

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 745 506**

51 Int. Cl.:

**A61K 31/337** (2006.01)

**A61K 33/24** (2009.01)

**A61P 35/00** (2006.01)

**A61K 9/00** (2006.01)

**A61K 47/26** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **24.02.2012 PCT/EP2012/053125**

87 Fecha y número de publicación internacional: **30.08.2012 WO12113897**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **24.02.2012 E 12706546 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **26.06.2019 EP 2678011**

54 Título: **Combinación antitumoral que comprende cabazitaxel y cisplatino**

30 Prioridad:

**25.02.2011 EP 11305204**

**27.01.2012 EP 12305109**

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

**02.03.2020**

73 Titular/es:

**SANOFI MATURE IP (100.0%)**

**54 rue la Boétie**

**75008 Paris, FR**

72 Inventor/es:

**BISSERY, MARIE-CHRISTINE;**

**DEDIEU, JEAN-FRANCOIS;**

**KHAN, AKBAR y**

**VRIGNAUD, PATRICIA**

74 Agente/Representante:

**LEHMANN NOVO, María Isabel**

ES 2 745 506 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre Concesión de Patentes Europeas).

**DESCRIPCIÓN**

Combinación antitumoral que comprende cabazitaxel y cisplatino

5 La presente invención se refiere a una combinación antitumoral que comprende cabazitaxel, que puede estar en la forma de una base anhidra, un hidrato o un solvato, y cisplatino. La presente invención se refiere además a una composición farmacéutica que contiene esta combinación y al uso de esta combinación y/o composición farmacéutica en el tratamiento de enfermedades neoplásicas, más particularmente en el tratamiento del cáncer.

**[Estado de la técnica]**

10 El documento WO96/30355 divulga derivados de taxoides, entre ellos cabazitaxel, útiles como agentes antitumorales. Este documento también divulga una larga lista de otros fármacos que se pueden usar como cotratamiento con estos taxoides. En esta lista, se citan complejos de platino tales como cisplatino. No se divulgan en este documento datos que apoyen este cotratamiento.

15 El documento WO2010/128258 divulga una combinación antitumoral que comprende cabazitaxel y capecitabina en el tratamiento de cáncer de mama metastásico para pacientes que progresan después de un tratamiento previo mediante antraciclina y taxanos.

20 Está actualmente en marcha un estudio de fase I (NCT00925743) para evaluar los efectos de combinar cabazitaxel con cisplatino administrados cada 3 semanas en pacientes con cáncer sólido avanzado. La divulgación publicada en el sitio [clinicaltrials.gov](http://clinicaltrials.gov) no da resultados para este estudio.

25 Algunos documentos presentan la combinación de diferentes compuestos de taxano con compuestos de platino en diferentes tipos de cáncer. Crown y cols. (Lancet 2000; 355: 1176-78) describe el uso de taxanos como citotóxicos anticancerosos, y más particularmente combinaciones entre paclitaxel y cisplatino o docetaxel y doxorubicina. Crown y cols. (Breast Cancer Research and Treatment 79 (Supl. 1): S11-S18, 2003) divulga combinaciones entre docetaxel y trastuzumab o la terapia triple docetaxel-platino-trastuzumab que incluye cisplatino o carboplatino, en el tratamiento de cáncer de mama metastásico. Mc Guire (Journal of Clinical Oncology, Vol 21, N° 10s (Suplemento 15 de mayo), 2003: pp 133s-135s) divulga combinaciones entre paclitaxel y cisplatino o carboplatino en el cáncer ovárico. Rigas (The Oncologist, Vol 9, Supl 2, 2004, pp 16-23) describe combinaciones entre docetaxel o paclitaxel con cisplatino o carboplatino para pacientes con cáncer pulmonar no microcítico.

**[Problema técnico]**

30 Siempre existe una necesidad de encontrar nuevos tratamientos antitumorales.

35 La invención responde a esa necesidad al proporcionar una combinación antitumoral que comprende cabazitaxel, que puede estar en forma de base anhidra, un hidrato o un solvato, y cisplatino.

40 De hecho, se ha demostrado ahora que la eficacia del cabazitaxel se puede mejorar considerablemente cuando se administra en combinación con cisplatino. Por otra parte, se ha mostrado ahora que la combinación según la invención es bien tolerada, no exacerba la toxicidad de cada uno de los agentes antitumorales y permite el tratamiento de tumores bien mediante la estabilización o bien mediante la inducción de una regresión parcial o completa del tumor.

**[Breve descripción de la invención]**

La presente invención se refiere a una combinación antitumoral que comprende cabazitaxel, que puede estar en forma de base anhidra, un hidrato o un solvato, y cisplatino.

45 La combinación según la invención es bien tolerada, no exacerba la toxicidad de cada uno de los agentes antitumorales y permite el tratamiento de tumores bien mediante la estabilización o bien mediante la inducción de una regresión parcial o completa del tumor.

50 La presente invención se refiere además a una composición farmacéutica que contiene esta combinación.

La presente invención se refiere además a un estuche farmacéutico que comprende:

(i) una primera formulación galénica que comprende cabazitaxel en forma de una base libre o de una sal por adición con un ácido farmacéuticamente aceptable, o en forma de un hidrato o de un solvato;

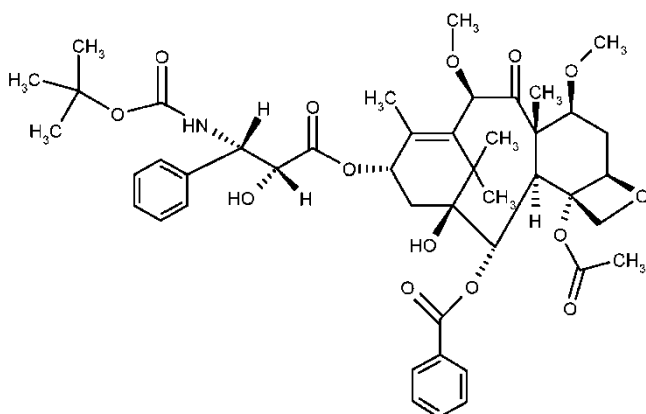
(ii) una segunda formulación galénica que comprende cisplatino;

estando destinadas ambas formulaciones galénicas (i) y (ii) a ser administradas independientemente, siendo cada administración con respecto a la otra simultánea, separada o extendida en el tiempo.

5 La presente invención se refiere además al uso de esta combinación y/o composición farmacéutica y/o estuche farmacéutico en el tratamiento de enfermedades neoplásicas, más particularmente en el tratamiento del cáncer.

### [Definiciones]

El cabazitaxel es un agente antitumoral de la familia de los taxoides y tiene la siguiente fórmula:



10 Puede estar en forma de base anhidra, un hidrato o un solvato.

El nombre químico del cabazitaxel es (2R,3S)-3-*tert*-butoxicarbonilamino-2-hidroxi-3-fenilpropionato de 4α-acetoxi-2α-benzoiloxi-5β,20-epoxi-1β-hidroxi-7β,10β-dimetoxi-9-oxo-11-taxen-13α-ilo. El cabazitaxel se conoce sinónimamente como benzoato de (2α,5β,7β,10β,13α)-4-acetoxi-13-((2R,3S)-3-[(*tert*-butoxicarbonil)amino]-2-hidroxi-3-fenilpropanolil)oxi)-1-hidroxi-7,10-dimetoxi-9-oxo-5,20-epoxitax-11-en-2-ilo.

15 Este compuesto y uno de sus métodos preparativos se describe en los documentos WO96/30355, EP0817779B1 y US5847170.

20 El cabazitaxel se puede administrar en forma de base (cfr. la fórmula anterior), o en forma de un hidrato. También puede ser un solvato, es decir un complejo molecular caracterizado por la incorporación del disolvente de cristalización en el cristal de la molécula del principio activo (véase a este respecto la página 1276 de *J. Pharm. Sci.* **1975**, 64(8), 1269-1288).

25 En particular, puede ser un solvato acetónico, y, más particularmente, puede ser el solvato descrito en el documento WO2005/02846. Puede ser un solvato acetónico de cabazitaxel que contiene entre 5% y 8% y preferiblemente entre 5% y 7% en peso de acetona (% significa contenido de acetona/contenido de acetona+cabazitaxel × 100). Un valor medio del contenido de acetona es 7%, que representa aproximadamente la estequiometría de la acetona, que es 6,5% para un solvato que contiene una molécula de acetona. El procedimiento descrito posteriormente permite la preparación de un solvato acetónico de cabazitaxel: se añaden 940 ml de agua purificada a 20±5°C (temperatura ambiente) a una solución de 207 g de (2R,3S)-3-*tert*-butoxicarbonilamino-2-hidroxi-3-fenilpropionato de 4α-acetoxi-2α-benzoiloxi-5β,20-epoxi-1β-hidroxi-7β,10β-dimetoxi-9-oxo-11-taxen-13α-ilo a aproximadamente 92% en peso en aproximadamente 2 litros de acetona, seguido por la siembra con una suspensión de 2 g de (2R,3S)-3-*tert*-butoxicarbonilamino-2-hidroxi-3-fenilpropionato de 4α-acetoxi-2α-benzoiloxi-5β,20-epoxi-1β-hidroxi-7β,10β-dimetoxi-9-oxo-11-taxen-13α-ilo aislado de acetona/agua en una mezcla de 20 ml de agua y 20 ml de acetona. La mezcla resultante se agita durante aproximadamente de 10 a 22 horas, y se añaden 1,5 litros de agua purificada a lo largo de 4 a 5 horas. Esta mezcla se agita durante de 60 a 90 minutos, y a continuación la suspensión se filtra bajo presión reducida. La torta se lava sobre el filtro con una solución preparada a partir de 450 ml de acetona y 550 ml de agua purificada, y a continuación se calienta en horno a 55°C bajo presión reducida (0,7 kPa) durante 4 horas. Se obtienen 197 g de (2R,3S)-3-*tert*-butoxicarbonilamino-2-hidroxi-3-fenilpropionato de 4α-acetoxi-2α-benzoiloxi-5β,20-epoxi-1β-hidroxi-7β,10β-dimetoxi-9-oxo-11-taxen-13α-ilo-acetona que contiene 0,1% de agua y 7,2% de acetona (cantidad teórica: 6,5% para un solvato estequiométrico).

45 El cabazitaxel se administra parenteralmente, a través de administración intravenosa. Una forma galénica de cabazitaxel adecuada para la administración mediante infusión intravenosa es aquella en la que el cabazitaxel se

disuelve en agua en presencia de excipientes elegidos de tensioactivos, codisolventes, glucosa o cloruro sódico, etc. Por ejemplo, una forma galénica de cabazitaxel se puede preparar al diluir una solución de premezcla de cabazitaxel contenida en un vial estéril (80 mg de cabazitaxel + 2 ml de disolvente + polisorbato 80) con un vial estéril que contiene una solución de 6 ml de agua y etanol (13% en peso de etanol al 95%) a fin de obtener 8 ml de una solución lista para ser rediluida en una bolsa de perfusión. La concentración de cabazitaxel en esta solución lista para rediluir es aproximadamente 10 mg/ml. A continuación, se prepara la perfusión al inyectar la cantidad apropiada de esta solución lista para rediluir en la bolsa de perfusión que contiene agua y glucosa (aproximadamente 5%) o cloruro sódico (aproximadamente 0,9%).

**Cisplatino** es un derivado de platino usado para tratar diversos tipos de cánceres, incluyendo sarcomas, algunos carcinomas (p. ej. cáncer pulmonar microcítico y cáncer ovárico), linfomas y tumores de células germinales. Era el primer miembro de una clase de fármacos anticancerosos que también incluye carboplatino y oxaliplatino. Estos complejos de platino reaccionan in vivo, uniéndose a y provocando la reticulación de ADN que finalmente desencadena la apoptosis (muerte celular programada).

**Cantidad eficaz:** cantidad de un compuesto farmacéutico que produce un efecto sobre el tumor tratado.

**Ácido farmacéuticamente aceptable:** ácido orgánico o inorgánico que tiene una baja toxicidad (véase "Pharmaceutical salts" *J.Pharm.Sci.* 1977, 66, 1-19);

## 20 **Sinergia terapéutica**

La eficacia mejorada de la combinación según la invención se puede demostrar mediante la determinación de la sinergia terapéutica.

Una combinación manifiesta sinergia terapéutica si es terapéuticamente superior al mejor agente del estudio usado solo a su dosis máxima tolerada (HNTD o dosis atóxica más alta) o a su dosis más alta probada cuando no se puede alcanzar toxicidad en la especie animal.

Esta eficacia se puede cuantificar, por ejemplo, mediante el  $\log_{10}$  destrucción celular, que se determina según la siguiente fórmula:

$$\log_{10} \text{destrucción celular} = T - C \text{ (días)} / 3,32 \times T_d$$

en la que T - C representa el retardo de crecimiento tumoral, que es el tiempo mediano en días para que los tumores del grupo tratado (T) y los tumores del grupo de control (C) hayan alcanzado un valor predeterminado (1 g por ejemplo), y  $T_d$  representa el tiempo en días necesario para que el volumen del tumor se duplique en los animales de control [T.H. Corbett y cols., *Cancer*, **40**: 2660-2680 (1977); F.M. Schabel y cols., *Cancer Drug Development*, Parte B, *Methods in Cancer Research*, **17**: 3-51, Nueva York, Academic Press Inc. (1979)].

Se considera que un producto es activo si  $\log_{10}$  destrucción celular es mayor que o igual a 0,7. Se considera que un producto es muy activo si  $\log_{10}$  destrucción celular es mayor que o igual a 2,8.

La combinación manifestará sinergia terapéutica cuando el  $\log_{10}$  destrucción celular sea mayor que el valor del  $\log_{10}$  destrucción celular del mejor constituyente administrado solo a su dosis máxima tolerada (en al menos 1 log destrucción celular).

La eficacia de las combinaciones sobre tumores sólidos se puede determinar experimentalmente del siguiente modo:

Los animales sometidos al experimento, generalmente ratones, son injertados subcutáneamente bilateralmente con de 30 a 60 mg de un fragmento tumoral el día 0. A los animales se les implanta un tumor murino injertado en la cepa singénica de ratones de origen del tumor, o mediante un tumor de roedor o ser humano xenoinjertado en ratones inmunocomprometidos. Algunos días después de la implantación del tumor, los ratones son aleatorizados según su peso corporal a los diferentes grupos de tratamientos y controles. Los animales son observados todos los días. Los diferentes grupos de animales se pesan diariamente durante el tratamiento hasta que se alcanza la pérdida de peso máxima y se ha producido la recuperación de peso total posterior. A continuación, los grupos se pesan una o dos veces por semana hasta el final del ensayo.

Los tumores se miden de 1 a 5 veces por semana, dependiendo del tiempo de duplicación del tumor, hasta que el tumor alcanza aproximadamente 2 g, o hasta que el animal muere (si esto ocurre antes de que el tumor alcance 2 g). Los animales se sometieron a necropsia inmediatamente después de la eutanasia o la muerte. La actividad antitumoral se determina según los diferentes parámetros registrados.

**[Descripción de la invención]**

La presente invención se refiere a una combinación antitumoral que comprende cabazitaxel, que puede estar en forma de base anhidra, un hidrato o un solvato, y cisplatino.

5 Por ejemplo, el cabazitaxel puede estar en la forma de un solvato acetónico, y, más particularmente, puede ser el solvato descrito en el documento WO2005/02846.

10 El solvato acetónico de cabazitaxel puede contener entre 5% y 8% y preferiblemente entre 5% y 7% en peso de acetona (% significa contenido de acetona/contenido de acetona+cabazitaxel x 100). Un valor medio del contenido de acetona es 7%, que representa aproximadamente la estequiometría de la acetona, que es 6,5% para un solvato que contiene una molécula de acetona.

15 La presente invención también se refiere a una combinación antitumoral que comprende una cantidad eficaz de cabazitaxel y una cantidad eficaz de cisplatino.

La presente invención también se refiere a una combinación antitumoral que muestra sinergia terapéutica.

20 La combinación según la invención es bien tolerada, no exacerba la toxicidad de cada uno de los agentes antitumorales y permite el tratamiento de tumores bien mediante la estabilización o bien mediante la inducción de una regresión parcial o completa del tumor.

El cabazitaxel se administra mediante perfusión (infusión intravenosa) a una dosis de 15 a 25 mg/m<sup>2</sup>, por ejemplo elegida de las siguientes dosis: 15; 20 y 25 mg/m<sup>2</sup>.

25 El cisplatino se puede administrar mediante perfusión (infusión intravenosa) a una dosis de 75 mg/m<sup>2</sup>.

30 Así, la invención también trata de una combinación que comprende cabazitaxel y cisplatino, estando el cabazitaxel en forma de una base libre o de una sal por adición con un ácido farmacéuticamente aceptable, o en forma de un hidrato o de un solvato, estando adaptada la combinación para una administración de cabazitaxel mediante perfusión a una dosis de 15 a 25 mg/m<sup>2</sup>.

35 Así, la invención también trata de una combinación que comprende cabazitaxel y cisplatino, estando el cabazitaxel en forma de una base libre o de una sal por adición con un ácido farmacéuticamente aceptable, o en forma de un hidrato o de un solvato, estando adaptada la combinación para una administración de cisplatino mediante perfusión a una dosis de 75 mg/m<sup>2</sup>.

40 Así, la invención también trata de una combinación que comprende cabazitaxel y cisplatino, estando el cabazitaxel en forma de una base libre o de una sal por adición con un ácido farmacéuticamente aceptable, o en forma de un hidrato o de un solvato, estando adaptada la combinación para una administración de cabazitaxel mediante perfusión a una dosis de 15 mg/m<sup>2</sup> y para una administración de cisplatino mediante perfusión a una dosis de 75 mg/m<sup>2</sup>.

45 El ciclo de administración de los dos agentes antitumorales se repite con un intervalo entre dos administraciones de cabazitaxel de tres semanas.

El uso de cabazitaxel y cisplatino para la preparación de una combinación según la invención también es parte de la invención.

50 La presente invención se refiere además a la combinación según la presente invención para su uso como un medicamento en el tratamiento de enfermedades neoplásicas, más particularmente en el tratamiento del cáncer.

55 La presente invención se refiere además a la composición farmacéutica según la presente invención para su uso como un medicamento en el tratamiento de enfermedades neoplásicas, más particularmente en el tratamiento del cáncer.

El cabazitaxel y el cisplatino se pueden administrar simultáneamente, semisimultáneamente, separadamente o espaciados a lo largo de un período a fin de obtener la eficacia máxima de la combinación; es posible que cada administración varíe en su duración de una administración rápida a una perfusión continua.

60 Como resultado, para los propósitos de la presente invención, la combinación no se limita exclusivamente a la que se obtiene mediante asociación física de los constituyentes, sino también a las que permiten una administración separada, que puede ser simultánea o espaciada a lo largo de un período de tiempo.

En las combinaciones según la invención, la aplicación de cuyos constituyentes puede ser simultánea, separada o espaciada a lo largo de un período de tiempo, es especialmente ventajoso que la cantidad de cabazitaxel represente de 10 a 90% en peso de la combinación, siendo posible que este contenido varíe según la naturaleza de la sustancia asociada, la eficacia buscada y la naturaleza del cáncer que se vaya a tratar.

5 En la combinación según la invención, el cabazitaxel y el cisplatino preferiblemente se administran parenteralmente, por ejemplo intravenosamente.

La invención también trata de un estuche farmacéutico que comprende:

10 (iii) una primera formulación galénica que comprende cabazitaxel en forma de una base libre o de una sal por adición con un ácido farmacéuticamente aceptable, o en forma de un hidrato de un solvato;

(iv) una segunda formulación galénica que comprende cisplatino;

estando destinadas ambas formulaciones galénicas (i) y (ii) a ser administradas independientemente, siendo cada administración con respecto a la otra simultánea, separada o extendida en el tiempo.

15 La invención también trata del estuche farmacéutico anterior para su uso en el tratamiento de enfermedades neoplásicas, más particularmente en el tratamiento de cánceres.

20 La invención también trata del estuche farmacéutico anterior adaptado para una administración de cabazitaxel mediante perfusión a una dosis de 15 mg/m<sup>2</sup> y para una administración de cisplatino mediante perfusión a una dosis de 75 mg/m<sup>2</sup>. La invención también trata del estuche farmacéutico anterior donde el ciclo de administración de los dos agentes antitumorales se repite con un intervalo entre dos administraciones de cabazitaxel de tres semanas.

En otro aspecto, la invención proporciona un artículo de fabricación que comprende:

25 un material de envasado; la combinación farmacéutica divulgada anteriormente que comprende cabazitaxel y cisplatino, estando el cabazitaxel en forma de una base libre o de una sal por adición con un ácido farmacéuticamente aceptable, o en forma de un hidrato o de un solvato; y una etiqueta o un prospecto contenido dentro de dicho material de envasado que indique que dicha combinación farmacéutica se administra al paciente en una dosis recomendada (RD) o una dosis máxima tolerada (MTD), y en una pluralidad de dosis posteriores en una dosis recomendada (RD) o una dosis máxima tolerada (MTD), separadas entre sí en el tiempo por tres semanas.

30 La combinación se administra repetidamente en el transcurso de varios ciclos según un protocolo que depende de la naturaleza y del estadio del cáncer que se vaya a tratar y también del paciente que se vaya a tratar (edad, peso, tratamiento o tratamientos previos, etc.).

Ejemplos de ciclos y dosis se dan en el ejemplo 2 posterior.

### Ejemplo 1:

40 La eficacia mejorada de la combinación según la invención se puede demostrar mediante la determinación de la sinergia terapéutica según se ilustra en el siguiente ejemplo.

En este ejemplo, se demostró in vivo la eficacia de una combinación de cabazitaxel/cisplatino de la invención para la inhibición del crecimiento tumoral.

45 El modelo tumoral seleccionado era un tumor murino, adenocarcinoma de colon C51, injertado en la cepa singénica de ratones de origen del tumor, ratones BALB/C [T.H. Corbett y cols., *Cancer*, **40**: 2660-2680 (1977)].

50 El cabazitaxel se pesó para cada tratamiento y se disolvió en etanol. Las soluciones de tratamiento se prepararon en primer lugar al mezclar 1 volumen de solución madre etanólica y 1 volumen de polisorbato 80, a continuación al añadir 18 volúmenes de glucosa al 5% en agua.

55 El cabazitaxel se administró intravenosamente los días 5, 12 (o 13) después de la implantación del tumor. El cisplatino se formuló en NaCl al 0,9%, pH 4,5. El cisplatino se administró intravenosamente los días 5, 12 (o 13) después de la implantación del tumor, con un intervalo de 15 min o de 24 h con el cabazitaxel.

Los resultados del experimento se presentan en la Tabla 1.

El tiempo de duplicación del tumor era 2,5 días.

Se han usado los siguientes criterios de valoración:

- La toxicidad se declaraba en dosificaciones que inducían  $\geq 20\%$  de pérdida de peso corporal o  $\geq 10\%$  de muerte por fármaco.

5 La inhibición del crecimiento tumoral se determinó el día 20 después de la implantación del tumor cuando el tamaño tumoral mediano en el grupo de control era 1352 mg.

Los tumores de los grupos de tratamiento (T) y control (C) se midieron cuando la mediana del grupo de control alcanzaba aproximadamente de 750 a 1400 mg. Se determinó el peso tumoral mediano de cada grupo.

- La eficacia antitumoral se determinó al calcular el valor de T/C en porcentaje:

$$T/C (\%) = \text{Peso tumoral mediano del grupo tratado/de control} \times 100$$

10 Según los estándares NCI, una T/C  $< 42\%$  es el nivel mínimo para declarar actividad. Se considera que una T/C  $< 10\%$  indica una actividad antitumoral alta y es el nivel usado por NCI para justificar un desarrollo adicional (nivel de red de decisión 2, DN-2).

- Para cuantificar mejor la actividad antitumoral, se usó otro criterio de valoración, el log destrucción celular:

$$\log_{10} \text{destrucción celular} = (T-C) / [3,32 \times (\text{tiempo de duplicación del tumor en días})]$$

15 (significando T el tiempo mediano de los ratones tratados para alcanzar 750 mg y C el tiempo mediano (17,6 días) de los ratones de control para alcanzar el mismo tamaño). No se declaraba actividad antitumoral para log destrucción celular  $< 0,7$ , y el tratamiento se declaraba muy activo para log destrucción celular  $\geq 2,8$

- Sinergia Terapéutica: una combinación tiene sinergia terapéutica si es más activa que el mejor agente individual del estudio (en al menos 1 log destrucción celular).

20 La toxicidad para el cabazitaxel solo se observaba a una dosis de 32,3 mg/kg/inyección, produciéndose 6/6 muertes relacionadas con el fármaco desde el día 19 hasta el día 24. Se encontró que la dosis atóxica más alta (HNTD) para cabazitaxel, 20 mg/kg/inj (dosis inyectada total = 40 mg/kg), era activa con un log destrucción celular de 1,8. Las dosis más bajas de 12,4 y 7,7 mg/kg/inj permanecían activas con un log destrucción celular de 1,4 y 1,3, respectivamente.

25 La toxicidad para el cisplatino solo se observaba a una dosis de 7 mg/kg/inyección, produciéndose 2/6 muertes relacionadas con el fármaco los días 8 y 23, observándose además una pérdida de peso corporal de 24,6% en el nadir del día 17, es decir, aproximadamente el umbral del 20%. Se encontró que la HNTD para el cisplatino, 4,3 mg/kg/inj (dosis inyectada total = 8,6 mg/kg), era activa con un log destrucción celular de 2,7. La dosis más baja 2,7 mg/kg/inj permanecía activa con un log destrucción celular de 1,8.

30 Usando un intervalo de 15 min entre las administraciones de los 2 agentes, la combinación de cisplatino a 3,5 mg/kg/inj con cabazitaxel a 10 mg/kg/inj se declaraba tóxica, con 19,5% de pérdida de peso corporal en el nadir del día 20. Se consideraba que la dosis de 2,8 mg/kg/inj de cisplatino combinado con 8 mg/kg/inj de cabazitaxel era la HNTD. Notablemente, esta dosis se encontró muy activa con un log destrucción celular de 4,6, claramente mucho más activa que la actividad de cada agente administrado solo. Asimismo, también se observó una mayor actividad antitumoral a la dosis por debajo de la HNTD (2,1 mg/kg/inj de cisplatino con 6 mg/kg/inj de cabazitaxel) con un log destrucción celular de 3,6.

40 Se puede concluir así que esta combinación muestra una sinergia terapéutica.

Usando un intervalo de 24 h entre las administraciones de los 2 agentes, se han evaluado dos órdenes de administraciones diferentes, cabazitaxel en primer lugar los días 5 y 12, administrándose el cisplatino 24 h después los días 6 y 13, o la secuencia inversa administrándose en primer lugar el cisplatino.

45 - Cabazitaxel en primer lugar: La combinación de cabazitaxel a 13 mg/kg/inj con cisplatino a 4,6 mg/kg/inj se declaraba tóxica, con 1/6 muertes relacionadas con fármaco, y 27,5% de pérdida de peso corporal en el nadir del día 21. Se consideraba que la dosis de cabazitaxel a 10 mg/kg/inj seguida 24 h más tarde por cisplatino a 3,5 mg/kg/inj era la HNTD. Esta dosis se encontró muy activa con un log destrucción celular de 4,6, siendo claramente mucho más activa que la actividad de cada agente administrado solo, según se observaba previamente en la combinación con el intervalo de 15 min. De forma interesante, también se observaba una actividad antitumoral mayor a las 2

## ES 2 745 506 T3

dosis por debajo de la HNTD (combinación de cabazitaxel/cisplatino a 8/2,8 y 6/2,1 mg/kg/inj), con un log destrucción celular de 4,1 y 3,7, respectivamente.

5 Se puede concluir así que usando esta secuencia de administración con un intervalo de 24 h con el cabazitaxel inyectándose en primer lugar, esta combinación también muestra una sinergia terapéutica.

10 - Cisplatino en primer lugar: La combinación de cisplatino en 4,6 mg/kg/inj con cabazitaxel en 13 mg/kg/inj se declaraba tóxica, con 20,6% de pérdida de peso corporal en el nadir del día 19. Se consideraba que la dosis de cisplatino a 3,5 mg/kg/inj seguida 24 h más tarde por cabazitaxel a 10 mg/kg/inj era la HNTD. Como se observaba previamente cuando se administraba en primer lugar el cabazitaxel, esta HNTD se encontraba muy activa con un log destrucción celular de 4,4. También se observaba una actividad antitumoral mayor a las 2 dosis por debajo de la HNTD (combinación de cisplatino/cabazitaxel a 2,8/8 y 2,1/6 mg/kg/inj), con un log destrucción celular de 4,1 y 3,5, respectivamente.

15 Se puede concluir así que usando esta secuencia de administración con un intervalo de 24 h con el cisplatino inyectándose en primer lugar, esta combinación también muestra una sinergia terapéutica.

20 En conclusión, la combinación de cabazitaxel-cisplatino muestra sinergia terapéutica siempre que la secuencia de administración de los agentes (a la: log destrucción celular de 4,4 a 4,6 para la combinación frente a log destrucción celular de 1,8 para el cabazitaxel solo y log destrucción celular de 2,7 para el cisplatino solo). Además, esta sinergia terapéutica se mantenía a las dosificaciones por debajo de la HNTD a los niveles de dosis uno (15 min de separación) y 2 (24 h de separación).



Tabla I: Combinación de cabazitaxel y cisplatino contra adenocarcinoma de colon C51 implantado en ratones hembra BALB/c.

Agente por la vía IV Dosis en mg/kg/iny (dosis total)	Esquema en días	Muerte en farmaco	% de Cambio de peso corporal en el nadir (día)	T/C en % el día 20	T-C en días (750 mg)	log <sub>10</sub> destrucción celular aproximado	Comentarios
<b>Cabazitaxel</b>							
<b>Cisplatino</b>							
32,3 (64,6)	5, 12	6/6	-	-	-	-	Tóxica (6/6 DD)
20,0 (40,0)		0/6	-14,6 (19)	0	15,2	1,8	HNTD activa
12,4 (24,8)		0/6	-8,1 (9)	3	11,7	1,4	Activa
7,7 (15,4)		0/6	-6,8 (9)	5	11,0	1,3	Activa
-	7,0 (14,0)	2/6	-24,6 (17)	-	-	-	Tóxica (2/6 DD; -25% BWC)
-	4,3 (8,6)	0/6	-7,8 (15)	0	22,1	2,7	HNTD activa
-	2,7 (5,4)	0/6	-3,7 (7)	2	15,1	1,8	Activa
<b>combinación con intervalo de 15 min</b>							
10,0 (20,0)	3,5 (7,0)	0/6	-19,5 (20)	-	-	-	Tóxica (-20% BWC)
8,0 (16,0)	2,8 (5,6)	0/6	-9,3 (18)	0	38,4	4,6	HNTD muy activa
3,0 (6,0)	2,1 (4,2)	0/6	-7,1 (9)	0	30,1	3,6	Muy activa
3,0 (6,0)	1,1 (2,2)	0/6	-3,4 (7)	4	12,2	1,5	Activa
<b>combinación con intervalo de 24 h, cabazitaxel, en primer lugar</b>							
13,0 (26,0)	4,6 (9,2)	1/6	-27,5 (21)	-	-	-	Tóxica (-28% BWC)
10,0 (20,0)	3,5 (7,0)	0/6	-17,9 (17)	0	37,8	4,6	HNTD muy activa
8,0 (16,0)	2,8 (5,6)	0/6	-17,2 (21)	0	34,1	4,1	Muy activa
3,0 (6,0)	2,1 (4,2)	0/6	-11,1 (19)	0	30,3	3,7	Muy activa
3,0 (6,0)	1,1 (2,2)	0/6	-4,3 (15)	4	11,3	1,4	Activa
<b>combinación con intervalo de 24 h, cisplatino, en primer lugar</b>							
13,0 (26,0)	4,6 (9,2)	0/6	-20,6 (19)	-	-	-	Tóxica (-21% BWC)
10,0 (20,0)	3,5 (7,0)	0/6	-14,4 (17)	0	36,2	4,4	HNTD muy activa
8,0 (16,0)	2,8 (5,6)	0/6	-16,3 (19)	0	34,3	4,1	Muy activa
3,0 (6,0)	2,1 (4,2)	0/6	-7,0 (18)	0	29,3	3,5	Muy activa
3,0 (6,0)	1,1 (2,2)	0/6	-0,9 (7)	6	10,1	1,2	Activa

Tiempo de duplicación tumoral = 2,5 días. Tamaño tumoral mediano en el grupo de control el día 20 = 1952 mg. Tiempo para que el tumor de control mediano alcance 750 mg = 17,6 días. Abreviaturas usadas: BWC = cambio de peso corporal, T/C = inhibición del crecimiento tumoral, T-C = retardo del crecimiento tumoral, HNTD = dosis atóxica más alta, IV = intravenoso.

**Ejemplo 2:**

Este ejemplo describe un estudio clínico que evalúa la seguridad, la tolerabilidad, la farmacocinética y la eficacia de una combinación de cabazitaxel/cisplatino de la invención administrada cada 3 semanas en pacientes con cáncer sólido avanzado.

5 **TÍTULO**

Un estudio de escalado de dosis de la seguridad, la tolerabilidad y la farmacocinética de cabazitaxel en combinación con cisplatino administrados cada 3 semanas en sujetos con enfermedades malignas sólidas avanzadas

**OBJETIVO U OBJETIVOS DEL ESTUDIO**

**Objetivos Primarios:**

10 • **Parte 1:**

Determinar las toxicidades limitantes de la dosis (DLTs) y la dosis máxima tolerada (MTD) de cabazitaxel administrada como una infusión de 1 hora en combinación con cisplatino cada 3 semanas en pacientes (pts) con enfermedades malignas sólidas avanzadas.

• **Parte 2:**

15 Determinar la actividad antitumoral de cabazitaxel en combinación con cisplatino, según se evalúa mediante el grado de respuesta buscado (ORR) según los criterios de RECIST.

**Objetivos Secundarios:**

- Valorar el perfil de seguridad del régimen de combinación de cabazitaxel con cisplatino.

20 - Valorar la farmacocinética (PK) de cabazitaxel y de cisplatino, y evaluar cualquier interacción PK fármaco-fármaco entre los compuestos siguiendo este esquema de administración.

- Determinar el tiempo hasta la progresión (TTP) y la duración de respuesta (DR) de la cohorte prolongada de pts tratados a la MTD en la Parte 2 del estudio y los pacientes que recibían la MTD en el componente de la Parte 1.

**DISEÑO DEL ESTUDIO**

25 El estudio se diseña en las Partes 1 y 2 como un estudio abierto, de una sola rama, de escalado de la dosis, multicéntrico, de cabazitaxel en combinación con cisplatino, para determinar:

Parte 1: las DLTs y la MTD basándose en la seguridad,

Parte 2: la actividad antitumoral del régimen de combinación a la MTD en una cohorte de pts prolongada,

30 En la Parte 1, según se muestra en la tabla posterior, las cohortes de 3 a 6 pts se tratarán con cabazitaxel y cisplatino el Día 1 cada 3 semanas. La dosis de partida (Nivel de dosis 0) será 20 mg/m<sup>2</sup> para el cabazitaxel y 75 mg/m<sup>2</sup> para el cisplatino cada tres semanas.

Esquema de Escalado de la Dosis:

Niveles de dosis	Cabazitaxel, mg/m <sup>2</sup>	Cisplatino, mg/m <sup>2</sup>
-1	15	75
0	20	75
+1	25	75

35 Por razones de seguridad, la dosis real de cabazitaxel se ajustará hasta una BSA máxima de 2,1 m<sup>2</sup>.

## ES 2 745 506 T3

Los criterios de escalado de la dosis que se describen en la tabla posterior se deben cumplir a cada nivel de dosis durante el ciclo 1 a fin de incluir y tratar pts al siguiente nivel de dosis.

### 5 Reglas de decisión del escalado de la dosis de cabazitaxel:

Pacientes con DLT del Ciclo 1 a un Nivel de Dosis Dado	Regla de Decisión del Escalado de la Dosis
0 de los 3 primeros pacientes	Escálese el nivel de dosis e introdúzcanse al menos 3 pts en el siguiente nivel de dosis, si esa dosis está disponible.
1 de los 3 primeros pacientes	Introdúzcanse hasta 3 pts adicionales en este nivel de dosis.
	Si 0 de los 3 pts adicionales experimentan DLT, entonces procédase al siguiente nivel de dosis superior, si esa dosis está disponible
	Si >1 pts adicionales experimentan DLT, se seleccionará el siguiente nivel de dosis inferior si está disponible.
2 de los 3 primeros pacientes	Disminúyase la dosis hasta el siguiente nivel de dosis si está disponible.
2 de 6 pacientes	Disminúyase la dosis hasta el siguiente nivel de dosis si está disponible. Si no está disponible, se ha alcanzado la MTD.

10 A cada nivel de dosis dado, habrá un espacio de una semana para evaluar la toxicidad, entre la inclusión del primer pt y los 2 pts siguientes. Antes del escalado hasta el siguiente nivel de dosis, al menos 3 pts serían evaluables para los criterios que definen una DLT.

Toxicidades Limitativas de la Dosis (DLT) y Dosis Máxima Tolerada (MTD):

15 Para calificar la DLT, el episodio adverso (AE) clínico o la anormalidad de laboratorio deben estar relacionados con el fármaco según se evalúa por el investigador o patrocinador.

Las DLTs se definirán (según la escala de graduación NCI-CTCAE versión 3) durante el primer ciclo de tratamiento, como sigue:

- Grado de toxicidad no hematológica 3 o 4, excepto:
  - 20 - Grado 3 fiebre sin infección documentada
  - Grado 3 náuseas, vómitos o diarrea en ausencia de terapia máxima eficaz
  - Grado 3 mucositis/estomatitis en ausencia de tratamiento sintomático eficaz
  - Grado 3 fatiga
  - Grado 3 anorexia
  - 25 - Grado 3 elevación de AST/ALT (aspartato aminotransferasa / alanina aminotransferasa) que vuelve al valor de referencia antes del siguiente ciclo de tratamiento
  - Grado 3 HSR (reacción de hipersensibilidad aguda) en ausencia de premedicación requerida
  - Neuropatía periférica grado 3 que vuelve al grado 1 o menos al inicio del siguiente ciclo de tratamiento
  - Cualquier otra toxicidad clínica relacionada con el fármaco potencialmente mortal
  - 30 • Toxicidad hematológica definida como:
    - Neutropenia febril: fiebre (de origen desconocido sin infección clínicamente o microbiológicamente documentada)  $\geq$  38,5°C con neutropenia grado 3 o 4

- Neutropenia grado 4 que dura >7 días

- Plaquetas /Trombocitopenia grado 4

5 En el caso de la presencia de una DLT en el primer ciclo, 3 pts adicionales se incluirán en el mismo nivel de dosis y la MAD (dosis máxima administrada) se alcanzará al nivel de dosis cuando al menos 2 pts desarrollen una DLT en el primer ciclo.

El uso profiláctico y terapéutico de factores de crecimiento hematopoyéticos no se permite durante las 3 primeras semanas de tratamiento del estudio a menos que se encuentre una DLT hematológica.

**Dosis Máxima Tolerada (MTD):**

10 La MTD se definirá como la dosis más alta a la que 0 o 1 de 3 o 6 pts, respectivamente, experimentan DLT durante las 3 primeras semanas de combinación de cabazitaxel y cisplatino. Si hay una disminución de dosis hasta el Nivel de dosis -1 de cabazitaxel, la MTD se establecerá a este nivel de dosis.

15 Una vez que se ha establecido la MTD de cabazitaxel en combinación con cisplatino, la seguridad, la PK y la eficacia preliminar de este régimen se evaluarán en 15 pacientes adicionales en el componente de la parte 2 del estudio.

20 Los pacientes se monitorizarán de cerca con respecto a la toxicidad. Además de optimizar el cuidado de apoyo, las dosis quimioterapéuticas se pueden ajustar después del primer ciclo de terapia y la recuperación hasta grado  $\leq 1$  o el valor de referencia. El escalado de dosis entre pacientes no está permitido. Para los pacientes que han tenido una DLT, un tratamiento adicional con una dosis inferior queda a criterio del investigador.

No se evaluarán ciclos adicionales para MAD o MTD. Sin embargo, se continúan recogiendo datos de seguridad y eficacia.

25 Todos los pacientes tratados en las partes 1 y 2 continuarán recibiendo tratamiento hasta la progresión de la enfermedad, toxicidades/episodios adversos inaceptables, retirada del consentimiento o decisión de retirada por el investigador, lo que suceda en primer lugar.

**POBLACIÓN DE ESTUDIO**

**Criterios de inclusión:**

30 - Edad  $\geq 18$  años

- Enfermedad maligna sólida avanzada histológicamente o citológicamente confirmada que sea metastásica o inextirpable, y para la que no existan medidas curativas estándar, pero para la que es apropiada una terapia basada en cisplatino

- Estado de comportamiento (PS) del Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG)  $\leq 1$

35 - Presencia de enfermedad medible (parte 2 solamente)

- Sin tratamiento con cisplatino 6 meses antes del comienzo del estudio

- Sin terapia para el cáncer 3 semanas antes del comienzo del estudio

- Sin tratamiento simultáneo en otro ensayo clínico o con cualquier otra terapia para el cáncer

- Sin efectos tóxicos continuados de una terapia para el cáncer anterior

40 - Glóbulos blancos, plaquetas, hemoglobina y función hepática y renal adecuados.

**Criterios de Exclusión**

- incapacidad para seguir los requisitos y el esquema del estudio

- tratamiento de cáncer 3 semanas antes del estudio, tratamiento simultáneo en otro ensayo clínico o con otra terapia para el cáncer
- 5 - enfermedad grave al mismo tiempo del estudio y/o informes de laboratorio significativamente anormales
- ausencia de anticoncepción (mujeres potencialmente fértiles), embarazo o lactancia.
- problemas auditivos o renales significativos previos
- 10 - efectos tóxicos continuados de quimioterapia previa
- cánceres que no se pueden medir físicamente (Parte 2 solamente)
- 15 - Función orgánica inadecuada según se define por: Recuento absoluto de neutrófilos (ANC) < 1500/mm<sup>3</sup>; Plaquetas < 75.000/mm<sup>3</sup>; Hemoglobina < 9,0 g/dl; Tiempo de protrombina / Relación normalizada internacional (PT/INR) > 1,5; Depuración estimada de creatinina (CrCl) < 60 ml/min, o creatinina sérica ≥ 1,0 x ULN;

Bilirrubina total	> límites normales (WNL)
Fosfatasa alcalina (AP)	>5,0 x ULN
Aspartato aminotransferasa sérica (AST; glutamato-oxalato transferasa sérica [SGOT] y alanina aminotransferasa sérica (ALT; glutamato-piruvato transferasa sérica) [SGPT]	Si AP es ≤ 2,5 x ULN, y ALT/AST > 2 5 x ULN. Si AP es > 2,5- ≤ 5,0 x ULN, y ALT/AST >1,5 x ULN

## PRODUCTO O PRODUCTOS DE INVESTIGACIÓN

### 20 Cabazitaxel

El cabazitaxel se suministra como un concentrado de 60 mg/1,5 ml estéril, no pirogénico, no acuoso, de amarillento a amarillo pardusco para solución para infusión. Está envasado en un vial de vidrio de tipo I transparente de una sola dosis de 15 ml. La solución contiene el siguiente excipiente: polisorbato 80. Disolvente: El disolvente para el cabazitaxel se suministra como una solución en etanol al 13% m/m en agua para inyección. Este disolvente se suministra en un vial de vidrio de tipo I transparente de una sola dosis de 15 ml. La preparación de la solución para infusión de cabazitaxel para administración requiere en primer lugar la preparación de una solución de premezcla a 60 mg/6 ml (10 mg/ml) (concentración nominal). Cada vial de cabazitaxel se debe diluir con todo el contenido de un vial de disolvente. Cada vial de cabazitaxel y cada vial de disolvente se sobrecargan para asegurar que se pueda extraer una dosis de 60 mg después de la preparación de la solución de premezcla. A continuación, la solución de premezcla se debe diluir en un vehículo para infusión (NaCl al 0,9% o glucosa al 5%) para obtener la dosis requerida para la administración.

### Cisplatino:

Se administrarán 75 mg/m<sup>2</sup> de cisplatino en 500 ml de NaCl al 0,9% IV a lo largo de 1 hora el Día 1, 1 hora antes de la administración de cabazitaxel. Se utilizará cisplatino disponible comercialmente para preparar la infusión IV. Se administrarán medicaciones de apoyo previas y posteriores apropiadas que proporcionen hidratación, un antiemético y dexametasona.

### Vía o vías de administración:

Cabazitaxel y cisplatino: intravenosa.

### Régimen de dosificación:

### 40 Parte 1:

Se administrará cisplatino en primer lugar seguido por infusión de cabazitaxel. Ambas infusiones se deben administrar a través de diferentes conductos de infusión.

a) El día 1 de cada ciclo, se administrará infusión de cisplatino en  $75 \text{ mg/m}^2$  en 500 ml de NaCl al 0,9% IV a lo largo de 1 hora.

5 b) El día 1 de cada ciclo, los pacientes recibirán cabazitaxel, administrado mediante infusión IV a lo largo de 1 hora, en la dosis especificada para cada nivel. Las premedicaciones IV incluyendo antihistamínicos se administrarán mediante infusión 30 minutos antes de la administración de cabazitaxel.

Para los pacientes que han tenido una DLT, un tratamiento adicional con una dosis inferior queda a criterio del investigador. Ciclos adicionales no serán evaluables con respecto a MAD o MTD. Sin embargo, se continuarán recogiendo datos de seguridad y eficacia.

**Parte 2:**

10 Los pacientes recibirán tanto cabazitaxel como cisplatino el día 1 de cada ciclo del mismo modo que en la Parte 1.

Las longitudes de los ciclos tanto en la parte 1 como en la parte 2, para esta combinación de tratamiento, son 3 semanas.

**Partes 1 y 2:**

15 No pueden comenzar nuevos ciclos de terapia hasta que las pruebas de ANC (recuento absoluto de neutrófilos)  $\geq 1500/\text{mm}^3$ , recuento de plaquetas  $\geq 75.000/\text{mm}^3$ , creatinina sérica  $\leq 1,5$ , nitrógeno de urea en sangre  $\leq 25 \text{ mg/dl}$ , función hepática estén dentro de un intervalo como el indicado en los criterios de exclusión, y las toxicidades no hematológicas (excepto alopecia, astenia, reacciones locales y otras toxicidades que sean desagradables pero no provoquen una morbilidad grave a los pacientes) se hayan recuperado hasta grado  $\leq 1$  o el valor de referencia.

20 Se puede requerir una modificación de la dosis según se detalla en el protocolo. Se deja un máximo de 2 semanas de retardo del tratamiento entre ciclos de tratamiento. Los pacientes deben interrumpir el tratamiento de estudio si el retardo del tratamiento es mayor de 2 semanas.

25 **CRITERIO O CRITERIOS DE VALORACIÓN PRIMARIOS Y CRITERIO O CRITERIOS DE VALORACIÓN SECUNDARIOS PRINCIPALES**

El criterio de valoración primario del estudio será:

Parte 1: DLTs en el ciclo 1 de la combinación de cabazitaxel y cisplatino.

Parte 2: Actividad antitumoral basada en los criterios de RECIST, incluyendo pacientes a la MTD que han continuado desde la Parte 1.

30 La eficacia se determinará usando las respuestas buscadas (CR, es decir respuesta completa y PR, es decir respuesta parcial) según se valore por los investigadores de acuerdo con los criterios de RECIST. La confirmación de las respuestas buscadas se realizará mediante escáneres de obtención de imágenes del tumor repetidos (CT (tomografía digital), MRI (obtención de imágenes por resonancia magnética)) 4-6 semanas después de la primera documentación radiológica de respuesta.

35 Las evaluaciones de los criterios de valoración secundarios principales incluirán:

1. TTP (partes 1 y 2)

2. DR (partes 1 y 2)

3. Perfil de seguridad de la combinación en cuanto a AEs/ SAEs y parámetros de laboratorio

40 4. PK de cabazitaxel (partes 1 y 2) y cisplatino (parte 1)

**ESQUEMA DE VALORACIÓN****Datos de Seguridad:**

5 Los signos vitales, los antecedentes médicos, los exámenes físicos, ECOG PS, EKG, y las pruebas de seguridad de laboratorio (incluyendo recuentos sanguíneos completos, químicas séricas y análisis de orina) se obtendrán antes de la administración de los fármacos a los intervalos diseñados a través del estudio. Los episodios adversos procedentes del tratamiento (TEAEs) se recogerán durante el estudio y hasta 30 días después del final del tratamiento de estudio. Cualesquiera SAEs considerados relacionados con la medicación de estudio se recogerán independientemente de cuándo se produzcan. Los AEs se graduarán según the National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events, Versión 3.0 (NCI CTCAE v.3.0).

**10 Datos de Eficacia:**

15 En las partes 1 y 2, se valorará la actividad antitumoral mediante tomografía digital (CT) u obtención de imágenes por resonancia magnética (MRI) del tórax, el abdomen, la pelvis y/u otras zonas de carga tumoral. Estos exámenes se realizarán en la situación de referencia (cribado), al final de cada ciclo de tratamiento de número par (es decir, días 15-21 de los ciclos 2, 4, 6, ...), siempre que se sospeche progresión de la enfermedad y al final de la visita de tratamiento/retirada, usando el mismo método para cada valoración. Para el hueso, la exploración se realizará en la situación de referencia y siempre que se produzcan síntomas óseos nuevos o que empeoren, y en el momento en el que se realiza una valoración del tumor para confirmar una respuesta.

20 Los pacientes que interrumpen el tratamiento de estudio antes de la progresión de la enfermedad continuarán teniendo valoraciones del tumor cada 6 semanas hasta la progresión de la enfermedad o el comienzo de otra terapia anticancerosa.

**Datos PK:**

25 Parte 1: PK del cabazitaxel – Se recogerán muestras de sangre (2 ml cada una) para análisis PK de todos los pacientes en el ciclo 1 según se detalla en el protocolo. PK del cisplatino - Se recogerán muestras de sangre (5 ml cada uno) para el análisis PK de todos los pacientes en el ciclo 1 para la cuantificación de derivado de platino libre y unido en plasma con una duración apropiada según se detalla en el protocolo.

Parte 2: PK del cabazitaxel – Se recogerán muestras de sangre (2 ml cada una) para análisis PK de todos los pacientes en el ciclo 1 y en el ciclo 2 según se detalla en el protocolo

**CONSIDERACIONES ESTADÍSTICAS****30 Parte 1:**

Se requerirán aproximadamente 15 pacientes para establecer la MTD y la tolerabilidad de la combinación con un número planeado de 3 niveles de dosis (de 3 a 6 pacientes por nivel de dosis). Población de análisis: Población tratada definida como todos los pacientes que toman al menos una parte de una dosis de cabazitaxel o cisplatino.

35 El análisis estadístico será descriptivo. Las variables de los análisis son:

- DLT como variable de análisis primaria,
- TEAE, Laboratorio.

La fecha límite para el análisis de seguridad de la Parte 1: final del ciclo 1 recibido por el último paciente incluido en esta parte.

**40 Parte 2:**

Aproximadamente 15 pacientes adicionales se han acumulado adicionalmente a los pacientes que recibían la MTD en el componente de la parte 1.

**Poblaciones de análisis:**

• Población tratada: todos los pacientes que tomaban al menos una parte de una dosis de la medicación de estudio cabazitaxel.

5 • Población por protocolo: pacientes tratados que cumplieran los siguientes requisitos: a) con 2 ciclos mínimos de tratamiento o retirada temprana debido a toxicidad, progresión o muerte dentro del mismo período; b) Tienen un valor de referencia válido y al menos una valoración del tumor posterior a la situación de referencia.

Las variables de los análisis son:

Eficacia:

• Respuesta global buscada (PR o CR) como criterio de valoración primario,

10 • TTP

• DR

• Seguridad:

• TEAE, SAEs, Laboratorio.

**Métodos Estadísticos:**

15 Se proporcionará un intervalo de confianza exacto del 95% para la velocidad de respuesta buscada para población tratada y por protocolo. Se proporcionarán curvas de Kaplan-Meier y tablas de mortalidad para la población tratada TTP y la duración de respuesta (DR) entre los pacientes que tienen respuestas parciales o completas.

20 La fecha límite para la parte 2: cuando el último paciente ha completado 6 ciclos de tratamiento o interrumpido el tratamiento de estudio (por progresión de la enfermedad, toxicidad inaceptable, retirada del consentimiento o decisión de retirada por parte del investigador), lo que ocurra en primer lugar.

**DURACIÓN DEL PERÍODO DE ESTUDIO (por sujeto)**

El estudio consiste en

• Un máximo de 21 días de la fase de cribado,

25 • Registro,

• La administración de los fármacos de estudio empieza a los 5 días laborables del registro, con ciclos de tratamiento del estudio de 21 días. Las longitudes de los ciclos se pueden prolongar hasta un máximo de 2 semanas adicionales en caso de toxicidad no resuelta.

30 • Todos los pacientes tratados continuarán recibiendo tratamiento hasta progresión de la enfermedad, toxicidad inaceptable, retirada del consentimiento o decisión de retirada por parte del investigador, lo que ocurra en primer lugar.

35 • Habrá una visita de seguimiento de 30 días después de la última dosis de medicación de estudio. En las partes 1 y 2, los pacientes que interrumpan el tratamiento de estudio antes de la progresión de la enfermedad continuarán teniendo valoraciones del tumor cada 6 semanas hasta la progresión de la enfermedad o el comienzo de otra terapia anticancerosa.

40 • Fecha límite para las partes 1 y 2: cuando el último paciente ha completado 6 ciclos de tratamiento o interrumpido el tratamiento de estudio (por progresión de la enfermedad, toxicidad inaceptable, retirada del consentimiento o decisión de retirada por parte del investigador), lo que ocurra en primer lugar, en la parte correspondiente. Los pacientes que todavía reciban tratamiento en la fecha límite pueden continuar recibiendo tratamiento más allá de la fecha límite a criterio del investigador si se benefician.



**RESULTADOS**

- 5 • Un total de 25 pacientes se incorporaron y se trataron en el estudio (Parte 1 + Parte 2) a 2 niveles de dosis (DL). Diez (10) pacientes fueron tratados durante la fase de escalado de la dosis (Parte 1): 7 pacientes a DL 20/75 y 3 pacientes a DL 15/75. Quince (15) pacientes se incorporaron y se trataron en la Parte 2 a la MTD determinada en la Parte 1 (DL 15/75). En total, se trataron 18 pacientes a la MTD en el estudio.
- La progresión de la enfermedad era la razón más frecuente para la interrupción del tratamiento en general (12/25 pacientes, 48,0%) y en pacientes tratados a la MTD (10/18 pacientes, 55,6%). Un total de 9 pacientes (9/25 pacientes, 36,0%) interrumpía el tratamiento de estudio debido a un episodio adverso (AE). Esto incluía 4 pacientes (4/18 pacientes, 22,0%) tratados a la MTD.
- 10 • La demografía y las características de referencia de la población tratada a la MTD son las siguientes. La edad mediana era 56,5 [32-71] años. El estado de ECOG era 0 o 1. Se incluyeron pacientes con una gran variedad de cánceres (no más de 2 pacientes tenían el mismo tipo de tumor); cáncer de pulmón, páncreas y próstata eran presentados cada uno por 2 pacientes; todos los otros tipos de cáncer eran presentados cada uno por un paciente. El número mediano de órganos implicado era 3,0 [1-6]. Los órganos principales implicados ( $\geq 20\%$ ) eran los nódulos linfáticos, los pulmones y el hígado. Las terapias anticancerosas previas eran cirugía en 55,6%, radioterapia en 66,7% y quimioterapia previa en 100% de los pacientes. Las anormalidades de laboratorio más comunes (todos los grados) en el valor de referencia eran anemia (77,8%) y linfopenia (50,0%) para la hematología e incremento de fosfatasa alcalina (50,0%), hipercolesterolemia (33,3%) e incremento de ASAT (27,8%) para la bioquímica.
- 15

**SEGURIDAD**

- 20 • Dos (2) de 6 pacientes evaluables experimentaban una DLT al nivel de dosis 0 (DL 20/75): 1 insuficiencia renal aguda grado 3 y 1 neutropenia febril. Ninguno de los 3 pacientes tratados a un nivel de dosis -1 (DL 15/75) experimentaba una DLT. DL 15/75 se definía como la MTD para la Parte 2.
- A la MTD, se administraron 60 ciclos a 18 pacientes. El número mediano de ciclos por paciente era 3 [1-8]. Tres (3) pacientes recibían más de 6 ciclos de tratamiento de estudio: 2 pacientes recibían 7 ciclos y 1 paciente recibía 8 ciclos. La intensidad de dosis relativa (RDI) mediana era 0,95 [0,74-1,02] para el cabazitaxel y 0,98 [0,71-1,01] para el cisplatino. Cinco (5) de 15 pacientes (33,3%) tenían al menos 1 reducción de la dosis bien para el cabazitaxel o bien para el cisplatino, con 1/15 pacientes (6,7%) con al menos 1 reducción de la dosis para el cabazitaxel y 4/15 pacientes (26,7%) con al menos 1 reducción de la dosis para el cisplatino. El TEAE más frecuente (en al menos 2 pacientes) que conduce a un reducción de la dosis era un incremento en la creatinina en sangre (en 2 pacientes).
- 25
- 30 • A la MTD, los 5 TEAEs de todos los grados más frecuentes era náuseas (77,8%), vómitos (72,2%), disminución de apetito (66,7%), fatiga (61,1%), diarrea y anemia (44,4% cada una). TEAEs de grado 3-4 se producían en 77,8% de los pacientes. Los más frecuentes (en más de 2 pacientes) eran náuseas, anemia (cada una en 22,2% de los pacientes), fatiga y disminución del recuento de neutrófilos (cada una en 16,7% de los pacientes).
- TEAEs en los trastornos renales y urinarios System Organ Class se presentaban en 3/18 (16,7%) pacientes a la MTD (todos los grados y grado  $\geq 3$ ). Dos (2) pacientes experimentaban insuficiencia renal aguda de grado 3 y 1 paciente experimentaba necrosis tubular renal de grado 3.
- 35
- Un total de 9 pacientes interrumpía el tratamiento de estudio debido a AE o AEs. Esto incluía 4 pacientes a la MTD que interrumpían el tratamiento debido a incremento de creatinina en sangre (2 pacientes), incremento de urea en sangre (1 paciente) e hipersensibilidad al fármaco (1 paciente).
- 40 • Nueve (9) pacientes morían debido a la progresión de la enfermedad. Dos (2) pacientes experimentaban TEAE o TEAEs letales: 1 paciente en el grupo DL 20/75 experimentaba choque séptico grado 4 (considerado posiblemente relacionado con el tratamiento de estudio) y moría en menos de 30 días desde la última administración del tratamiento de estudio y 1 paciente a la MTD experimentaba un AE de progresión de la enfermedad de grado 4 y moría durante el período de seguimiento. Un paciente moría durante el período de seguimiento por una causa desconocida.
- 45
- En general, 16/25 pacientes (64,0%) experimentaban TEAEs graves (todos los grados). A la MTD, 11/18 pacientes (61,1%) experimentaban TEAEs graves (todos los grados y grado  $\geq 3$ ); los TEAEs graves (todos los grados y grado  $\geq 3$ ) más frecuentes eran náuseas, vómitos, neutropenia, insuficiencia renal aguda y disminución del apetito, cada uno presentado en 2/18 pacientes. Los otros TEAEs graves se presentaban en pacientes individuales.

• La neutropenia era la anormalidad hematológica de grado  $\geq 3$  más común (basado en valores de laboratorio) en general (21/25 pacientes, 84,0%) y a la MTD (14/18 pacientes, 77,8%).

#### EFICACIA

5 • A la MTD, no había CR o PR en las poblaciones por protocolo (n = 15) y “de todos tratados” (n = 18) (Parte 1 y Parte 2).

• Once (11) pacientes de la población “de todos tratados” tenían SD. Estos pacientes presentaban las siguientes zonas de tumor primario: páncreas (2 pacientes), próstata (2 pacientes), pulmones (2 pacientes), pleura, endometrio, esófago, ovarios y ependimoma. Entre estos pacientes, 1 paciente con adenocarcinoma de próstata tenía PR no confirmada en el Ciclo 6 y avanzaba en el Ciclo 8.

#### 10 FARMACOCINÉTICA

• La exposición a cabazitaxel (AUC) durante el Ciclo 1 se incrementaba de un modo proporcional a la dosis entre 15 y 20 mg/m<sup>2</sup> de cabazitaxel cuando se administraba en combinación con cisplatino: un incremento de 1,33 veces en la dosis daba como resultado un incremento de 1,25 veces en el AUC.

• La PK del cabazitaxel no parecía modificarse por la infusión de cisplatino.

15 • La PK del cisplatino (total y libre) en este estudio (dosis de cisplatino: 75 mg/m<sup>2</sup>) era similar a la presentada previamente (AUC<sub>final</sub> = 45.820 ng.h/m para platino total y AUC<sub>final</sub> = 4170 ng.h/ml para platino libre), indicando que el cabazitaxel no parecía alterar la PK del cisplatino siguiendo este esquema de administración.

#### CONCLUSIÓN

20 • La MTD del cabazitaxel es 15 mg/m<sup>2</sup> el Día 1 cuando se combinaba con cisplatino en la dosis de 75 mg/m<sup>2</sup> el Día 1, administrados cada 3 semanas.

• Las DLTs presentadas a la MAD (deterioro de la función renal y neutropenia febril) eran esperadas y eran coherentes con un taxano combinado con platino.

25 • La Parte 2 del estudio confirmaba la MTD, con 15 pacientes tratados y 2 pacientes con DLT en el Ciclo 1 (1 neutropenia febril y 1 reacción de hipersensibilidad de grado 3 a pesar de la premedicación apropiada). El perfil de seguridad global se esperaba para un taxano combinado con platino y era manejable.

• La PK del cabazitaxel no parecía ser modificada por la infusión de cisplatino. El cabazitaxel no parecía alterar la PK del cisplatino (total y libre).

**REIVINDICACIONES**

- 5 1. Combinación que comprende cabazitaxel, que puede estar en forma de base anhidra, un hidrato o un solvato, y cisplatino, siendo dicha combinación para una administración de cabazitaxel mediante perfusión a una dosis de 15 a 25 mg/m<sup>2</sup> y para la administración de cisplatino mediante perfusión a una dosis de 75 mg/m<sup>2</sup>, para su uso para el tratamiento del cáncer.
2. Combinación para el uso según la reivindicación 1, donde el cabazitaxel está en forma de un solvato.
- 10 3. Combinación para el uso según la reivindicación 2, donde el solvato es un solvato acetónico.
4. Combinación para el uso según la reivindicación 3, donde el solvato acetónico contiene entre 5% y 8% en peso de acetona.
- 15 5. Combinación para el uso según la reivindicación 1, para una administración de cabazitaxel mediante perfusión a una dosis de 15 mg/m<sup>2</sup> y para la administración de cisplatino mediante perfusión a una dosis de 75 mg/m<sup>2</sup>.
6. Combinación para el uso según la reivindicación 1, donde el ciclo de administración de los dos agentes antitumorales se repite con un intervalo entre dos administraciones de cabazitaxel de tres semanas.
- 20 7. Combinación para el uso según la reivindicación 1, donde el cabazitaxel y el cisplatino se administran simultáneamente, semisimultáneamente, separadamente o espaciados a lo largo de un período de tiempo.
8. Combinación para el uso según la reivindicación 1, donde la cantidad de cabazitaxel representa de 10 a 90% en peso de la combinación.
- 25 9. Combinación para el uso según la reivindicación 1, donde el cabazitaxel y el cisplatino se administran ambos parenteralmente.
- 30 10. Combinación para el uso según la reivindicación 9, donde el cabazitaxel y el cisplatino se administran ambos intravenosamente.
11. Un estuche farmacéutico, que comprende:
- (i) una primera formulación galénica que comprende cabazitaxel en forma de una base libre o una sal por adición con un ácido farmacéuticamente aceptable, o en forma de un hidrato o de un solvato;
- 35 (ii) una segunda formulación galénica que comprende cisplatino; para una administración de cabazitaxel mediante perfusión a una dosis de 15 mg/m<sup>2</sup> y para una administración de cisplatino mediante perfusión a una dosis de 75 mg/m<sup>2</sup>.
- estando destinadas ambas formulaciones galénicas (i) y (ii) a ser administradas independientemente, siendo cada administración con respecto a la otra simultánea, separada o extendida en el tiempo para su uso en el tratamiento del cáncer.
- 40 12. Un estuche farmacéutico para el uso según la reivindicación 11, donde el ciclo de administración de los dos agentes antitumorales se repite con un intervalo entre dos administraciones de cabazitaxel de tres semanas.