biomarqueurs prédictifs potentiels.

Par conséquent, les critères secondaires de l'étude sont :

EIET (effet indésirable émergeant au cours du traitement), post-EIET, EIG (effet indésirable grave), et anomalies de laboratoire.

X

- Au cycle 1 : paramètres pharmacocinétiques (PK) de l'ombrabuline administrée avec des sels de platine et des taxanes selon différent programmes.
- Réponse tumorale objective telle que définie par les critères RECIST.

SCHÉMA DE L'ÉTUDE

Deux groupes de patients sont traités : l'un avec le doublet docétaxel-cisplatine (groupe 1) et le deuxième avec le doublet paclitaxel-carboplatine (groupe 2), tous deux en combinaison avec l'ombrabuline.

La combinaison commence par le programme suivant (programme A) pour le groupe 1 :

Jour 1 : ombrabuline en perfusion i.v. 30 minutes immédiatement suivie par une perfusion i.v. de 120 minutes de cisplatine, et

Jour 2 : docétaxel administré en perfusion i.v. de 60 minutes 24 heures après la fin de la perfusion d'ombrabuline et pour les 4 premiers niveaux de dose (I, II, III, IV).

Des cohortes de 3 ou 6 patients reçoivent des doses en escalade d'ombrabuline (15,5, 20 et 25 mg/m²) avec une dose fixe de cisplatine à 75 mg/m² au Jour 1, suivie par le docétaxel au Jour 2, administré à 60 mg/m² pour les doses d'ombrabuline de 15,5 et 20 mg/m² ou à 75 mg/m² pour les doses d'ombrabuline de 20 et 25 mg/m².

Compte tenu de la dose recommandée de la combinaison d'ombrabuline et de cisplatine administrée le même jour (25 mg/m² et 75 mg/m² respectivement) toutes les 3 semaines, après le niveau de dose IV, même si la DMA n'atteint pas ce niveau de dose, l'escalade de dose d'ombrabuline est arrêtée et la combinaison est

administrée avec le programme suivant (programme B) dans les 2 groupes :

Jour 1 : ombrabuline en perfusion i.v. de 30 minutes, et

5 Jour 2 :

Groupe 1 : docétaxel administré en perfusion i.v. de 60 minutes suivie par le cisplatine en perfusion i.v. de 120 minutes, 24 heures après la fin de la perfusion d'ombrabuline.

10 Groupe 2 : paclitaxel administré en perfusion i.v. de 180 minutes suivi par le carboplatine en perfusion i.v. de 30 minutes, 24 heures après la fin de la perfusion d'ombrabuline.

15 À chaque niveau, des cohortes de 3 ou 6 patients reçoivent des doses en escalade d'ombrabuline (20, 25, 30, 35... mg/m²) suivies au Jour 2 par une dose fixe de cisplatine à 75 mg/m² ou de carboplatine ASC 5 ou 6 en combinaison avec le docétaxel administré à 75 mg/m² ou
20 le paclitaxel à 175 (régime A) ou 200 mg/m² (régime B).

Groupe 1 (ombrabuline/docétaxel/cisplatine) :

Escalade de dose : ombrabuline avec cisplatine (CDDP) et docétaxel (TXT)

<u>Programme A</u> (ombrabuline et CDDP Jour 1, TXT Jour 2)	Niveaux de dose	ombrabuline mg/m ²	CDDP mg/m ²	TXT mg/m ²
	I	15,5	75	60
	II	20	75	60
	III	20	75	75
	IV	25	75	75
<u>Programme B</u> (ombrabuline Jour 1, CDDP et TXT Jour 2)	V*	20	75	75
	VI	25	75	75
	VII	30	75	75
	VIII	35	75	75

* si 2 TLD à ce niveau de dose, possibilité de tester l'ombrabuline à 15,5 mg/m² - docétaxel 75 mg/m² -
25 cisplatine 75 mg/m²

Groupe 2 (ombrabuline/paclitaxel/carboplatine) :

Escalade de dose : ombrabuline avec carboplatine (Cb)
et paclitaxel (PXL) : Régime A

Programme B (ombrabuline Jour 1, Cb et PXL Jour 2)	Niveaux de dose	ombrabuline mg/m ² (J1)	Cb ASC (J2)	PXL mg/m ² (J2)
	Ia*	20	5	175
	Ia'	20	6	175
	IIa	25	5	175
	IIIa	30	5	175
	IVa	35	5	175

si 2 TLD à ce niveau de dose, possibilité de tester l'ombrabuline à 15,5 mg/m²

5

Dans le groupe 2, l'escalade de dose peut continuer en augmentant l'ombrabuline de 20 % par rapport à la dose précédente pour un maximum de 50 mg/m² (qui est la dose recommandée du médicament en monothérapie), à condition que les niveaux de dose testés n'aient pas présenté 2 TLD ou plus.

10

Dans le groupe 1, l'escalade de dose est arrêtée après le niveau de dose de 35 mg/m² pour l'ombrabuline, en tenant compte de la dose recommandée qui a été atteinte avec la bithérapie (ombrabuline 35 mg/m² et docétaxel 75 mg/m²) dans un essai de phase I en cours.

15

Les patients sont ensuite suivis pendant 21 jours pour l'évaluation de sécurité. Après au moins 21 jours, les patients reçoivent des cures additionnelles à 21 jours d'intervalle en l'absence de progression de la maladie, toxicité inacceptable, ou d'autres critères de traitement de l'étude.

20

Par conséquent, un cycle est défini comme étant une période de 3 semaines comprenant une administration d'ombrabuline, de sel de platine et de taxane.

25

Le recrutement dans les groupes 1 et 2 peut être effectué en parallèle. Les premiers niveaux de dose à tester dans le groupe 2 sont :

- 5 - ombrabuline 20 mg/m² - carboplatine ASC 5 -
paclitaxel 175 mg/m² (niveau de dose Ia), suivi par
- ombrabuline 20 mg/m² - carboplatine ASC 6 -
paclitaxel 175 mg/m² (niveau de dose Ia') suivi par
- 10 - ombrabuline 20 mg/m² - carboplatine ASC 6 -
paclitaxel 200 mg/m² (niveau de dose Ib)

Ensuite, les niveaux de dose IIa-IIIa-IVa (régime A) et IIb-IIIb-IVb (régime B) peuvent être appliqués en parallèle.

15

Une fois que la DMA est atteinte dans chaque groupe et régime avec le programme B, des patients additionnels pour compléter un sous-ensemble d'au moins 15 patients, sont traités à la dose immédiatement inférieure
20 d'ombrabuline avec les deux doublets platine-taxane de chimiothérapie (DMT) du programme B, principalement des patients avec un cancer du poumon non à petites cellules et un cancer ovarien.

Escalade de dose : ombrabuline avec carboplatine (Cb)
et paclitaxel (PXL) : Régime B

<u>Programme B</u> (ombrabuline	Niveaux de dose	ombrabuline mg/m ² (J1)	Cb ASC (J2)	PXL mg/m ² (J2)
Jour 1, Cb et PXL	Ib	20	6	200
Jour 2)	IIb	25	6	200
	IIIb	30	6	200
	IVb	35	6	200

- 25 NB : le premier niveau de dose à tester dans le groupe 2 est Ia, suivi par Ia' puis Ib. Ensuite, les niveaux de dose IIa-IIIa-IVa et IIb-IIIb-IVb peuvent être appliqués en parallèle ; l'escalade de dose peut continuer en augmentant l'ombrabuline de 20 % par

X

rapport à la dose précédente, à condition que les niveaux de dose testés n'aient pas présenté 2 TLD ou plus.

5 Des cohortes de 3 ou 6 patients sont criblés et traités à chaque niveau de dose. Lorsque les trois premiers patients d'une cohorte ont terminé le premier cycle, c'est-à-dire qu'ils devraient avoir reçu au moins une
10 la toxicité aiguë pendant au moins une période de suivi de 3 semaines (ou une période plus courte à condition qu'une TLD ait été observée), la stratégie d'escalade de dose est comme suit :

En l'absence de TLD au premier cycle, trois patients
15 sont traités au niveau de dose suivant. Si une TLD est observée au premier cycle chez 1 patient sur 3, trois patients supplémentaires sont inclus au même niveau de dose et éventuellement en même temps.

Ensuite, si une TLD est observée au premier cycle chez
20 1 patient sur 6, le niveau de dose suivant est testé. Sinon, si 2 patients sur 6 présentent une TLD au premier cycle, il est considéré que la DMA est atteinte.

Si une TLD est observée au premier cycle chez
25 2 patients sur 3, il est considéré que la DMA est atteinte.

La dose maximale administrée (DMA) est atteinte à la dose à laquelle ≥ 2 patients sur 3 à 6 développent une
30 TLD au premier cycle.

Les toxicités limitant la dose (TLD) qui sont des événements à surveiller et qui permettent de contrôler l'escalade de dose, sont prédéfinis dans le protocole conformément à l'échelle de classification NCI-CTCAE
35 version 3.

Voie(s) d'administration :

✓

l'ombrabuline, le cisplatine, le carboplatine, le paclitaxel et le docétaxel sont administrés par perfusion intraveineuse.

5 POPULATION DE L'ÉTUDE

Principaux critères d'inclusion

- Maladie néoplasique avancée (c'est-à-dire, maladie métastatique ou localement avancée) pour laquelle des régimes de doublet platine-taxane sont approuvés ou
- 10 constituent la base de soins telle que le cancer du poumon non à petites cellules, le cancer ovarien épithélial, le cancer gastrique, le cancer de la vessie à cellules transitionnelles et le cancer de la tête et du cou.
- 15 - Première ou deuxième ligne de maladie métastatique.
- Âge \geq 18 ans.
- Statut de performance ECOG de 0 à 1.
- Pas de métastase cérébrale ou de leptoméningite carcinomateuse.
- 20 - Pas de neuropathie périphérique de grade $>$ 1.

Principaux critères d'exclusion

- Associés à la méthodologie (traitement concurrent avec une autre thérapie anticancéreuse quelconque,
- 25 absence de cancer prouvé de façon histologique ou cytologique au premier diagnostic, période de sevrage de moins de 3 semaines depuis une thérapie anticancéreuse précédente telle qu'une chimiothérapie, des agents ciblés, une immunothérapie et une
- 30 radiothérapie ou un traitement expérimental quelconque, de moins de 6 semaines depuis une thérapie précédente avec des nitroso-urées ou la mitomycine).
- Associés aux médicaments de l'étude (dose précédente de carboplatine supérieure à 3000 mg/m^2 ou de
- 35 cisplatine supérieure à 600 mg/m^2 ; plus de 1 ligne de chimiothérapie précédente en tant que traitement pour une maladie cancéreuse avancée, traitement néo-adjuvant exclu ; hypersensibilité grave due aux taxanes, au

- 14 -

polysorbate 80 et tout autre composé de la combinaison de l'étude ; fonction d'organe inadéquate comprenant : neutrophiles $< 1,5 \times 10^9/l$; plaquettes $< 100 \times 10^9/l$; créatinine $\geq 1,5$ mg/dl, bilirubine totale hors de la limite normale et ALT/AST/AP $> 2,5$ fois les limites supérieures de la normale des normes institutionnelles).

- Critères d'exclusion cardiovasculaires (antécédents médicaux documentés d'infarctus du myocarde, angor documenté, arythmie en particulier trouble de conduction grave tel que bloc auriculo-ventriculaire de deuxième ou troisième degré, attaque, ou antécédent de thrombo-embolie artérielle ou veineuse au cours des 6 derniers mois nécessitant des anticoagulants ; patients avec un FEVG < 50 % par échocardiographie ; patient avec hypertension incontrôlée et patient avec atteinte d'organe associée à l'hypertension telle qu'une hypertrophie ventriculaire gauche ou changements fondoscopiques oculaires de grade 2 ou insuffisance rénale ; ECG 12 dériviations : onde Q d'infarctus (au moins dans 2 dériviations contiguës, durée > 40 ms, amplitude > 20 % du complexe QRS), dépression ou élévation du segment ST ≥ 1 mm dans au moins 2 dériviations contiguës ; hypertension non traitée définie par BP systolique > 140 mmHg ou BP diastolique > 90 mmHg sur deux mesures répétées à 30 minutes d'intervalle).

RÉSULTATS :

T (docétaxel D ou paclitaxel P) et PS (cisplatine C ou carboplatine Cb respectivement)

Ob = ombrabuline

pt = patient ; pts = patients

j = jour

35

Soixante-neuf patients (23 hommes et 46 femmes), âge médian 49 (plage de 24 à 74), comprenant 21 patients chimionatifs, sont traités dans 4 cohortes :

- 15 -

- Cohorte I (Ob/C75 mg/m² j1, D60 ou 75 mg/m² j2 - 13 pts)

- Cohorte II (Ob j1, C75/D75 j2 - 19 pts)

- Cohorte III (Ob j1, CbASC5/P175 j2 - 18 pts)

5 - Cohorte IV (Ob j1, CbASC6/P200 j2 - 19 pts).

Les niveaux de dose (DL) testés pour Ob sont : 15,5, 20, 25, 30, 35 mg/m².

Les facteurs de croissance des granulocytes sont systématiquement administrés en tant que prophylaxie
10 primaire dans la cohorte I et II.

Les types de tumeur les plus courants sont celles du poumon (n = 14), mammaires (n = 19, comprenant 5 pts triple-négatifs) et ovariennes (n = 9).

15

Concernant la cohorte I :

- le nombre médian de cycles est 6 (plage de 1 à 16) ;

- la DR est Ob20/C75/D75 mg/m².

20 Deux TLD (neutropénie fébrile et embolie pulmonaire de grade 4) sont rapportées au cycle 1 des niveaux de dose 25/75/75 mg/m².

Les EIET les plus fréquents sont : asthénie (12 pts comprenant 1 de grade 3), nausée (11 pts), paresthésie
25 (10 pts), diarrhée (7 pts comprenant 1 de grade 3). Les autres EIET associés de grade 3/4 sont : 1 hypersensibilité au médicament de grade 3. Les événements cardiovasculaires associés consistent en :
30 thrombo-phlébite de grade 2 (3 2 pts), bradycardie sinusale de grade 1 (1 pt), thrombose veineuse profonde de grade 2 (1 pt) et hypotension orthostatique de grade 1 (1 pt).

L'hématotoxicité est typique pour les combinaisons D et C.

35

Des réponses objectives sont observées chez 11 pts évaluable, il y a 4 réponses partielles (comprenant 1 cancer du poumon épidermoïde).

Concernant la cohorte II

- le nombre médian de cycles est 6 (plage de 2 à 15) ;
 - 5 - la dose maximale administrée est atteinte à 35 mg/m² pour l'ombrabuline ;
 - la DR est Ob35/C75/D75 mg/m² ; seulement 1 TLD (élévation de transaminase de grade 3) est observée au premier niveau de dose (20/75/75)
 - 10 Les EIET les plus fréquents sont : asthénie (19 pts, comprenant 1 de grade 3), nausée (17 pts), paresthésie (13 pts), stomatite (10 pts), vomissement (12 pts), alopecie (13 pts). Les autres EIET associés de grade 3/4 sont 1 hypersensibilité au médicament de grade 3 et
 - 15 2 embolies pulmonaires de grade 3. Les événements cardiovasculaires associés non répertoriés comme étant de grade 3/4 consistent en : hypertension de grade 2 (1 pt), hypotension orthostatique de grade 1 (1 pt) et élévation de VEGF de grade 2 (1 pt).
 - 20 L'hématotoxicité est typique pour la combinaison de D et C.
- Des réponses objectives sont observées chez 18 pts évaluables, 6 réponses partielles (2 pour le poumon comprenant 1 cancer du poumon épidermoïde, 2 cancers du
- 25 sein et 1 cancer de l'utérus) sont obtenues.

Concernant la cohorte III

- le nombre médian de cycles est 2 (plage de 1 à 8) ;
- 30 la dose maximale administrée est atteinte à 35 mg/m² pour l'ombrabuline ;
- la DR est Ob35 mg/m² /Cb5 ASC /P175 mg/m² ; aucune TLD n'est observée.
- Les EIET les plus fréquents sont : asthénie (16 pts),
- 35 alopecie (13 pts), vomissement (12 pts), nausée (11 pts), paresthésie (11 pts) et stomatite (9 pts).
- Les EIET associés de grade 3/4 sont : 1 hypersensibilité au médicament de grade 3. Les

événements cardiovasculaires associés consistent en :
hypertension de grade 3 (1 pt).

L'hématotoxicité est typique pour la combinaison de P
et Cb.

5 Des réponses objectives sont observées chez 17 pts
évaluables, 1 réponse totale (cancer du sein triple-
négatif) et 2 réponses partielles (cancer ovarien et du
poumon) sont obtenues.

10 Concernant la cohorte IV

- le nombre médian de cycles est 4 (plage de 1 à
12) ;

la dose maximale administrée est atteinte à 35 mg/m²
pour l'ombrabuline ;

15 - la DR est Ob35mg/m² /Cb6 ASC /P200 mg/m² ;

- seulement 1 TLD est observée : ischémie d'un
orteil de grade 3 au premier niveau de dose testé
(Ob20 mg/m²/Cb6 ASC /P200 mg/m²).

Les EIET les plus fréquents sont : diminution de
20 l'appétit (11 pts), vomissement (10 pts), asthénie
(17 pts comprenant 1 de grade 3), nausée (11 pts
comprenant 1 de grade 3), alopecie (11 pts) et
paresthésie (15 pts). Les autres EIET associés de grade
3/4 sont : 1 neuropathie périphérique de grade 3. Les

25 événements cardiovasculaires associés consistent en :
bradycardie sinusale de grade 1 (1 pt), hypertension de
grade 2 (2 pts).

L'hématotoxicité est typique pour la combinaison de P
et Cb.

30 Des réponses objectives sont observées chez 18 pts
évaluables, et 3 réponses partielles (poumon, ovaire et
thymome).

Par conséquent, ces résultats confirment que la
35 combinaison de Ob avec T et PS est faisable et bien
tolérée, avec des données probantes préliminaires
d'activité anticancéreuse encourageantes.

Étude pharmacocinétique

Des échantillons de sang pour l'analyse pharmacocinétique sont obtenus à partir de tous les patients au Jour 1, 2 et 3 au Cycle 1.

5

Groupe 1

AVE8062

Une série d'échantillons de sang de 2 ml sont collectés dans des tubes héparinés (héparinate de lithium) comme suit :

- immédiatement avant la fin de la perfusion ;
- à 5, 10, 25, 45 et 60 minutes post-perfusion ;
- à 2, 4, 6, 8, 10 et 24 heures post-perfusion (c'est-à-dire, un total de 24 ml de sang).

15

Cisplatine

Une série d'échantillons de sang de 5 ml sont collectés dans des tubes héparinés (héparinate de sodium) comme suit :

- 20 - immédiatement avant la fin de la perfusion ;
- à 30 et 60 minutes post-perfusion ;
- à 2, 4, 6, 8 et 22 heures post-perfusion (c'est-à-dire, un total de 40 ml de sang).

25 Docétaxel

Une série d'échantillons de sang de 2 ml sont collectés dans des tubes héparinés (héparinate de lithium) comme suit :

- 30 - 15 minutes avant la fin de la perfusion de docétaxel ;
- à 15 et 45 minutes après la perfusion de docétaxel ;
- à 2 et 5 heures après la perfusion de docétaxel (c'est-à-dire, un total de 10 ml de sang).

35 Groupe 2

AVE8062

Une série d'échantillons de sang de 2 ml sont collectés dans des tubes héparinés (héparinate de lithium) comme suit :

- immédiatement avant la fin de la perfusion ;
- 5 - à 5, 10, 25, 45 et 60 minutes post-perfusion ;
- à 2, 4, 6, 8, 10 et 24 heures post-perfusion (c'est-à-dire, un total de 24 ml de sang).

Paclitaxel

- 10 Une série d'échantillons de sang de 2 ml sont collectés dans des tubes EDTA comme suit
- 90 minutes et immédiatement avant la fin de perfusion
 - à 0,5, 1, 2, 4, 6, 8 et 24 heures post-perfusion (c'est-à-dire, un total de 18 ml de sang)

15

Carboplatine

Une série d'échantillons de sang de 3 ml sont collectés comme suit :

- immédiatement avant la fin de la perfusion ;
- 20 - à 0,5, 1,5, 3,5, 5,5, 7,5 et 23,5 heures post-perfusion (c'est-à-dire, un total de 21 ml de sang)

Résultats :

- La clairance d'ombrabuline est élevée (72,9 l/h/m²) et
25 le volume de distribution à l'équilibre est faible (25,0 l/m²), correspondant à une demi-vie d'élimination terminale courte (17 min).

- L'ombrabuline est rapidement convertie en son
30 métabolite actif qui a une demi-vie d'élimination terminale d'environ 11 h.

L'exposition du métabolite observée est 2 fois plus élevée que celle de l'ombrabuline.

- Le tableau 1 présente les paramètres pharmacocinétiques
35 moyens de l'ombrabuline au cycle 1.

Le tableau 2 présente les paramètres pharmacocinétiques moyens du métabolite de l'ombrabuline au cycle 1.

Tableau 1 : paramètres pharmacocinétiques moyens de l'ombrabuline au cycle 1.

Dose (ombrabuline) (mg/m ²)	Nb de patients	t _{max} * (h)	C _{max} (ng/ml)	ASC _(0-t) (ng.h/ml)	ASC (ng.h/ml)	t _{1/2Z} (min)	CL (l/h/m ²)	V _{ss} (l/m ²)
15,5	3	0,48 [0,47-0,48]	712 (30)	274 (29)	276 (29)	20,9 (76)	602 (34)	18,2 (32)
20	26	0,48 [0,42-0,73]	861 (38)	351 (36)	353 (36)	17,7 (50)	64,6 (42)	22,0 (57)
25	12	0,49 [0,42-0,63]	973 (46)	381 (45)	383 (45)	15,3 (37)	80,1 (49)	27,2 (76)
30	6	0,54 [0,48-1,0]	1170 (37)	508 (27)	510 (27)	18,5 (65)	63,4 (33)	24,3 (37)
35	5	0,5 [0,48-0,5]	1270 (55)	491 (57)	493 (57)	14,3 (28)	95,7 (63)	32,8 (78)
Global	52					17,3(15)	72,9(23)	25,0(33)

* La médiane et la plage sont présentées à la place de la moyenne et du CV.



Tableau 2 : paramètres pharmacocinétiques moyens du métabolite de l'ombrabuline au cycle 1.

Dose (ombrabuline) (mg/m ²)	Nb de patients	C _{max} (ng/ml)	ASC _(0-t) (ng.h/ml)	ASC (ng.h/ml)	t _{1/2z} (h)	Rapport métabolique
15,5	3 (1 ^a)	145 (17)	783 (70)	519	13,1	3,52 (100)
20	26 (23 ^a)	166 (14)	425 (29)	465 (26)	9,22 (40)	1,52 (40)
25	12 (12 ^a)	192 (16)	461 (17)	518 (18)	9,41 (33)	1,61 (45)
30	6 (5 ^a)	252 (19)	628 (20)	661 (23)	8,79 (29)	1,38 (27)
35	5 (5 ^a)	264 (28)	623 (26)	798 (35)	13,9 (48)	2,17 (78)
Global	52 (46 ^a)				10,9 (22)	2,04 (43)

^a : nombre de patients rapporté pour le calcul de ASC et t_{1/2z}

X

Étude de biomarqueurs

Des biopsies de tumeur sont effectuées sur 11 patients, des procédés immunohistochimiques et RT-PCR sont
5 utilisés.

Sur 11 patients, 3 ont un score élevé pour CD31 (cancer des ovaires, de l'utérus et du foie), 9 pour CD34 (principalement cancer ovarien, du sein, du foie) et 1
10 pour CD 105 (cancer ovarien). Tous les cas sont colorés dans des vaisseaux intratumoraux, ce qui indique que ces tumeurs présentent un grade de vascularisation élevé.

Un patient présente une expression élevée de Hif-1 α , Fli-1 et Pax2 et un score élevé pour CD34 dans les
15 vaisseaux intratumoraux.

Revendications

1. Combinaison anticancéreuse comprenant de
5 l'ombrabuline, un dérivé de taxane et un dérivé de platine, ces composants thérapeutiques étant sous la forme d'une base libre ou d'un sel d'addition avec un acide pharmaceutiquement acceptable, ou sous la forme d'un hydrate ou d'un solvate, où cette combinaison
10 anticancéreuse est bien tolérée, n'exacerbe pas la toxicité de chacun des agents anticancéreux et qui permet le traitement de tumeurs solides avancées en stabilisant ou en induisant une régression partielle ou totale de la tumeur.
- 15 2. Combinaison selon la revendication 1 dans laquelle l'ombrabuline est sous la forme du sel de chlorhydrate.
- 20 3. Combinaison selon la revendication 1 dans laquelle le dérivé de taxane est choisi parmi le paclitaxel ou le docétaxel.
4. Combinaison selon la revendication 1 dans
25 laquelle le dérivé de platine est choisi parmi le cisplatine ou le carboplatine.
5. Combinaison selon l'une quelconque des revendications 1 à 4 dans laquelle l'ombrabuline est en
30 combinaison avec le docétaxel et le cisplatine ou en combinaison avec le paclitaxel et le carboplatine.
6. Combinaison selon l'une quelconque des revendications 1 à 5 comprenant une quantité efficace
35 d'ombrabuline, une quantité efficace d'un dérivé de taxane et une quantité efficace d'un dérivé de platine.

7. Combinaison selon la revendication 6, l'ombrabuline étant administrée à une dose comprise entre 15 et 35 mg/m².
- 5 8. Combinaison selon la revendication 7, l'ombrabuline étant administrée à une dose choisie parmi : 15,5 ; 20 ; 25 ; 30 et 35 mg/m².
9. Combinaison selon la revendication 6 dans
10 laquelle le dérivé de taxane est le docétaxel et est administré à une dose de 60 ou 75 mg/m².
10. Combinaison selon la revendication 6 dans
15 laquelle le dérivé de taxane est le paclitaxel et est administré à une dose de 175 ou 200 mg/m².
11. Combinaison selon la revendication 6 dans laquelle le dérivé de platine est le cisplatine et est administré à une dose de 75 mg/m².
- 20 12. Combinaison selon la revendication 6 dans laquelle le dérivé de platine est le carboplatine et est administré à une dose de ASC 5 ou 6.
- 25 13. Combinaison selon la revendication 5 ou 6 dans laquelle l'ombrabuline est en combinaison avec le docétaxel et le cisplatine et où l'ombrabuline est administrée à une dose de 20 mg/m², le docétaxel est administré à une dose de 75 mg/m² et le cisplatine est
30 administré à une dose de 75 mg/m².
14. Combinaison selon la revendication 5 ou 6 dans laquelle l'ombrabuline est en combinaison avec le docétaxel et le cisplatine et où l'ombrabuline est
35 administrée à une dose de 35 mg/m², le docétaxel est administré à une dose de 75 mg/m² et le cisplatine est administré à une dose de 75 mg/m².

15. Combinaison selon la revendication 5 ou 6 dans laquelle l'ombrabuline est en combinaison avec le paclitaxel et le carboplatine et où l'ombrabuline est administrée à une dose de 35 mg/m^2 , le paclitaxel est administré à une dose de 175 mg/m^2 et le carboplatine est administré à une dose de 5 ASC.

16. Combinaison selon la revendication 5 ou 6 dans laquelle l'ombrabuline est en combinaison avec le paclitaxel et le carboplatine et où l'ombrabuline est administrée à une dose de 35 mg/m^2 , le paclitaxel est administré à une dose de 200 mg/m^2 et le carboplatine est administré à une dose de 6 ASC.

17. Combinaison selon l'une quelconque des revendications 1 à 16, le cycle d'administration des trois agents anticancéreux étant répété avec un intervalle entre deux administrations de trois semaines.

18. Article de fabrication comprenant :

- un matériau d'emballage
- une combinaison pharmaceutique anticancéreuse comprenant de l'ombrabuline, un dérivé de taxane et un dérivé de platine, ces agents étant sous la forme d'une base libre ou d'un sel d'addition avec un acide pharmaceutiquement acceptable, ou sous la forme d'un hydrate ou d'un solvate, et
- une étiquette ou une notice contenue dans ledit matériau d'emballage indiquant que ladite combinaison pharmaceutique anticancéreuse est administrée au patient à une dose recommandée, et en une pluralité de doses successives à une dose recommandée, séparées dans le temps les unes des autres de trois semaines.

19. Article de fabrication selon la revendication 18, la combinaison pharmaceutique anticancéreuse étant telle que définie dans l'une

quelconque des revendications 1 à 17 et la dose recommandée indiquée sur l'étiquette ou la notice est telle que définie dans la revendication 13, 14, 15 ou 16.

5

20. Utilisation d'ombrabuline, un dérivé de taxane et un dérivé de platine pour la préparation d'une combinaison anticancéreuse selon les revendications 1 à 17.

10

21. Combinaison pharmaceutique anticancéreuse comprenant de l'ombrabuline, un dérivé de taxane et un dérivé de platine, ces agents étant sous la forme d'une base libre ou d'un sel d'addition avec un acide

15

pharmaceutiquement acceptable, ou sous la forme d'un hydrate ou d'un solvate, cette combinaison anticancéreuse est bien tolérée, n'exacerbe pas la toxicité de chacun des agents anticancéreux et qui permet le traitement de tumeurs solides avancées en

20

stabilisant ou en induisant une régression partielle ou totale de la tumeur, pour son utilisation en tant que médicament dans le traitement de tumeurs solides avancées.