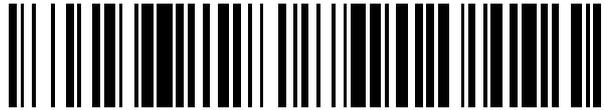


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 774 101**

51 Int. Cl.:

A61K 31/337 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **12.05.2016 PCT/EP2016/060759**

87 Fecha y número de publicación internacional: **17.11.2016 WO16180943**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **12.05.2016 E 16721844 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **18.12.2019 EP 3294285**

54 Título: **Cabazitaxel y su uso para tratar cáncer**

30 Prioridad:

13.05.2015 EP 15305720

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

16.07.2020

73 Titular/es:

**SANOFI MATURE IP (100.0%)
54 rue la Boétie
75008 Paris, FR**

72 Inventor/es:

**CHADJAA, MUSTAPHA;
DEDIEU, JEAN-FRANÇOIS;
GUPTA, SUNIL;
SELLAMI, DALILA y
SEMIOND, DOROTHÉE**

74 Agente/Representante:

LEHMANN NOVO, María Isabel

ES 2 774 101 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

Cabazitaxel y su uso para tratar cáncer

5 **CAMPO DE LA INVENCION**

La presente invención se refiere al uso de cabazitaxel para tratar cáncer en pacientes con deficiencia hepática. También se refiere a un método de gestión del riesgo de deficiencia hepática para permitir un uso efectivo y seguro de cabazitaxel en el tratamiento de cáncer.

10

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

El cabazitaxel es un derivado semisintético de los taxoides naturales 10-desacetilbacatina III con actividad antineoplásica potencial. El cabazitaxel se une a y estabiliza la tubulina, dando como resultado la inhibición de la despolimerización de microtúbulos y de la proliferación de células tumorales. A diferencia de otros compuestos de taxanos, este agente es activo en modelos de tumor poco o nada sensibles a quimioterapia, incluyendo los taxanos. Además, el cabazitaxel penetra en la barrera hematoencefálica.

15

El cabazitaxel se ha desarrollado y está registrado con la marca comercial Jevtana® para el tratamiento de pacientes con cáncer de próstata metastásico resistente a hormonas (HRPC) tratados previamente con un régimen que contiene docetaxel, en combinación con prednisona o prednisolona. La dosis recomendada es de 25 mg/m² administrada como una infusión intravenosa de 1 hora cada 3 semanas en combinación con 10 mg de prednisona o prednisolona oral administrados diariamente durante todo el tratamiento con cabazitaxel. Está disponible en viales de concentrado (concentrado estéril) y disolvente para disolución para infusión (60 mg).

20

25

Se ha observado que el uso de cabazitaxel para el tratamiento de cáncer, por ejemplo, para el tratamiento de cáncer de próstata, puede provocar algunas reacciones adversas que pueden ser fatales para los pacientes, especialmente para pacientes que presentan deficiencia hepática.

30

En la información de prescripción publicada para Jevtana en los EE. UU. en su fecha de lanzamiento en junio de 2010, se proporcionaban los siguientes avisos y precauciones de uso: "No se ha llevado a cabo un ensayo de deficiencia hepática dedicado para JEVTANA. Los pacientes con función hepática alterada (bilirrubina total $\geq 1 \times$ ULN, o AST y/o ALT $\geq 1,5 \times$ ULN) se excluyeron del ensayo clínico aleatorizado. El cabazitaxel se metaboliza en gran parte en el hígado, y es probable que la deficiencia hepática aumente las concentraciones de cabazitaxel. La deficiencia hepática aumenta el riesgo de complicaciones graves y potencialmente mortales en pacientes que reciben otros fármacos que pertenecen a la misma clase que JEVTANA. JEVTANA no debe administrarse a pacientes con deficiencia hepática (bilirrubina total $\geq 1 \times$ ULN, o AST y/o ALT $\geq 1,5 \times$ ULN)". Un texto similar se incluye en la información de prescripción para Jevtana en todos los países en los que se comercializa el producto.

35

40

Por tanto, existe una necesidad de encontrar un tratamiento seguro para pacientes con cáncer que presentan deficiencia hepática.

45

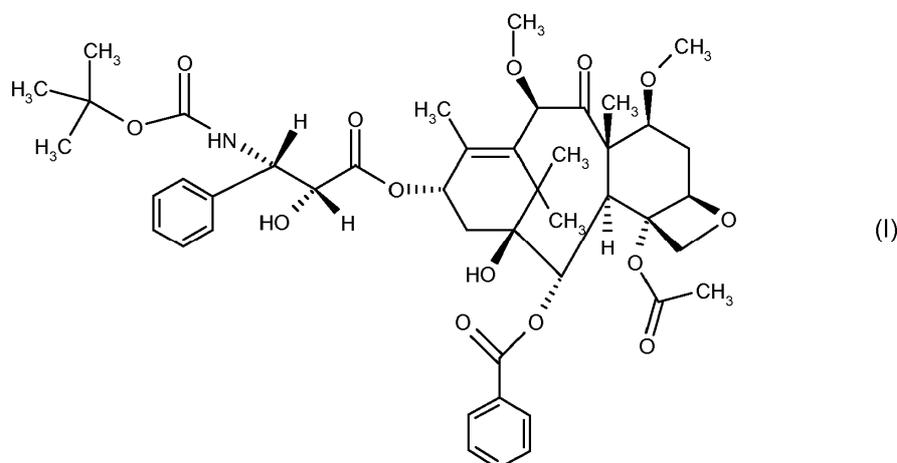
La invención responde a esa necesidad proporcionando regímenes de dosificación seguros de cabazitaxel o la recomendación de no usar cabazitaxel dependiendo del grado de deficiencia hepática en el tratamiento de cáncer en pacientes con grados variables de deficiencia hepática.

SUMARIO DE LA INVENCION

50

La invención se limita al contenido definido en las reivindicaciones adjuntas; la siguiente descripción está limitada a esta limitación.

La presente invención se refiere al compuesto que tiene la siguiente fórmula (I):



que puede estar en forma de base o en forma de un hidrato o un solvato,

- 5 para su uso como medicamento en el tratamiento de cáncer en pacientes con deficiencia hepática, en el que se reduce la dosis estándar administrada de 25 mg/m² de cabazitaxel.

La presente invención se refiere también a un método para tratar cáncer en un paciente con deficiencia hepática que necesita tratamiento, comprendiendo dicho método administrar una dosis reducida del compuesto de fórmula (I) tal como se definió anteriormente, que puede estar en forma de base o en forma de un hidrato o un solvato, a dicho paciente, en el que dicha dosis reducida es menor que la dosis estándar de 25 mg/m² de cabazitaxel.

La presente invención se refiere también a un método de gestión del riesgo de deficiencia hepática, para permitir un uso efectivo y seguro del compuesto de fórmula (I) tal como se definió anteriormente, en el tratamiento de pacientes tratados para cáncer, comprendiendo dicho método las siguientes etapas:

- 15 a) comprobar inicialmente los pacientes que padecen cáncer para determinar cualquier deficiencia hepática;
- 20 b) si se ha detectado cualquier deficiencia hepática, entonces debe reducirse la dosis estándar administrada de 25 mg/m² de cabazitaxel;
- c) opcionalmente, si después de haber excluido un diagnóstico de deficiencia hepática debe reiniciarse el tratamiento con el compuesto de fórmula (I), los pacientes deben monitorizarse estrechamente.

25 La presente invención se refiere a pacientes con deficiencia hepática que puede ser leve, moderada o grave.

En un aspecto de la invención, el cáncer que debe tratarse puede ser un tumor sólido. En otro aspecto, el cáncer puede ser un cáncer no hematológico, medible o no medible, avanzado. En otro aspecto, el cáncer puede ser uno que o bien es resistente a la terapia estándar o bien para el que no existe terapia estándar. El cáncer puede ser, por ejemplo, un cáncer de próstata metastásico resistente a hormonas o resistente a la castración.

En un aspecto de la invención, el compuesto de fórmula (I) está en forma de un solvato de acetona. Este solvato de acetona puede contener entre el 5% y el 8%, y preferiblemente entre el 5% y el 7%, en peso de acetona.

35 En algunos aspectos de la invención, el cabazitaxel puede administrarse mediante infusión intravenosa a una dosis de 15 mg/m², repitiéndose este ciclo de administración del agente antitumoral a un intervalo de 3 semanas entre cada administración de cabazitaxel, intervalo que puede prolongarse en de 1 a 2 semanas dependiendo de la tolerancia a la administración anterior de cabazitaxel.

40 En un aspecto de la invención, la administración del compuesto de fórmula (I) se repite como ciclo nuevo cada 3 semanas.

Según la invención, la dosis reducida y máxima tolerada para pacientes con deficiencia hepática moderada es de 15 mg/m².

45

50

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

Definiciones

5 El término "paciente" tal como se usa en el presente documento, incluye tanto el ser humano como animales. En una realización, un paciente es un ser humano.

El término "deficiencia hepática" tal como se usa en el presente documento, es una función hepática anómala, es decir una función hepática reducida.

10 Una función hepática normal se define como un nivel de bilirrubina total \leq límite superior de la normalidad [ULN] y mediante un nivel de aspartato aminotransferasa [AST] \leq ULN.

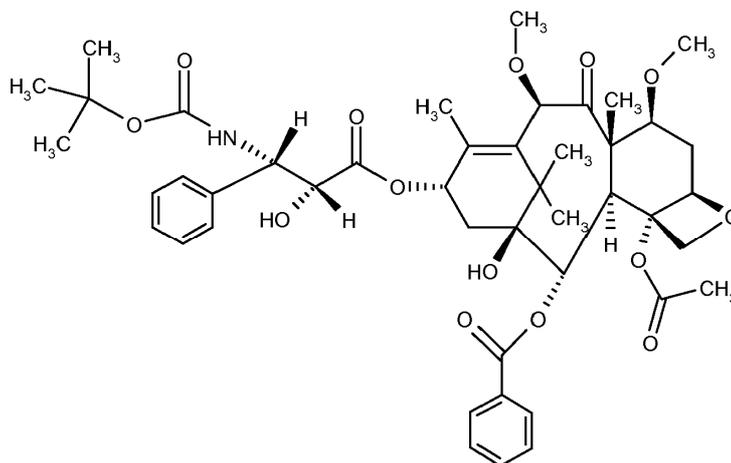
Funciones hepáticas anómalas son:

- 15
- deficiencia hepática leve (bilirrubina total de >1 a $\leq 1,5x$ ULN o AST $>1,5x$ ULN),
 - deficiencia hepática moderada (bilirrubina total de $>1,5x$ a $\leq 3,0x$ ULN; AST=cualquiera),

20

 - deficiencia hepática grave (bilirrubina total $>3,0x$ - $10x$ ULN; AST=cualquiera).

El término "cabazitaxel" corresponde al compuesto que pertenece a la familia de taxoides de fórmula (I):



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

30 Este compuesto y un método preparativo del mismo se describe en los documentos WO 96/30355, EP 0 817 779 B1 y US 5 847 170. El cabazitaxel puede administrarse en forma de base (véase 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). En particular, puede ser un solvato de acetona y, más particularmente, puede ser el solvato descrito en el documento WO 2005/028462. Puede ser un solvato de acetona de cabazitaxel que contiene entre el 5% y el 8% y preferiblemente entre el 5% y el 7% en peso de acetona (% significa el contenido de acetona/contenido de acetona+cabazitaxel \times 100). Un valor promedio del contenido de acetona es del 7%, que representa aproximadamente la estequiometría de la acetona, que es del 6,5% para un solvato que contiene una molécula de acetona. El procedimiento descrito a continuación permite la preparación de un solvato de acetona de cabazitaxel:

35 Se añaden 940 ml de agua purificada a $20 \pm 5^\circ\text{C}$ (temperatura ambiente) a una disolución de 207 g de (2R,3S)-3-*tert*-butoxicarbonilamino-2-hidroxi-3-fenilpropionato de 4 α -acetoxi-2 α -benzoiloxi-5 β ,20-epoxi-1 β -hidroxi-7 β ,10 β -dimetoxi-9-oxo-11-taxen-13 α -ilo a aproximadamente el 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 4 α -acetoxi-2 α -benzoiloxi-5 β ,20-epoxi-1 β -hidroxi-7 β ,10 β -dimetoxi-9-oxo-11-taxen-13 α -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 entonces se filtra la suspensión a presión reducida. La torta se lava sobre el filtro con una disolución

40

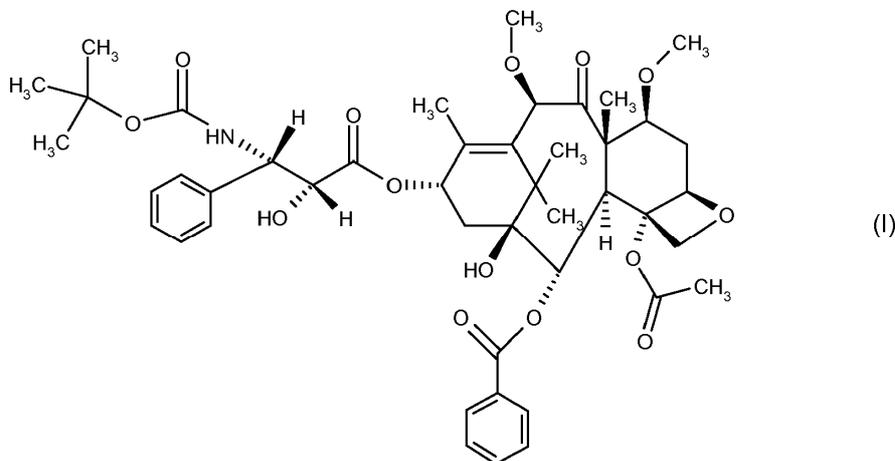
45

50

preparada a partir de 450 ml de acetona y 550 ml de agua purificada, y entonces se seca al horno a 55°C a presión reducida (0,7 kPa) durante 4 horas. Se obtienen 197 g de (2R,3S)-3-*tert*-butoxicarbonilamino-2-hidroxi-3-fenilpropionato de 4 α -acetoxi-2 α -benzoiloxi-5 β ,20-epoxi-1 β -hidroxi-7 β ,10 β -dimetoxi-9-oxo-11-taxen-13 α -ilo/acetona que contiene el 0,1% de agua y el 7,2% de acetona (cantidad teórica: el 6,5% para un solvato estequiométrico).

5

Un aspecto de la presente invención se refiere al compuesto que tiene la siguiente fórmula (I):



10 que puede estar en forma de base o en forma de un hidrato o un solvato,

para su uso como medicamento en el tratamiento de cáncer en pacientes con deficiencia hepática, en el que se reduce la dosis estándar administrada de 25 mg/m² de cabazitaxel.

15 La presente invención se refiere también a un método para tratar cáncer en un paciente con deficiencia hepática, comprendiendo dicho método la administración del compuesto de fórmula (I) tal como se definió anteriormente, que puede estar en forma de base o en forma de un hidrato o un solvato, en el que se reduce la dosis estándar administrada de 25 mg/m² de cabazitaxel.

20 La presente invención se refiere también a un método de gestión del riesgo de deficiencia hepática, para permitir un uso efectivo y seguro del compuesto de fórmula (I) tal como se definió anteriormente, en el tratamiento de pacientes tratados para cáncer, comprendiendo dicho método las siguientes etapas:

- 25 d) comprobar inicialmente los pacientes que padecen cáncer para cualquiera deficiencia hepática;
- e) si se ha detectado cualquier deficiencia hepática, entonces debe reducirse la dosis estándar administrada de 25 mg/m² de cabazitaxel;
- 30 f) opcionalmente, si tras haber excluido un diagnóstico de deficiencia hepática debe reiniciarse el tratamiento con el compuesto de fórmula (I), los pacientes deben monitorizarse estrechamente.

La presente invención se refiere a pacientes con deficiencia hepática que puede ser leve, moderada o grave.

35 En un aspecto de la invención, el cáncer que debe tratarse puede ser un tumor sólido. En otro aspecto, el cáncer puede ser un cáncer no hematológico, medible o no medible, avanzado. En otro aspecto, el cáncer puede ser uno que o bien es resistente a la terapia estándar o bien para el que no existe terapia estándar. El cáncer puede ser, por ejemplo, un cáncer de próstata metastásico resistente a hormonas o resistente a la castración.

40 Un aspecto de la invención es un método de tratamiento de cáncer de próstata metastásico resistente a hormonas o resistente a la castración en un paciente que lo necesita, comprendiendo dicho método administrar una dosis reducida del compuesto de fórmula (I) tal como se definió anteriormente, que puede estar en forma de base o en forma de un hidrato o un solvato, a dicho paciente, teniendo dicho paciente deficiencia hepática y siendo dicha dosis reducida menor que la dosis estándar de 25 mg/m² de cabazitaxel.

45 En un aspecto de la invención, el compuesto de fórmula (I) está en forma de un solvato de acetona. Este solvato de acetona puede contener entre el 5% y el 8%, y preferiblemente entre el 5% y el 7%, en peso de acetona.

En algunos aspectos de la invención, el cabazitaxel puede administrarse mediante infusión intravenosa a una dosis de 15 mg/m², repitiéndose este ciclo de administración del agente antitumoral a un intervalo de 3 semanas entre

cada administración de cabazitaxel, intervalo que puede prolongarse en de 1 a 2 semanas dependiendo de la tolerancia a la administración anterior de cabazitaxel.

5 En un aspecto de la invención, la administración del compuesto de fórmula (I) se repite como ciclo nuevo cada 3 semanas.

Según la invención, la dosis reducida y máxima tolerada para pacientes con deficiencia hepática moderada es de 15 mg/m².

10 El cabazitaxel puede administrarse por vía parenteral, tal como por medio de administración intravenosa. Una forma galénica de cabazitaxel adecuada para 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 de sodio, etc. Por ejemplo, una forma galénica de cabazitaxel puede prepararse diluyendo una disolución 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 disolución de 6 ml de agua y etanol (el 13% en peso del 95% de etanol) con el fin de obtener 8 ml de una disolución lista para volver a diluirse en una bolsa de perfusión. La concentración de cabazitaxel en esta disolución lista para volver a diluirse es de aproximadamente 10 mg/ml. La perfusión se prepara entonces inyectando la cantidad apropiada de esta disolución lista para volver a diluirse en la bolsa de perfusión que contiene agua y glucosa (aproximadamente el 5%) o cloruro de sodio (aproximadamente el 0,9%).

20 La presente invención se basa en la monitorización del paciente en relación con la deficiencia hepática tal como se mencionó anteriormente. De hecho, si el paciente que debe tratarse experimenta cualquiera de estas deficiencias hepáticas antes o durante el ciclo de administración, entonces el tratamiento de cáncer tiene que adaptarse o interrumpirse. Si se resuelve la deficiencia hepática, puede continuarse con el tratamiento de cáncer. Dependiendo de las condiciones del paciente, el tratamiento de cáncer también puede detenerse.

25 El cabazitaxel se administra repetidamente según un protocolo que depende del paciente que debe tratarse (edad, peso, historial de tratamiento, etc.), que puede determinarse mediante un médico experto. En un aspecto de la invención, el cabazitaxel se administra mediante perfusión al paciente según un programa intermitente con un intervalo entre cada administración de 3 semanas, que puede prolongarse en de 1 a 2 semanas dependiendo de la tolerancia a la administración anterior.

35 En algunos aspectos de la invención, el paciente que debe tratarse tiene cáncer de próstata que es resistente a la terapia con hormonas (es decir, es resistente a hormonas) y se ha tratado previamente con docetaxel. En algunos aspectos, el paciente tiene cáncer de próstata que ha progresado durante o tras el tratamiento con docetaxel. En algunos aspectos, el paciente se trató previamente con al menos 225 mg/m² de dosis acumulativa de docetaxel. En un aspecto particular, el paciente mostró progresión de su enfermedad en los seis meses tras la terapia con hormonas o durante el tratamiento con docetaxel o tras el tratamiento con docetaxel. En otro aspecto particular, el paciente mostró progresión de su enfermedad en los tres meses tras la terapia con hormonas o tras el tratamiento con docetaxel.

40 En algunos aspectos de la invención, el cabazitaxel se administra a un paciente con cáncer de próstata metastásico resistente a hormonas o resistente a la castración en combinación con un corticoide, tal como prednisona o prednisolona. El corticoide se administra preferiblemente a una dosis diaria de 10 mg por vía oral.

45 En algunos aspectos, el tratamiento no incluye pacientes para los que:

- el estado funcional (PS) según Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) >2
- 50 • la esperanza de vida <3 meses
- necesidad de un procedimiento quirúrgico importante o radioterapia durante el estudio
- 55 • evidencia de otra malignidad activa
- quimioterapia previa, otro fármaco en investigación, terapia biológica, terapia no citotóxica dirigida y radioterapia en el plazo de 3 semanas antes del registro
- 60 • pacientes con historial conocido de síndrome de Gilbert
- tratamiento previo con cabazitaxel y un historial de hipersensibilidad grave (grado ≥3) a taxanos, polisorbato 80 o a compuestos con estructuras químicas similares.

65 La presente invención se refiere también a un método de provisión del compuesto de fórmula (I) tal como se definió anteriormente, que puede estar en forma de base o en forma de un hidrato o un solvato, en el que dicho compuesto

se proporciona junto con información que indica que es útil para tratar pacientes con cáncer, por ejemplo, cáncer de próstata metastásico resistente a hormonas o resistente a la castración, corriendo dichos pacientes el riesgo de desarrollar deficiencia hepática.

5 Según una realización, la información comprende materia impresa, preferiblemente una etiqueta, que advierte que el compuesto de fórmula (I) es útil para tratar pacientes que padecen cáncer, por ejemplo, cáncer de próstata metastásico resistente a hormonas o resistente a la castración, corriendo dichos pacientes el riesgo de desarrollar deficiencia hepática.

10 La presente invención se refiere también a un método de promoción del uso del compuesto de fórmula (I) tal como se definió anteriormente, comprendiendo el método la etapa de transmitir a un receptor al menos un mensaje seleccionado del grupo que consiste en:

- 15 (a) la dosis reducida y recomendada para pacientes con deficiencia hepática leve es de 20 mg/m².
- (b) la dosis reducida y máxima tolerada para pacientes con deficiencia hepática moderada es de 15 mg/m².
- (c) la administración de cabazitaxel en pacientes con deficiencia hepática leve puede tener que detenerse.
- 20 (d) la administración de cabazitaxel en pacientes con deficiencia hepática grave tiene que evitarse.

La presente invención se refiere también a un método de promoción del uso del compuesto de fórmula (I) tal como se definió anteriormente, comprendiendo el método la etapa de transmitir a un receptor al menos un mensaje seleccionado del grupo que consiste en:

- 25 (a) los pacientes con deficiencia hepática leve (bilirrubina total de >1 a 1,5 x límite superior de la normalidad (ULN) o AST >1,5 x ULN) deberían tener una dosis de cabazitaxel reducida a 20 mg/m². La administración de cabazitaxel a pacientes con deficiencia hepática leve debe llevarse a cabo con precaución y una monitorización estrecha de seguridad;
- 30 (b) están disponibles datos de eficacia limitados para cabazitaxel a 15 mg/m², la dosis máxima tolerada en pacientes con deficiencia hepática moderada (bilirrubina total de >1,5 a < 3 x ULN) para recomendar esta dosis en esta población;
- 35 (c) el cabazitaxel no debe administrarse a pacientes con deficiencia hepática grave (bilirrubina total >3 x ULN).

La presente invención se refiere también a un método de promoción del uso del compuesto de fórmula (I) tal como se definió anteriormente, comprendiendo el método la etapa de transmitir a un receptor al menos un mensaje seleccionado del grupo que consiste en:

- 40 (a) los pacientes con deficiencia hepática leve (bilirrubina total de >1 a ≤1,5 x límite superior de la normalidad (ULN) o AST >1,5 x ULN) deberían tener una dosis de cabazitaxel reducida a 20 mg/m². La administración de cabazitaxel a pacientes con deficiencia hepática leve debe llevarse a cabo con precaución y una monitorización estrecha de seguridad;
- 45 (b) en pacientes con deficiencia hepática moderada (bilirrubina total de >1,5 a ≤ 3,0 x ULN), la dosis máxima tolerada (MTD) es de 15 mg/m². Si el tratamiento está previsto en pacientes con deficiencia hepática moderada, la dosis de cabazitaxel no debe superar los 15 mg/m². Sin embargo, están disponibles datos de eficacia limitados a esta dosis;
- 50 (c) el cabazitaxel no debe administrarse a pacientes con deficiencia hepática grave (bilirrubina total >3 x ULN).

La presente invención se refiere también a un artículo de fabricación que comprende:

- 55 a) un material de envasado;
- b) el compuesto de fórmula (I) en forma de un solvato de acetona; y
- 60 c) una etiqueta o inserto de envase contenido dentro del material de envasado que indica que puede producirse deficiencia hepática.

El artículo de fabricación tal como se definió anteriormente puede comprender una etiqueta o inserto de envase contenido dentro del material de envasado que indica al menos un mensaje seleccionado del grupo que consiste en:

- 65 (a) la dosis reducida y recomendada para pacientes con deficiencia hepática leve es de 20 mg/m².

- (b) la dosis reducida y máxima tolerada para pacientes con deficiencia hepática moderada es de 15 mg/m².
- (c) la administración de cabazitaxel en pacientes con deficiencia hepática leve puede tener que detenerse.
- 5 (d) la administración de cabazitaxel en pacientes con deficiencia hepática grave está contraindicada.

El artículo de fabricación tal como se definió anteriormente puede comprender una etiqueta o inserto de envase contenido dentro del material de envasado que indica al menos un mensaje seleccionado del grupo que consiste en:

- 10 (a) los pacientes con deficiencia hepática leve (bilirrubina total de >1 a 1,5 x límite superior de la normalidad (ULN) o AST >1,5 x ULN) deberían tener una dosis de cabazitaxel reducida a 20 mg/m². La administración de cabazitaxel a pacientes con deficiencia hepática leve debe llevarse a cabo con precaución y una monitorización estrecha de seguridad;
- 15 (b) están disponibles datos de eficacia limitados para cabazitaxel a 15 mg/m², la dosis máxima tolerada en pacientes con deficiencia hepática moderada (bilirrubina total de >1,5 a < 3 x ULN) para recomendar esta dosis en esta población;
- 20 (c) el cabazitaxel no debe administrarse a pacientes con deficiencia hepática grave (bilirrubina total >3 x ULN).

El artículo de fabricación tal como se definió anteriormente puede comprender una etiqueta o inserto de envase contenido dentro del material de envasado que indica al menos un mensaje seleccionado del grupo que consiste en:

- 25 (a) los pacientes con deficiencia hepática leve (bilirrubina total de >1 a ≤1,5 x límite superior de la normalidad (ULN) o AST >1,5 x ULN), deberían tener una dosis de cabazitaxel reducida a 20 mg/m². La administración de cabazitaxel a pacientes con deficiencia hepática leve debe llevarse a cabo con precaución y una monitorización estrecha de seguridad;
- 30 (b) en pacientes con deficiencia hepática moderada (bilirrubina total de >1,5 a ≤ 3,0 x ULN), la dosis máxima tolerada (MTD) es de 15 mg/m². Si el tratamiento está previsto en pacientes con deficiencia hepática moderada la dosis de cabazitaxel no debe superar los 15 mg/m². Sin embargo, están disponibles datos de eficacia limitados a esta dosis;
- 35 (c) el cabazitaxel no debe administrarse a pacientes con deficiencia hepática grave (bilirrubina total >3 x ULN).

La presente invención se refiere también a un envase que comprende el compuesto de fórmula (I) tal como se definió anteriormente y una etiqueta, comprendiendo dicha etiqueta uno o más mensajes de que:

- 40 a) la dosis reducida y recomendada para pacientes con deficiencia hepática leve es de 20 mg/m².
- (b) la dosis reducida y máxima tolerada para pacientes con deficiencia hepática moderada es de 15 mg/m².
- (c) la administración de cabazitaxel en pacientes con deficiencia hepática leve puede tener que detenerse.
- 45 (d) la administración de cabazitaxel en pacientes con deficiencia hepática grave está contraindicada.

La presente invención se refiere también a un envase que comprende el compuesto de fórmula (I) tal como se definió anteriormente y una etiqueta, comprendiendo dicha etiqueta uno o más mensajes de que:

- 50 (a) los pacientes con deficiencia hepática leve (bilirrubina total de >1 a 1,5 x límite superior de la normalidad (ULN) o AST >1,5 x ULN) deberían tener una dosis de cabazitaxel reducida a 20 mg/m². La administración de cabazitaxel a pacientes con deficiencia hepática leve debe llevarse a cabo con precaución y una monitorización estrecha de seguridad;
- 55 (b) están disponibles datos de eficacia limitados para cabazitaxel a 15 mg/m², la dosis máxima tolerada en pacientes con deficiencia hepática moderada (bilirrubina total de >1,5 a < 3 x ULN) para recomendar esta dosis en esta población;
- 60 (c) el cabazitaxel no debe administrarse a pacientes con deficiencia hepática grave (bilirrubina total >3 x ULN).

La presente invención se refiere también a un envase que comprende el compuesto de fórmula (I) tal como se definió anteriormente y una etiqueta, comprendiendo dicha etiqueta uno o más mensajes de que:

- 65 (a) los pacientes con deficiencia hepática leve (bilirrubina total de >1 a ≤1,5 x límite superior de la normalidad (ULN) o AST >1,5 x ULN) deberían tener una dosis de cabazitaxel reducida a 20 mg/m². La administración de

cabazitaxel a pacientes con deficiencia hepática leve debe llevarse a cabo con precaución y una monitorización estrecha de seguridad;

5 (b) en pacientes con deficiencia hepática moderada (bilirrubina total de $>1,5$ a $\leq 3,0$ x ULN), la dosis máxima tolerada (MTD) es de 15 mg/m^2 . Si el tratamiento está previsto en pacientes con deficiencia hepática moderada la dosis de cabazitaxel no debe superar los 15 mg/m^2 . Sin embargo, están disponibles datos de eficacia limitados a esta dosis;

10 (c) el cabazitaxel no debe administrarse a pacientes con deficiencia hepática grave (bilirrubina total >3 x ULN).
En el envase de la invención, el compuesto de fórmula (I) puede estar en forma de un solvato de acetona.

Ejemplo

15 Título del estudio: Estudio de seguridad y farmacocinética de fase I de XRP6258 (cabazitaxel) en pacientes con tumores sólidos avanzados con grados variables de deficiencia hepática (POP6792)

OBJETIVOS

- 20 • Determinar la dosis máxima tolerada (MTD) y la seguridad de cabazitaxel administrado a pacientes con tumores sólidos avanzados con grados variables de deficiencia hepática.
- Determinar la farmacocinética (PK) de cabazitaxel en pacientes con grados variables de deficiencia hepática.
- 25 • Correlacionar variables PK con parámetros de seguridad farmacodinámicos (PD) con el fin de guiar a los prescriptores con respecto a la dosificación en esta población de pacientes.

CRITERIOS DE VALORACIÓN Y MÉTODOS ESTADÍSTICOS

- 30 • El criterio de valoración primario fue la ocurrencia de DLT durante el ciclo 1.
- Los criterios de valoración secundarios fueron:
- 35 - Eventos adversos emergentes del tratamiento (TEAE);
- Anomalías de laboratorio; y,
- 40 - Parámetros farmacocinéticos ($C_{\text{máx}}$, C_{eoi} , $t_{\text{máx}}$, $t_{\text{últ}}$, $AUC_{\text{últ}}$, AUC_{0-24} , AUC_{0-72} , $t_{1/2z}$, AUC , CL y V_{ss}).
- El efecto del grado de deficiencia hepática sobre los parámetros PK de cabazitaxel se evaluó según un modelo de efectos mixtos lineal ($\log [\text{parámetro}] = \text{cohorte} + \text{error}$) con un término fijo para la cohorte, ajustado mediante mínimos cuadrados generalizados estimados (GLS) usando SAS PROC MIXED. Se proporcionaron la estimación y el intervalo de confianza del 90% (CI) para la relación de media geométrica de cada cohorte frente a la cohorte 1 y de las cohortes 3 y 4 frente a la cohorte 2 para CL , CL/BSA , y parámetros de exposición ($C_{\text{máx}}$, AUC , $AUC_{\text{últ}}$, AUC_{0-24} y AUC_{0-72}) normalizados para la dosis de cabazitaxel real en mg/m^2 .
- 45

50 **POBLACIÓN DE ESTUDIO**

Edades elegibles para el estudio:	18 años y más
Géneros elegibles para el estudio:	Ambos
Se aceptan voluntarios sanos:	no

Criterios de inclusión:

- 55 • Pacientes con un diagnóstico de cáncer no hematológico, medible o no medible, avanzado que tienen grados variables de deficiencia hepática. El cáncer tiene que ser uno que o bien sea resistente a terapia estándar o bien para el que no exista terapia estándar.

Criterios de exclusión:

- 60 • Estado funcional (PS) según Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) >2

- Esperanza de vida <3 meses
- Necesidad de un procedimiento quirúrgico importante o radioterapia durante el estudio
- Evidencia de otra malignidad activa
- Quimioterapia previa, otro fármaco en investigación, terapia biológica, terapia no citotóxica dirigida y radioterapia en el plazo de 3 semanas antes del registro
- Pacientes con historial conocido de síndrome de Gilbert
- Tratamiento previo con cabazitaxel y un historial de hipersensibilidad grave (grado ≥ 3) a taxanos, polisorbato 80 o a compuestos con estructuras químicas similares

DISEÑO DEL ENSAYO

- El estudio se diseñó como un estudio abierto, con escalación de dosis, multicéntrico, de cabazitaxel administrado como infusión intravenosa (IV) de 1 hora cada 3 semanas en pacientes con cáncer con grados variables de deficiencia hepática. Los pacientes se asignaron a 4 cohortes basándose en la función hepática con respecto a la referencia clasificada mediante la bilirrubina total y el aspartato aminotransferasa (AST):
 - Cohorte 1: función hepática normal (bilirrubina total \leq límite superior de la normalidad [ULN]; aspartato aminotransferasa [AST] \leq ULN),
 - Cohorte 2: deficiencia hepática leve (bilirrubina total de >1 a $\leq 1,5x$ ULN o $AST > 1,5x$ ULN),
 - Cohorte 3: deficiencia hepática moderada (bilirrubina total de $>1,5x$ a $\leq 3,0x$ ULN; $AST =$ cualquiera),
 - Cohorte 4: deficiencia hepática grave (bilirrubina total $>3,0x - 10x$ ULN; $AST =$ cualquiera).

Todas las pruebas de función hepática tienen que completarse en el plazo de 48 horas antes del inicio del tratamiento y revisarse por el investigador o su persona designada antes de la administración del tratamiento.

• Régimen de dosis:

El cabazitaxel se administra el día 1 de cada ciclo de 3 semanas. Los pacientes recibieron cabazitaxel administrado mediante infusión IV a lo largo de 1 hora a la dosis especificada para cada cohorte. La cantidad real de cabazitaxel administrado se ajustó en cada ciclo basándose en el área superficial corporal (BSA) hasta un BSA máxima de 2,1 m² (es decir, pacientes con un BSA por encima de 2,1 m² recibirán la misma cantidad de cabazitaxel que aquellos con un BSA de 2,1 m²).

La medicación previa IV requerida incluía: antihistamínico (dexclorfeniramina 5 mg, difenhidramina 25 mg u otros antihistamínicos); esteroide (dexametasona 8 mg o esteroide equivalente). Antagonista de H2 (ranitidina u otro antagonista de H2 con la excepción de cimetidina).

Estas medicaciones previas se administraron mediante infusión IV, al menos 30 minutos antes de cada dosis de cabazitaxel.

Los nuevos ciclos de terapia no empezaron hasta que el recuento de neutrófilos absoluto (ANC) $\geq 1.500/mm^3$, recuento de plaquetas $\geq 75.000/mm^3$, hemoglobina $\geq 9,0$ g/dl, INR $\leq 1,3$, creatinina sérica $\leq 1,5$ mg/dl o $\leq 1,5$ ULN, y toxicidades no hematológicas (excepto alopecia, astenia, reacciones locales y otras toxicidades que eran desagradables, pero no provocan morbilidad grave a pacientes) se habían recuperado hasta o bien grado ≤ 1 o grados de referencia.

Se permitió un máximo de 2 semanas de retardo de tratamiento entre los ciclos de tratamiento. Los pacientes interrumpieron el tratamiento del estudio si el retardo del tratamiento supera las 2 semanas.

Los pacientes continuaron con el tratamiento hasta que experimentaron toxicidades inaceptables/AE, progresión de la enfermedad, retirada de su consentimiento, el investigador decidió retirar al paciente o la fecha límite del estudio, cualquiera que ocurriera en primer lugar.

La fecha límite para la recogida de datos completa era cuando el último paciente ha completado el tratamiento del ciclo 1 y el seguimiento de los 30 días posteriores. Sin embargo, si los pacientes todavía recibían tratamiento tras la fecha límite, se continuó tomando y comunicando al espónsor los SAE y la administración del medicamento en investigación (IMP).

- 5
- La dosis de partida de cabazitaxel fue:
 - Cohorte 1: 25 mg/m²,
 - 10 - Cohorte 2: 20 mg/m²,
 - Cohorte 3: 10 mg/m²,
 - Cohorte 4: 10 mg/m².
 - Tal como se planificó en el protocolo, no hubo escalación de dosis para la cohorte 1. Para las cohortes 2, 3 y 4, la escalación de dosis se basó en toxicidades limitantes de la dosis (DLT) durante el ciclo 1; se usó información PK en tiempo real junto con información de seguridad. La dosis administrada máxima (MAD) se había alcanzado al nivel de dosis cuando al menos 2 pacientes desarrollaban una DLT durante el ciclo 1. La MTD se definió como la dosis más alta a la que no más de 0 de los primeros 3 pacientes, o 1 de 6 pacientes, experimentaban una DLT durante el ciclo 1, hasta una dosis máxima de 25 mg/m². La MTD era un nivel de dosis por debajo de la MAD.

25 La cohorte 3 se ha iniciado después de que al menos 3 pacientes de la cohorte 2 completasen el primer ciclo de tratamiento sin observarse toxicidades limitantes de la dosis (DLT). De manera similar, la cohorte 4 empezó después de que 3 pacientes completasen el primer ciclo de la cohorte 3, siempre que no hubiese ocurrido ninguna DLT.

Programa de escalación de dosis para la cohorte 2:

Niveles de dosis	Cabazitaxel, mg/m ²
-1	15
0 (dosis de partida)	20
+1	25

30 Programa de escalación de dosis para la cohorte 3:

Niveles de dosis	Cabazitaxel, mg/m ²
0 (dosis de partida)	10
+1	15
+2	20
+3	25

35 Programa de escalación de dosis para la cohorte 4:

La dosis de partida en la cohorte 4 podía ser 5 o 10 mg/m², se decidió por el comité del estudio basándose en la información de seguridad y PK de los primeros 3 pacientes en la cohorte 3.

Niveles de dosis	Cabazitaxel, mg/m ²	Cabazitaxel, mg/m ²
0 (dosis de partida)	5	10
+1	10	15
+2	15	20
+3	20	25

40 Criterios de escalación de dosis:

Para cada cohorte, los criterios de escalación de dosis tal como se describen en la tabla a continuación tenían que cumplirse en cada nivel de dosis tras el ciclo 1 con el fin de asignar y tratar los pacientes adicionales en el siguiente

ES 2 774 101 T3

nivel de dosis. Para las cohortes 2, 3 y 4 se requería un hueco de 1 semana entre el tratamiento de cada paciente para los primeros 3 pacientes en cada nivel de dosis para permitir una evaluación de seguridad.

Las reglas de escalación de dosis de cabazitaxel para las cohortes 2, 3 y 4:

Pacientes DLT de ciclo 1 a un nivel de dosis dado	Regla de decisión de escalación de dosis
0 de los primeros 3 pacientes	Escalar nivel de dosis y pasar al menos 3 pacientes al siguiente nivel de dosis (cohortes 2 a 4) o al mismo nivel de dosis (cohorte 1)
1 de los primeros 3 pacientes	<p>Pasar hasta 3 pacientes adicionales a este nivel de dosis.</p> <p>Si 0 de los 3 pacientes adicionales experimentan una DLT, entonces avanzar al siguiente nivel de dosis más alto, hasta una dosis máxima de 25 mg/m²</p> <p>Si 1 o más de los 3 pacientes adicionales experimentan una DLT, entonces se detendrá la escalación de dosis. Disminuir la dosis al siguiente nivel de dosis menor disponible. Si no hay una dosis menor disponible, la asignación se detendrá para una cohorte dada.</p>
2 de los primeros 3 pacientes	Disminuir la dosis hasta el siguiente nivel de dosis menor disponible. Si no hay una dosis menor disponible, la asignación se detendrá para una cohorte dada.

Toxicidades limitantes de la dosis (DLT) y dosis máxima tolerada (MTD):

Para considerarse una DLT, el evento adverso (AE) clínico o la anomalía de laboratorio debe estar relacionada con el fármaco según lo evalúe el investigador.

Las DLT hepáticas en pacientes con disfunción hepática (cohortes 2, 3 y 4) se definieron como un aumento en los niveles de transaminasa y/o bilirrubina total y directa de hasta 3 veces el valor de referencia. Además, un retardo de tratamiento debido a toxicidad relacionada con cabazitaxel de 2 semanas entre ciclos se consideró una DLT.

Todas las demás DLT se definieron [según la escala de clasificación de criterios de terminología comunes del Instituto Nacional del Cáncer para eventos adversos (NCI CTCAE) versión 4.0] durante el primer ciclo de tratamiento, tal como sigue:

Toxicidad no hematológica de grado 3 o 4 excepto:

- Fiebre de grado 3 sin infección documentada
- Náuseas y vómitos de grado 3 en ausencia de terapia antiemética máxima efectiva
- Mucositis/estomatitis de grado 3 en ausencia de tratamiento sintomático efectivo
- Fatiga de grado 3
- Anorexia de grado 3
- Aumento de AST/ALT o bilirrubina de grado 3 que vuelve al nivel de referencia antes del siguiente ciclo de tratamiento (solo la cohorte 1)
- Reacción de hipersensibilidad de grado 3 en ausencia de medicación previa requerida
- Neuropatía periférica de grado 3 que vuelve a grado 2 o menos al inicio del siguiente ciclo de tratamiento

Toxicidad hematológica definida como:

- Neutropenia febril: fiebre (de origen desconocido sin infección documentada clínica o microbiológicamente) $\geq 38,5^{\circ}\text{C}$ con neutropenia de grado 3 o 4
- Neutropenia de grado 4 que dura >7 días
- Trombocitopenia de grado 4

Si se produce 1 DLT en el primer ciclo, se incluyeron 3 pacientes adicionales al mismo nivel de dosis. La MAD de la cohorte 2, 3 y 4 se alcanzó al nivel de dosis en el que al menos 2 pacientes desarrollan una DLT durante el primer ciclo.

- 5 Los pacientes que no se trataron, o se retiraron durante las primeras 3 semanas de tratamiento, por motivos distintos a DLT y antes de determinar la MAD, se reemplazaron.

10 Dosis máxima tolerada: La MTD se definió como la dosis más alta a la que 0 de los primeros 3 pacientes, o 1 de 6 pacientes experimentaron una DLT durante el primer ciclo de cabazitaxel hasta una dosis máxima de 25 mg/m². La MTD era una dosis por debajo de la MAD. Si la MAD se alcanzó a 5 o 10 mg/m² (cohortes 3 y 4), entonces no se asignaron adicionalmente pacientes ya que no podía establecerse la MTD. No hubo recomendación de dosis para tal población de pacientes.

15 No se permitió el uso profiláctico y terapéutico de factores de crecimiento hematopoyéticos durante el primer ciclo de tratamiento del estudio a menos que se encontrase una DLT hematológica.

• Datos de seguridad

20 Se obtuvieron signos vitales, el historial médico, exámenes físicos, el estado funcional (PS) según Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG), el electrocardiograma (ECG) y pruebas de seguridad de laboratorio (incluyendo hematología, químicas séricas y análisis de orina) antes de la administración del fármaco de estudio y a intervalos designados a lo largo del estudio. Los AE emergentes del tratamiento (TEAE) se recogieron durante el estudio y hasta 30 días tras el final del tratamiento del estudio. Se recogió cualquier evento adverso grave (SAE) que se consideró relacionado con la medicación del estudio independientemente de cuándo se produjese. Los eventos
25 adversos se clasificaron según la NCI CTCAE v. 4.0).

Sin embargo, si los pacientes todavía estaban recibiendo tratamiento tras la fecha límite, se continuó captando los SAE y la administración de IMP.

- 30 • Debían recogerse muestras de sangre para la determinación de concentraciones en plasma de cabazitaxel (total) de todos los pacientes en los siguientes puntos de tiempo en el ciclo 1: inmediatamente antes del inicio de la infusión, 5 minutos (min) antes del final de la infusión, entonces 5 min, 15 min, 30 min, 1 hora (h), 2 h, 3 h, 5 h, 7 h y 10 h tras el final de la infusión, y entonces 24 h (día 2), 48 h (día 3), 72 h (día 4), 96 h (día 5), 168 h (día 8) y 216 h (día 10) tras el inicio de la infusión. Se determinaron las concentraciones
35 totales de cabazitaxel en plasma usando una cromatografía de líquidos validada con método de espectrometría de masa en tándem (LC-MS/MS) con un límite de cuantificación inferior (LLOQ) de 1 ng/ml.

Se ha usado la información PK en tiempo real para informar de la selección de dosis en el siguiente nivel de dosis para la cohorte 3 y 4 y en la dosis de partida de la cohorte 4 junto con información de seguridad.

40 RESULTADOS

- 45 • Un total de 43 pacientes se asignaron y se trataron con cabazitaxel. Seis (6) pacientes se trataron en la cohorte 1 (a 25 mg/m²). La MTD en la cohorte 2 fue de 20 mg/m² y un total de 12 pacientes se trataron a este nivel de dosis. La MTD en la cohorte 3 fue de 15 mg/m² y un total de 7 pacientes se trataron a este nivel de dosis. La cohorte 4 se cerró prematuramente de acuerdo con la FDA tras tratar un total de 7 pacientes; no se determinaron la MAD y MTD. La población de seguridad comprendía los 43 pacientes asignados, 38 pacientes eran evaluables para la evaluación de DLT y la población PK comprendía 38
50 pacientes.

- 55 • Todos los pacientes habían interrumpido el tratamiento del estudio en la fecha límite, con la excepción de 1 paciente en la cohorte 2 a 20 mg/m². El motivo más frecuente para la interrupción del tratamiento del estudio era progresión de la enfermedad global (28/43 pacientes [65,1%]) y a la MTD en las cohortes 2 y 3 (8/12 pacientes [66,7%] y 4/7 pacientes [57,1%], respectivamente).

- 60 • La mayoría de los pacientes en la población de seguridad eran caucásicos/blancos (34/43 pacientes [79,1%]). Los pacientes masculinos y femeninos estaban representados aproximadamente de igual manera. La mediana de la edad era de 60,0 años (intervalo: 18:79). El estado funcional según ECOG era de 1 en la mayoría de los pacientes (35/43 pacientes [81,4%]). Los sitios de tumor primario más frecuentes eran el colon y el hígado (8/43 pacientes [18,6%] en cada caso). La fase de la enfermedad al entrar en el estudio era metastásica en la mayoría de los pacientes (39/43 pacientes [90,7%]). Las terapias anticáncer previas se administraron tal como sigue: terapia farmacológica en todos los pacientes, radioterapia en 20/43
pacientes (46,5%) y cirugía en 15/43 pacientes (34,9%).

ES 2 774 101 T3

- La mediana [intervalo] del número de ciclos de tratamiento del estudio administrados por paciente en las cohortes 1, 2 a la MTD y 3 a la MTD era de 3,0 [1:4], 2,0 y 2,0 [1:3], y 2,0 [1:3], respectivamente. La mediana [intervalo] de la intensidad de dosis relativa (RDI) era de 0,991 [0,63:1,01], 0,971 [0,84:1,02] y 0,895 [0,72:1,01], respectivamente. El número [%] de pacientes con al menos 1 ciclo administrado a una dosis reducida de cabazitaxel en las cohortes 1, 2 (a la MTD) y 3 (a la MTD) era de 2/6 [33,3%], 3/12 [25,0%] y 3/7 [42,9%], respectivamente.
- En la cohorte 1, se notificaron DLT en el ciclo 1 en 3/4 pacientes evaluables para DLT (75,0%); estas fueron neutropenia febril Gr 4 (1 Pt), neutropenia Gr 4 (1 Pt), fibrilación atrial Gr 4 e hipotensión Gr 4 (1 Pt). La MTD en la cohorte 2 era de 20 mg/m²; la MAD era de 25 mg/m². A la MTD, 3/11 pacientes evaluables para DLT (27,3%) experimentaron una DLT durante el ciclo 1 (septicemia por *Candida* Gr 4, neutropenia febril Gr 4 y recuento de plaquetas Gr 4 disminuidos en 1 Pt; neutropenia febril Gr 4 y diarrea Gr 3 en 1 Pt; y, neutropenia Gr 4 en 1 Pt). La MTD en la cohorte 3 era de 15 mg/m²; la MAD era de 20 mg/m². A la MTD, 1/6 pacientes evaluables para DLT (16,7%) experimentaron una DLT durante el ciclo 1 (encefalopatía hepática Gr 3).
- La MTD y MAD en la cohorte 4 no se determinaron debido a la interrupción prematura de esta cohorte tras el fallecimiento del primer paciente tratado al nivel de dosis de 20 mg/m² debido a AE (incluyendo DLT de deshidratación Gr 3, choque septicémico Gr 4, síndrome de lisis tumoral Gr 4 e infección de tracto urinario Gr 3) y progresión de la enfermedad. A los niveles de dosis inferiores evaluados (10 y 15 mg/m²), ninguno de los 6 pacientes evaluables experimentó un DLT durante el ciclo 1.
- Los TEAE relacionados con el fármaco del estudio no hematológicos más frecuentes fueron fatiga en la cohorte 1 (5/6 pacientes [83,3%]) y diarrea en la cohorte 2 a la MTD y en la cohorte 3 a la MTD (5/12 pacientes [41,7%] y 3/7 pacientes [42,9%], respectivamente). Se notificó neutropenia febril relacionada con el fármaco del estudio en 1/6 pacientes (16,7%) en la cohorte 1, 3/12 pacientes (25,0%) en la cohorte 2 a la MTD y 1/7 pacientes (14,3%) en la cohorte 3 a la MTD. Ningún paciente experimentó neutropenia febril en la cohorte 4.
- Los TEAE que condujeron a reducción de la dosis de cabazitaxel en la cohorte 1, la cohorte 2 a la MTD y la cohorte 3 a la MTD (2/6 pacientes [33,3%], 2/12 pacientes [11,1%] y 2/7 pacientes [16,7%], respectivamente) fueron neutropenia (Gr ≥3) y/o neutropenia febril (Gr ≥3). No se notificó ningún TEAE que condujera a interrupción permanente del tratamiento del estudio en más de 1 paciente en cualquier cohorte/nivel de dosis.
- Las anomalías de laboratorio hematológicas durante el tratamiento Gr ≥3 más frecuentes en la cohorte 1, la cohorte 2 a la MTD y la cohorte 3 a la MTD fueron recuento de neutrófilos disminuido y recuento de glóbulos blancos disminuido (5/6 pacientes [83,3%] cada uno, 9/12 pacientes [75,0%] cada uno y 4/7 pacientes [57,1%] cada uno, respectivamente).
- Los TEAE graves relacionados con el fármaco del estudio notificados en más de 1 paciente en cualquier cohorte/nivel de dosis fueron neutropenia (Gr ≥3) (2/6 pacientes [33,3%] en la cohorte 1 y 2/6 pacientes [33,3%] en la cohorte 2/25 mg/m²) y neutropenia febril (3/12 pacientes [25,0%] en la cohorte 2 a la MTD). Veintitrés (23) pacientes (53,5%) murieron en la fecha límite; el motivo más frecuente para la muerte fue la progresión de la enfermedad (21/43 pacientes [48,8%]). Un paciente en la cohorte 2/20 mg/m² falleció debido a septicemia por *Candida* Gr 4 relacionada con el fármaco del estudio. Un paciente en la cohorte 4/20 mg/m² falleció debido a una combinación de choque, fallo renal agudo, síndrome de lisis tumoral (todos relacionados con el fármaco del estudio), fallo respiratorio agudo (no relacionado con el fármaco del estudio) y progresión de la enfermedad.
- Los pacientes en la cohorte 3/10 mg/m² tenían un comportamiento PK aberrante con un CL/BSA media (517 l/h/m²) aproximadamente 20 veces mayor que el de para los otros pacientes de la cohorte 3 (15 y 20 mg/m²: 30,5 l/h/m²). Estos pacientes se excluyeron del análisis estadístico del efecto de la deficiencia hepática sobre la PK de cabazitaxel.
- La estimación de CL/BSA en la cohorte 1 (13,4 l/h/m²; CI del 90%: 8,6-20,8) estaba en el intervalo muy bajo del aclaramiento de cabazitaxel típico determinado mediante el análisis PK de la población (POH0124) (26,4 l/h/m², CV=38,8%, n=170). Debido a estos valores bajos de CL/BSA en la cohorte 1, esto hizo que una evaluación del efecto de la deficiencia hepática sobre la PK de cabazitaxel en comparación con la cohorte 1 no fuese práctica.
- La estimación de CL/BSA en la cohorte 2 (23,5 l/h/m²; CI del 90%: 17,6-31,4) estaba en el intervalo de aquellas observadas normalmente en estudios previos (POH0124) lo que sugiere que la deficiencia hepática leve no tiene ningún efecto sobre los parámetros PK de cabazitaxel. Aunque una comparación de

la cohorte 2 con la cohorte 1 mostró un aumento del 75% de CL/BSA en la cohorte 2 (relación=1,75; CI del 90%: 1,04-2,96), es probable que esto se deba a un valor de CL/BSA inferior al normal para la cohorte 1.

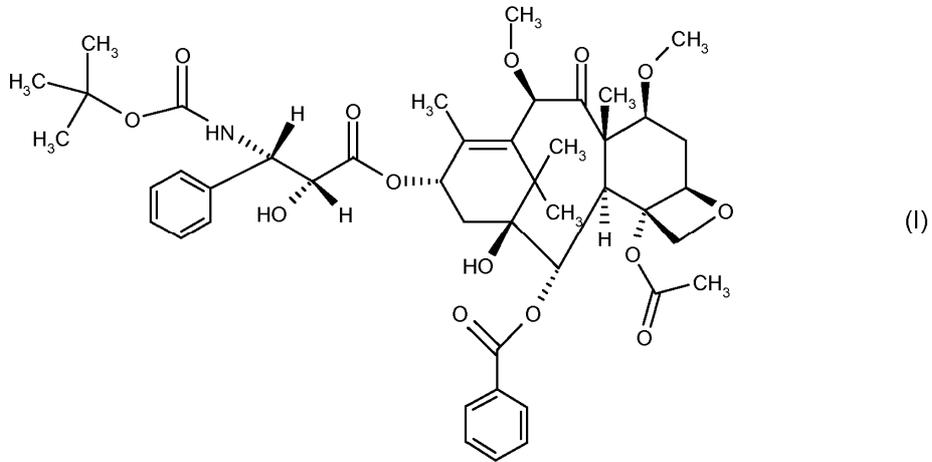
- Una comparación de las cohortes 3 y 4 con la cohorte 2 mostró un aumento del 19% de CL/BSA en la cohorte 3 (relación=1,19; CI del 90%: 0,74-1,91), mientras que se observó una disminución del 23% de CL/BSA (relación=0,77; CI del 90%: 0,39-1,53) en la cohorte 4. Se observó la tendencia opuesta para los parámetros de AUC; el efecto de magnitud máxima se observó en AUC_{últ}/dosis, que mostró una disminución del 14% en la cohorte 3 (relación=0,86; CI del 90%: 0,50-1,46) y un aumento del 17% en la cohorte 4 (relación=1,17; CI del 90%: 0,63-2,14).
- Un análisis de sensibilidad realizado tras la exclusión de pacientes un perfil PK errático proporcionó hallazgos consistentes, con una disminución del 6% de CL/BSA en la cohorte 3 (relación=0,94; CI del 90%: 0,64-1,38) y una disminución del 39% de CL/BSA en la cohorte 4 (relación=0,61; CI del 90%: 0,36-1,05).

CONCLUSIÓN

- La MTD de cabazitaxel administrado como infusión IV de 1 hora cada 3 semanas en pacientes con tumores sólidos avanzados con deficiencia hepática leve (bilirrubina total de >1 a ≤1,5x ULN o AST>1,5x ULN) era de 20 mg/m². La MTD en pacientes con deficiencia hepática moderada (bilirrubina total de >1,5x a ≤3,0x ULN; AST=cualquiera) era de 15 mg/m².
- La MTD en pacientes con deficiencia hepática grave (bilirrubina total >3,0x - 10x ULN; AST=cualquiera) no se determinó debido a la interrupción prematura de esta cohorte tras el fallecimiento del primer paciente tratado al nivel de dosis de 20 mg/m² debido a AE (incluyendo DLT) y progresión de la enfermedad. A los niveles de dosis inferiores evaluados (10 y 15 mg/m²), ninguno de los 6 pacientes evaluables experimentó una DLT durante el ciclo 1.
- El perfil de seguridad de cabazitaxel a la MTD en pacientes con deficiencia hepática leve o moderada era generalmente similar al observado a 25 mg/m² en pacientes con función hepática normal. En general, el perfil de seguridad de cabazitaxel en POP6792 era consistente con el perfil de seguridad de cabazitaxel conocido; no se identificaron problemas de seguridad nuevos.
- Las estimaciones de CL/BSA de cabazitaxel fueron de 13,4 l/h/m² en pacientes con función hepática normal y de 23,5, 27,9 y 18,1 l/h/m² en pacientes con deficiencia hepática leve, moderada o grave, respectivamente. El CL/BSA en pacientes con función hepática normal estaba en el intervalo muy bajo del CL/BSA típico determinado del análisis de la base de datos de paciente histórica en POH0124 (26,4 l/h/m², CV=38,8%, n=170). Por tanto, no hay evidencia de la deficiencia hepática leve o moderada dé como resultado una disminución sustancial en el aclaramiento de cabazitaxel.

REIVINDICACIONES

1.- Compuesto que tiene la siguiente fórmula (I):



5

que puede estar en forma de base o en forma de un hidrato o un solvato,

10

para su uso como medicamento en el tratamiento de cáncer en pacientes con deficiencia hepática, en el que se reduce la dosis estándar administrada de 25 mg/m² del compuesto, siendo la deficiencia hepática moderada, administrándose el compuesto a una dosis reducida de 15 mg/m², siendo el cáncer que debe tratarse un cáncer de próstata metastásico resistente a hormonas o resistente a la castración.

15

2.- Compuesto para el uso según la reivindicación 1, estando el compuesto de fórmula (I) en forma de un solvato de acetona.

3.- Compuesto para el uso según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 2, administrándose el compuesto con un corticoide.