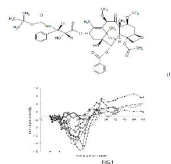


DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES

SOLICITUD FASE NACIONAL - PCT



1	Título de la Invención (200 caracteres o espacios máximos)		
NUEVOS USOS PEDIATRICOS DEL CABAZITAXEL			
2	Datos del Solicitante / Titular		
Nombre:		AVENTIS PHARMA S.A.	Dirección Electrónica:
			sic@castellanosyco.co
Dirección:		20, Avenue Raymond Aron, F-92160 Antony, FRANCIA	Domicilio/País de constitución:
			FRANCIA - HAUTS-DE-SEINE - ANTONY
Identificación:			
☐ CEDULA DE CIUDADANIA ☒ EMPRESA EXTRANJERA ☐ PASAPORTE		☐ CEDULA DE EXTRANJERIA ☐ NIT	
Número:		516861777108-	
3	Solicitantes		

Apellidos - Nombres o Razón Social		Tipo	Identificación
1.	AVENTIS PHARMA S.A.	NN	516861777108
4	Datos del Inventor		
Nombre:		SIDHU SUKHVINDER, S	Dirección Electrónica: sic@castellanosyco.co
Dirección:		c/o Sanofi Patent Department, 54 rue la Boétie, F-75008 Paris, FRANCIA	Domicilio/País de constitución: FRANCIA - PARIS - PARIS
Identificación:			
☐ CEDULA DE CIUDADANIA ☐ EMPRESA EXTRANJERA ☐ PASAPORTE ☐ CEDULA DE EXTRANJERIA ☐ NIT ☒ No Aplica			
Número:		-	
5	Inventor(es)		
Apellidos - Nombres		Domicilio	
1.	SUKHVINDER, S SIDHU	FRANCIA	
2.	VRIGNAUD PATRICIA	FRANCIA	
6	Datos Inventor(es)		
País de Residencia		Departamento/Estado	Ciudad
Dirección			
1.	FRANCIA	PARIS	PARIS
c/o Sanofi Patent Department, 54 rue la Boétie, F-75008 Paris, FRANCIA			
2.	FRANCIA	PARIS	PARIS
c/o Sanofi Patent Department, 54 rue la Boétie, F-75008 Paris, FRANCIA			

7	Datos del Representante Legal / Apoderado			
Nombre:		MARGARITA CASTELLANOS ABONDANO	Dirección Electrónica:	sic@castellanosyco.co
Dirección:		CALLE 94A 7A 09	Domicilio/País de constitución:	COLOMBIA - BOGOTA D.C. - BOGOTA D.C.
Identificación: ☒ CEDULA DE CIUDADANIA ☐ EMPRESA EXTRANJERA ☐ PASAPORTE ☐ CEDULA DE EXTRANJERIA ☐ NIT Número: 39779654-				
Presentación de Poder				
Año de Radicación				
Número de Radicación				
8	Datos Solicitud: PCT / WO			
Número Solicitud:		PCT/EP2013/052518	Fecha Solicitud:	08/02/2013
Número Publicacion:		WO 2013/117683	Fecha Publicacion:	15/08/2013
9	Declaraciones de prioridad		☒ SI ☐ NO	
1.	(33) País de origen EUROP PATENT ORGANIZATION(EPO)	Codigo del país EP	(31) No. Solicitud 12305151.8	(32) Fecha 10/02/2012
2.	EUROP PATENT ORGANIZATION(EPO)	EP	12306352.1	30/10/2012
10	Reivindicaciones			
Número reivindicaciones:		11	Pago Reivindicaciones:	Si
11	Reducción de tasas.			
Declaro que carezco de medios económicos para presentar la solicitud de patente. ☐ SI ☒ NO				

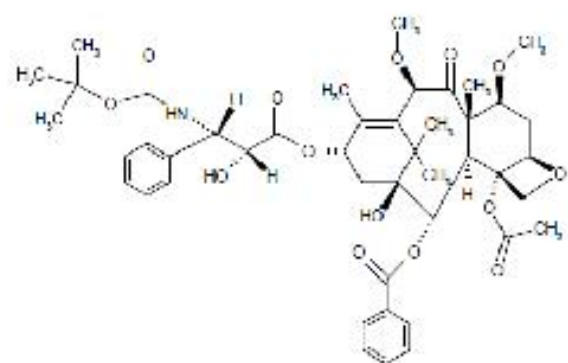
Nota: En caso de ser persona natural y carecer de medios económicos, y por lo tanto, aplique la reducción de tasas a que se refiere la resolución vigente en tarifas, debe firmar la presente solicitud bajo la gravedad de juramento.

- ☐ Micro, pequeñas y medianas empresas
- ☐ Universidades públicas o privadas
- ☐ Entidades sin ánimo de lucro

Debe aportar los documentos que se indican en el numeral 17 de anexos

12	Documentos Anexos
-----------	--------------------------

- ☒ Reivindicaciones
- ☒ Descripción
- ☐ Dibujos y/o Figuras
- ☒ Resumen
- ☐ Certificado Depósito Material Biológico
- ☐ Uso de Conocimiento tradicional
- ☐ Listado de secuencias
- ☒ Artes finales 12 x 12 cm
- ☒ Poderes, si fuere el caso
- ☐ Copia de la primera solicitud si se reivindica prioridad
- ☐ Traducción simple de la primera solicitud, si se reivindica prioridad
- ☒ Otros Anexos



(1)

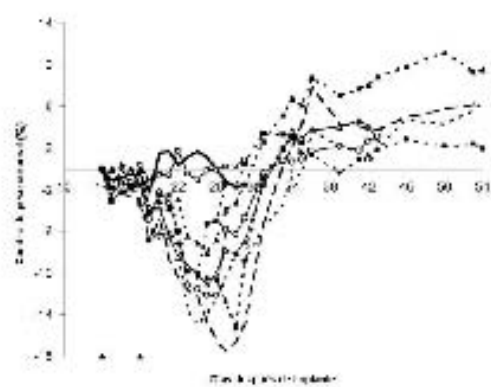


FIG.1

NUEVOS USOS PEDIÁTRICOS DEL CABAZITAXEL

La presente invención se refiere a nuevos usos pediátricos del cabazitaxel. También se refiere a un nuevo método para tratar niños y adultos jóvenes.

En los últimos 20 años, ha habido cierto aumento de la incidencia de niños diagnosticados de todas las formas de cáncer invasivo. Las tendencias a largo plazo en la incidencia de leucemias y tumores cerebrales, los cánceres infantiles más comunes, muestran patrones que son algo diferentes de los otros. La incidencia de leucemias infantiles parecía que aumentaba a principios de 1980. Las tasas en los años sucesivos no han mostrado una tendencia constante al alza o a la baja.

Aunque la leucemia es el tumor maligno pediátrico más común, los tumores cerebrales son los tumores sólidos más comunes, que representan 21% de todos los cánceres en niños, seguido de neuroblastoma (8,3%), nefroblastoma (5,9%), tumores óseos (4,6%) tales como osteosarcoma, sarcoma de Ewing y de tejidos blandos (3,7%) [K.Pritchard-Jones et al. *Eur. J. Cancer* **42**: 2183-2190 (2006)].

Aunque la quimioterapia mejora la supervivencia sin enfermedad de pacientes con osteosarcomas, el beneficio en la supervivencia general a largo plazo sigue sin estar probado. La quimioterapia no es eficaz en el condrosarcoma y su función actualmente está más limitada a pacientes con sarcomas de tejido blando. El meduloblastoma es el tumor cerebral maligno más común que se encuentra en niños, adolescentes y adultos jóvenes, con una tasa de respuesta de ~40% a la temozolomida. No obstante, la mejora en el tratamiento de los tumores cerebrales infantiles es particularmente crítico en tipos de tumores para los que el resultado sigue siendo malo (tales como gliomas de alto grado).

Por lo tanto, hay una necesidad urgente y no satisfecha de encontrar nuevos tratamientos antitumorales en indicaciones pediátricas.

Entre los derivados de taxoide con actividad antitumoral, se puede citar el cabazitaxel.

En particular, el documento WO96/30355 describe derivados de taxoides, incluyendo el cabazitaxel, útiles como agentes antitumorales. Este documento

también describe una larga lista de otros fármacos que se pueden usar como
cotratamientos con los taxoides.

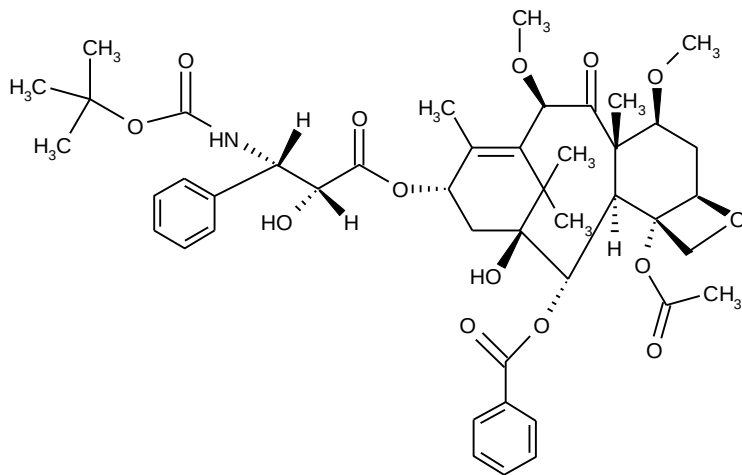
El documento WO2010/128258 describe una combinación antitumoral que
comprende cabazitaxel y capecitabina en el tratamiento del cáncer de mama
metastásico para pacientes que evolucionan después de un tratamiento previo con
antraciclinas y taxanos.

El documento WO2011/051894 describe el uso del cabazitaxel en
combinación con prednisona o prednisolona en el tratamiento del cáncer de
próstata.

El objetivo de la presente invención es, por lo tanto, proporcionar una nueva
opción terapéutica para tratar cánceres pediátricos.

El objetivo de la presente invención es proporcionar pruebas de la actividad
del cabazitaxel en sarcomas pediátricos, usando modelos tumorales obtenidos
directamente de tumores recientes de pacientes pediátricos (J.J. Tentler, A. Choon
Tan, C.D. Weekes, A. Jimeno, S. Leong, T.M. Pitts, J.J. Arcaroli, W.A. Messersmith
and S.G. Eckhardt. Patient-derived tumour xenografts as models for oncology drug
development. *Nature Reviews Clinical Oncology* 2012, 9: 338-350).

La presente invención se refiere a un compuesto de fórmula (I):



(I)

que puede estar en forma de una base anhidra, un hidrato o un solvato,
para su uso para el tratamiento de cánceres pediátricos.

La presente invención se basa en una actividad antitumoral mejorada del
cabazitaxel, que puede estar en forma de una base anhidra, un hidrato o un solvato,
en comparación con el docetaxel en modelos pediátricos preclínicos.

En efecto, los autores de la presente invención ahora han demostrado que la
eficacia del cabazitaxel es mejor que la del docetaxel en esta indicación pediátrica.

En la presente invención, la expresión “cánceres pediátricos” se refiere a cánceres o tumores que se encuentran en niños y adultos jóvenes.

La presente invención se refiere también al compuesto mencionado antes, para su uso para el tratamiento de tumores sólidos pediátricos.

5 En la presente invención, la expresión “tumores sólidos pediátricos” se refiere a tumores sólidos que se encuentran en niños y adultos jóvenes

La presente invención se refiere también al compuesto mencionado antes, para su uso para el tratamiento de gliomas de alto grado, tales como glioblastomas.

10 La expresión “glioma de alto grado” (o glioma maligno) se refiere a tumores que se clasifican como de grado III (astrocitoma anaplásico, oligodendroglioma anaplásico, oligoastrocitoma anaplásico, ependimoma anaplásico) o grado IV (glioblastoma).

15 De acuerdo con una realización, los tumores sólidos pediátricos se seleccionan del grupo que consiste en astrocitomas anaplásicos, glioblastomas, oligodendrogliomas anaplásicoa, oligoastrocitomas, ependimomas anaplásicos, nefroblastoma, meduloblastomas, neuroblastomas, tumores de Wilms, rabdomiosarcomas, condrosarcomas, sarcomas de Ewing y osteosarcomas.

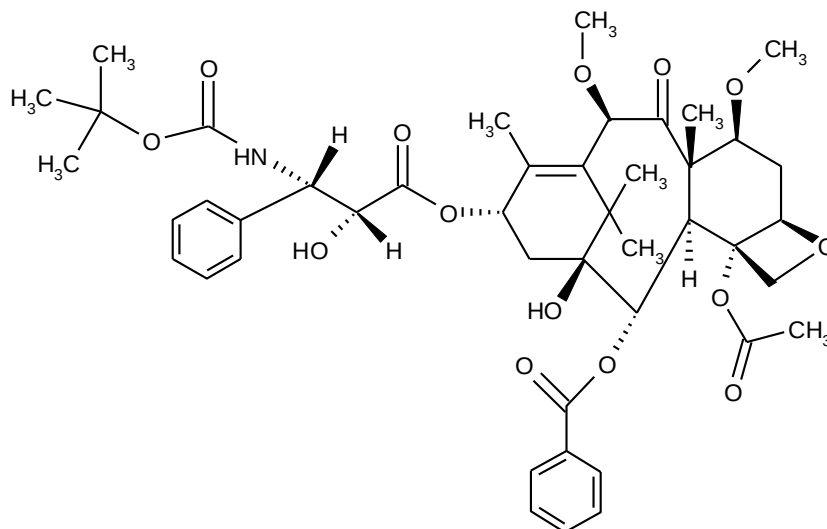
20 De acuerdo con una realización, la presente invención se refiere al compuesto mencionado antes para su uso para el tratamiento de rabdomiosarcoma (tal como el rabdomiosarcoma humano RH-30).

De acuerdo con una realización, la presente invención se refiere al compuesto mencionado antes para su uso para el tratamiento de tumor de Ewing (tal como el sarcoma de Ewing humano TC71, y el sarcoma de Ewing humano SK-ES-1 o el sarcoma de Ewing humano DM101).

25 De acuerdo con una realización, la presente invención se refiere al compuesto mencionado antes para su uso para el tratamiento de osteosarcomas (tales como el osteosarcoma humano DM77 o el osteosarcoma humano DM113).

30 La presente invención también se refiere a un método para tratar cánceres pediátricos que comprende la administración de una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto mencionado antes, a un paciente que lo necesite.

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



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 también con el sinónimo benzoato de (2α,5β,7β,10β,13α)-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.

Se describen este compuesto y un método de preparación del mismo en los documentos WO96/30355, EP0817779 y US5847170.

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

En la presente invención, el compuesto mencionado antes puede estar en forma de un solvato de acetona.

De acuerdo con una realización, el solvato de acetona comprende de 5% a 8% en peso de acetona.

En particular, el compuesto mencionado antes puede ser el solvato de acetona descrito en el documento WO2005/02846.

Puede ser un solvato de acetona del cabazitaxel que contiene de 5% a 8% y preferiblemente de 5% a 7% en peso de acetona (% significa el contenido de acetona/contenido de acetona+cabazitaxel × 100). Un valor medio del contenido de acetona es 7%, que representa aproximadamente la cantidad estequiométrica de acetona, que es 6,5% para un solvato que contiene una molécula de acetona.

El procedimiento descrito a continuación permite preparar un solvato de acetona del cabazitaxel: 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-*terc*-butoxicarbonil-amino-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 aproximadamente al 92% en peso en aproximadamente 2 litros de acetona, seguido de siembra con una suspensión con 2 g de (2R,3S)-3-*terc*-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 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 60 a 90 min, y después la suspensión se filtra a presión reducida. La torta de filtración se lava en el filtro con una disolución preparada a partir de 450 ml de acetona y 550 ml de agua purificada, y después se seca en horno a 55°C a presión reducida (0,7 kPa) durante 4 h. Se obtienen 197 g de (2R,3S)-3-*terc*-butoxicarbonil-amino-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 0,1% de agua y 7,2% de acetona (cantidad teórica: 6,5% para un solvato estequiométrico).

En la presente invención, el compuesto mencionado antes se puede administrar por vía parenteral.

De acuerdo con una realización, el compuesto de fórmula (I) se administra por vía intravenosa.

El cabazitaxel se puede administrar por vía parenteral, tal como por administración intravenosa. Una forma galénica del cabazitaxel adecuada para la administración por infusión intravenosa, es aquella en la que el cabazitaxel se disuelve en agua en presencia de excipientes seleccionados de tensioactivos, codisolventes, glucosa o cloruro sódico, etc. Por ejemplo, una forma galénica del cabazitaxel se puede preparar diluyendo una solución premezclada 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 (al 13% en peso en etanol al 95%) con el fin de obtener 8 ml de una solución lista para redilución en una bolsa de perfusión. La concentración del cabazitaxel en esta solución lista para redilución es aproximadamente 10 mg/ml. Después, la perfusión se prepara inyectando la cantidad adecuada de esta solución lista para redilución

en la bolsa de perfusión que contiene agua y glucosa (aproximadamente 5%) o cloruro sódico (aproximadamente 0,9%).

Actividad antitumoral

La mejor actividad antitumoral del cabazitaxel comparado con el docetaxel según la invención, se demuestra por la evaluación comparativa con tratamiento activo con las mismas dosificaciones y/o dosificaciones de toxicidad equivalente en xenoinjertos de cáncer pediátrico derivados de pacientes de bajo número de pases o en modelos de cáncer pediátrico.

En los ejemplos descritos que apoyan esta invención, se usaron viales de la formulación clínica de cabazitaxel y docetaxel. El docetaxel se diluyó en cloruro sódico al 0,9%. Cada vial de cabazitaxel, 60 mg/1,5 ml se mezcló primero con el contenido entero del diluyente suministrado [disolución acuosa de etanol al 13% (p/p)]. La solución resultante contiene 10 mg/ml de cabazitaxel. Después, la solución madre de cabazitaxel se diluyó en cloruro sódico al 0,9%.

Esta eficacia se puede cuantificar, por ejemplo, como cambios en el volumen tumoral para cada grupo tratado (T) y testigo (Te), que se calculan para cada animal y cada día restando el volumen tumoral del día del primer tratamiento (día de inicio de etapas) del volumen tumoral del día de observación especificado. Esto permite calcular la inhibición del crecimiento tumoral: $\Delta T/\Delta Te = (\text{mediana de } \Delta T / \text{mediana de } \Delta Te) \times 100$. Después se analizan los cambios de volumen tumoral individuales desde el valor inicial por un análisis tipo ANOVA de dos factores no paramétrico (con los factores: grupo y días de repetición) seguido de un análisis de contraste a posteriori, con ajuste de Bonferroni-Holm para la multiplicidad, comparando todos los grupos tratados con el grupo testigo. Además, se llevó a cabo un análisis tipo ANOVA de dos factores no paramétrico (con los factores: grupo tratado y días de repetición) y seguido de un análisis de contraste, con ajuste de Bonferroni-Holm para la multiplicidad, para comparar cada día los efectos del docetaxel y cabazitaxel cuando se administran con la misma dosis o dosis de toxicidad equivalente. Se consideró como significativa una probabilidad menor de 5% ($p < 0,05$).

Basándose en las referencias del Instituto Nacional del Cáncer (NCI), un $\Delta T/\Delta Te \leq 40\%$ es el nivel mínimo requerido para declarar actividad.

El tiempo de duplicación tumoral (en días; Td) se calculó a partir de la gráfica del crecimiento logarítmico-lineal de los tumores del grupo testigo en crecimiento exponencial (intervalo de 100 a 1000 mm³) [T.H. Corbett et al., *Cancer*, **40**: 2660-

2680 (1977); F.M. Schabel et al., *Cancer Drug Development*, Part B, Methods in Cancer Research, **17**: 3-51, New York, Academic Press Inc. (1979)].

Esta eficacia también se puede cuantificar por el número de remisiones tumorales observadas después de terapia. Los ratones individuales que presentan un volumen tumoral $\leq 50\%$ de la medición del día 0 durante dos mediciones consecutivas a lo largo de un periodo de 7 días, se consideraron respondedores parciales (RP). Los ratones individuales que carecían de tumores palpables ($< 4 \times 4 \text{ mm}^2$ durante dos mediciones consecutivas a lo largo de un periodo de 7 días) se clasificaron como respondedores completos (RC); un RC que persistía hasta completarse el estudio se consideró un superviviente sin tumor (SST).

La eficacia también se podía determinar al completarse el estudio, usando el retraso en el crecimiento tumoral (T-Te) en días, que se calcula usando el valor de la mediana del tiempo hasta el criterio de valoración (MTCV) para cada grupo de tratamiento (T) frente a testigo (Te). Se aplicó una prueba del orden logarítmico de comparación múltiple con ajuste de Bonferroni-Holm para la multiplicidad, en el TCV (tiempo hasta el criterio de valoración) individual para comparar los grupos tratados con el grupo testigo.

La eficacia del cabazitaxel en comparación con el docetaxel en xenoinjertos de tumores derivados de pacientes pediátricos se determinó experimentalmente de la siguiente forma:

En los animales sometidos al experimento se realiza un injerto unilateral por vía subcutánea de aproximadamente 30 mg de un fragmento de tumor de xenoinjertos tumorales derivados de pacientes pediátricos de bajo número de pases. Se implanta en los animales un tumor pediátrico derivado de paciente humano xenoinjertado en ratones inmunocomprometidos (Harlan; *nu/nu*). Varios días después del implante, los ratones se distribuyen aleatoriamente según su carga tumoral en diferentes grupos de tratamiento y testigo. Los agentes se administran por vía intravenosa con 5,8, 9,3, 15 o 24,2 mg/kg cada 4 días durante un total de 3 dosis (q4dx3) a los ratones que llevan una carga tumoral al comienzo de la terapia (día 0) en el intervalo de 125 a 250 mm^3 .

Empezando el día 0, los animales se observaron diariamente y se pesaron dos veces por semana usando una balanza digital; se registraron para cada grupo datos que incluían los pesos en gramos individuales y medios (Peso medio $\pm$ DT), cambio de peso medio en porcentaje frente al día 0. Se registraron diariamente las

muertes de animales y se designaron como relacionadas con el fármaco (D), técnicas (T), relacionadas con el tumor (B) o desconocidas (U), basándose en la pérdida de peso y la observación general; los grupos de agente solo o combinación que daban una media >20% durante un periodo de 7 días y/o >10% de mortalidad se consideraron por encima de la dosis máxima tolerada (DMT) para el tratamiento en el régimen evaluado.

La eficacia del cabazitaxel en comparación con el docetaxel en tumores sólidos pediátricos se determinó experimentalmente de la siguiente manera:

En los animales sometidos al experimento se realiza un injerto unilateral por vía subcutánea de aproximadamente 30 mg de un fragmento de tumor el día 0. Se implanta en los animales un tumor humano xenoinjertado en ratones inmunocomprometidos. Varios días después del implante tumoral, los ratones se distribuyen aleatoriamente de acuerdo con su peso corporal en diferentes grupos de tratamiento y testigo. Los animales se observan cada día. 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 posterior recuperación de peso completa. Después, los grupos se pesan una vez 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 tumoral, hasta que el tumor alcanza aproximadamente 1.000 mm³, o hasta que el animal muere (si ocurre antes de que el tumor alcance 1.000 mm³). Se hace la necropsia de los animales inmediatamente después del sacrificio o muerte.

La actividad antitumoral se determina de acuerdo con los diferentes parámetros registrados.

DESCRIPCIÓN DE LAS FIGURAS

La **figura 1** representa el cambio de peso corporal durante la evaluación de la actividad antitumoral del cabazitaxel y docetaxel frente a RH-30 humano que llevan ratones hembra SCID (ejemplo 1). Las curvas representan medias de cada día para cada grupo.

Representa el cambio de peso corporal (%) a lo largo del tiempo (días después de implante).

La curva de línea continua corresponde al testigo; la curva de línea de trazos (– –) corresponde al docetaxel con 14,5 mg/kg; la curva con línea continua y un triángulo blanco (Δ) corresponde al docetaxel con 9 mg/kg; la curva con línea continua y un círculo blanco (o) corresponde al docetaxel con 5,6 mg/kg; la curva con línea continua y un cuadrado blanco ($\square$) corresponde al docetaxel con 3,5 mg/kg; la curva con línea de trazos (---) corresponde al cabazitaxel con 14,5 mg/kg; la curva con línea de trazos y un triángulo negro ($\blacktriangle$) corresponde al cabazitaxel con 9 mg/kg; la curva con línea de trazos y un círculo negro ($\bullet$) corresponde al cabazitaxel con 5,6 mg/kg; la curva con línea de trazos y un cuadrado negro ($\blacksquare$) corresponde al cabazitaxel con 3,5 mg/kg; y los triángulos negros indican el tratamiento IV.

La **figura 2** representa la actividad antitumoral del cabazitaxel y docetaxel frente a RH-30 humano que llevan ratones hembra SCID (ejemplo 1). Las curvas representan medianas de cada día para cada grupo.

Representa el volumen tumoral (mm^3) a lo largo del tiempo (días después de implante).

La curva con línea continua corresponde al testigo; la curva con línea de trazos (– –) corresponde al docetaxel con 14,5 mg/kg; la curva con línea continua y un triángulo blanco (Δ) corresponde al docetaxel con 9 mg/kg; la curva con línea continua y un círculo blanco (o) corresponde al docetaxel con 5,6 mg/kg; la curva con línea continua y un cuadrado blanco ($\square$) corresponde al docetaxel con 3,5 mg/kg; la curva con línea de trazos (---) corresponde al cabazitaxel con 14,5 mg/kg; la curva con línea de trazos y un triángulo negro ($\blacktriangle$) corresponde al cabazitaxel con 9 mg/kg; la curva con línea de trazos y un círculo negro ($\bullet$) corresponde al cabazitaxel con 5,6 mg/kg; la curva con línea de trazos y un cuadrado negro ($\blacksquare$)

corresponde al cabacitaxel con 3,5 mg/kg; y los triángulos negros indican el tratamiento IV.

La **figura 3** representa el cambio de peso corporal durante la evaluación de la actividad antitumoral del cabazitaxel y docetaxel frente a TC-71 humano que llevan ratones hembra SCID (ejemplo 2). Las curvas representan medias de cada día para cada grupo.

Representa el cambio de peso corporal (%) a lo largo del tiempo (días después de implante).

La curva con línea continua corresponde al testigo; la curva con línea de trazos (– –) corresponde al docetaxel con 14,5 mg/kg; la curva con línea continua y un triángulo blanco (Δ) corresponde al docetaxel con 9 mg/kg; la curva con línea continua y un círculo blanco (o) corresponde al docetaxel con 5,6 mg/kg; la curva con línea continua y un cuadrado blanco ($\square$) corresponde al docetaxel con 3,5 mg/kg; la curva con línea de trazos (---) corresponde al cabacitaxel con 14,5 mg/kg; la curva con línea de trazos y un triángulo negro ($\blacktriangle$) corresponde al cabacitaxel con 9 mg/kg; la curva con línea de trazos y un círculo negro ($\bullet$) corresponde al cabacitaxel con 5,6 mg/kg; la curva con línea de trazos y un cuadrado negro ($\blacksquare$) corresponde al cabacitaxel con 3,5 mg/kg; y los triángulos negros indican el tratamiento IV.

La **figura 4** representa la actividad antitumoral del cabazitaxel y docetaxel frente a TC-71 humano que llevan ratones hembra SCID (ejemplo 2). Las curvas representan medianas de cada día para cada grupo.

Representa el volumen tumoral (mm^3) a lo largo del tiempo (días después de implante).

La curva con línea continua corresponde al testigo; la curva con línea de trazos (– –) corresponde al docetaxel con 14,5 mg/kg; la curva con línea continua y un triángulo blanco (Δ) corresponde al docetaxel con 9 mg/kg; la curva con línea continua y un círculo blanco (o) corresponde al docetaxel con 5,6 mg/kg; la curva con línea continua y un cuadrado blanco ($\square$) corresponde al docetaxel con 3,5 mg/kg; la curva con línea de trazos (---) corresponde al cabacitaxel con 14,5 mg/kg; la curva con línea de trazos y un triángulo negro ($\blacktriangle$) corresponde al cabacitaxel con 9 mg/kg; la curva con línea de trazos y un círculo negro ($\bullet$) corresponde al cabacitaxel con 5,6 mg/kg; la curva con línea de trazos y un cuadrado negro ($\blacksquare$)

corresponde al cabacitaxel con 3,5 mg/kg; y los triángulos negros indican el tratamiento IV.

La **figura 5** representa el cambio de peso corporal durante la evaluación de la actividad antitumoral del cabazitaxel y docetaxel frente a SK-ES-1 humano que llevan ratones hembra SCID (ejemplo 3). Las curvas representan medias de cada día para cada grupo.

Representa el cambio de peso corporal (%) a lo largo del tiempo (días después de implante).

La curva con línea continua corresponde al testigo; la curva con línea de trazos (– –) corresponde al docetaxel con 14,5 mg/kg; la curva con línea continua y un triángulo blanco (Δ) corresponde al docetaxel con 9 mg/kg; la curva con línea continua y un círculo blanco (o) corresponde al docetaxel con 5,6 mg/kg; la curva con línea continua y un cuadrado blanco ($\square$) corresponde al docetaxel con 3,5 mg/kg; la curva con línea de trazos (---) corresponde al cabacitaxel con 14,5 mg/kg; la curva con línea de trazos y un triángulo negro ($\blacktriangle$) corresponde al cabacitaxel con 9 mg/kg; la curva con línea de trazos y un círculo negro ($\bullet$) corresponde al cabacitaxel con 5,6 mg/kg; la curva con línea de trazos y un cuadrado negro ($\blacksquare$) corresponde al cabacitaxel con 3,5 mg/kg; y los triángulos negros indican el tratamiento IV.

La **figura 6** representa la actividad antitumoral del cabazitaxel y docetaxel frente a SK-ES-1 humano que llevan ratones hembra SCID (ejemplo 3). Las curvas representan medianas de cada día para cada grupo.

Representa el volumen tumoral (mm^3) a lo largo del tiempo (días después de implante).

La curva con línea continua corresponde al testigo; la curva con línea de trazos (– –) corresponde al docetaxel con 14,5 mg/kg; la curva con línea continua y un triángulo blanco (Δ) corresponde al docetaxel con 9 mg/kg; la curva con línea continua y un círculo blanco (o) corresponde al docetaxel con 5,6 mg/kg; la curva con línea continua y un cuadrado blanco ($\square$) corresponde al docetaxel con 3,5 mg/kg; la curva con línea de trazos (---) corresponde al cabacitaxel con 14,5 mg/kg; la curva con línea de trazos y un triángulo negro ($\blacktriangle$) corresponde al cabacitaxel con 9 mg/kg; la curva con línea de trazos y un círculo negro ($\bullet$) corresponde al cabacitaxel con 5,6 mg/kg; la curva con línea de trazos y un cuadrado negro ($\blacksquare$)

corresponde al cabacitaxel con 3,5 mg/kg; y los triángulos negros indican el tratamiento IV.

La **figura 7** representa la actividad antitumoral del cabazitaxel y docetaxel frente a osteosarcoma humano DM77 en ratones hembra atímicos (ejemplo 4). Las curvas representan medianas de cada día para cada grupo.

Representa el volumen tumoral (mm^3) a lo largo del tiempo (días después del primer tratamiento).

La curva con línea continua corresponde al testigo; la curva con línea de trazos (– –) corresponde al docetaxel con 24,2 mg/kg; la curva con línea continua y un triángulo blanco (Δ) corresponde al docetaxel con 15 mg/kg; la curva con línea continua y un círculo blanco (o) corresponde al docetaxel con 9,3 mg/kg; la curva con línea continua y un cuadrado blanco ($\square$) corresponde al docetaxel con 5,8 mg/kg; la curva con línea de trazos (---) corresponde al cabacitaxel con 24,2 mg/kg; la curva con línea de trazos y un triángulo negro ($\blacktriangle$) corresponde al cabacitaxel con 15 mg/kg; la curva con línea de trazos y un círculo negro ($\bullet$) corresponde al cabacitaxel con 9,3 mg/kg; la curva con línea de trazos y un cuadrado negro ($\blacksquare$) corresponde al cabacitaxel con 5,8 mg/kg; y los triángulos negros indican el tratamiento IV.

La **figura 8** representa la actividad antitumoral del cabazitaxel y docetaxel frente a osteosarcoma humano DM113 en ratones hembra atímicos (ejemplo 5). Las curvas representan medianas de cada día para cada grupo.

Representa el volumen tumoral (mm^3) a lo largo del tiempo (días después del primer tratamiento).

La curva con línea continua corresponde al testigo; la curva con línea de trazos (– –) corresponde al docetaxel con 24,2 mg/kg; la curva con línea continua y un triángulo blanco (Δ) corresponde al docetaxel con 15 mg/kg; la curva con línea continua y un círculo blanco (o) corresponde al docetaxel con 9,3 mg/kg; la curva con línea continua y un cuadrado blanco ($\square$) corresponde al docetaxel con 5,8 mg/kg; la curva con línea de trazos (---) corresponde al cabacitaxel con 24,2 mg/kg; la curva con línea de trazos y un triángulo negro ($\blacktriangle$) corresponde al cabacitaxel con 15 mg/kg; la curva con línea de trazos y un círculo negro ($\bullet$) corresponde al cabacitaxel con 9,3 mg/kg; la curva con línea de trazos y un cuadrado negro ($\blacksquare$) corresponde al cabacitaxel con 5,8 mg/kg; y los triángulos negros indican el tratamiento IV.

La **figura 9** representa la actividad antitumoral del cabazitaxel y docetaxel frente a sarcoma de Ewing humano DM101 en ratones hembra atímicos (ejemplo 6). Las curvas representan medianas de cada día para cada grupo.

Representa el volumen tumoral (mm^3) a lo largo del tiempo (días después del primer tratamiento).

La curva con línea continua corresponde al testigo; la curva con línea de trazos (— —) corresponde al docetaxel con 24,2 mg/kg; la curva con línea continua y un triángulo blanco (Δ) corresponde al docetaxel con 15 mg/kg; la curva con línea continua y un círculo blanco (o) corresponde al docetaxel con 9,3 mg/kg; la curva con línea continua y un cuadrado blanco ($\square$) corresponde al docetaxel con 5,8 mg/kg; la curva con línea de trazos (---) corresponde al cabazitaxel con 24,2 mg/kg; la curva con línea de trazos y un triángulo negro ($\blacktriangle$) corresponde al cabazitaxel con 15 mg/kg; la curva con línea de trazos y un círculo negro ($\bullet$) corresponde al cabazitaxel con 9,3 mg/kg; la curva con línea de trazos y un cuadrado negro ($\blacksquare$) corresponde al cabazitaxel con 5,8 mg/kg; y los triángulos negros indican el tratamiento IV.

La mejor actividad antitumoral del cabazitaxel comparada con el docetaxel, según la invención, se demuestra como se ilustra en los siguientes 6 ejemplos.

Ejemplo 1: ACTIVIDAD ANTITUMORAL DEL CABAZITAXEL Y DOCETAXEL FRENTE A RABDOMIOSARCOMA HUMANO RH-30 EN RATONES HEMBRA SCID.

5

En este ejemplo la mejor actividad antitumoral del cabazitaxel comparado con docetaxel para la inhibición del crecimiento tumoral se demostró in vivo.

10

El modelo tumoral seleccionado era un rabdomiosarcoma humano RH-30, xenoinjertado en ratones SCID [Douglass EC, et al. *Cytogenet Cell Genet.* 1987; 45(34):14855.].

Se pesaron el cabazitaxel y docetaxel para cada tratamiento y se disolvieron en etanol. Las soluciones de tratamiento se prepararon mezclando primero 1 volumen de solución madre en etanol y 1 volumen de polisorbato 80 y después añadiendo 18 volúmenes de glucosa al 5% en agua.

15

El cabazitaxel y docetaxel se administraron por vía intravenosa los días 14 y 18 después del implante tumoral.

Los resultados de estos experimentos se dan a continuación en las tablas 1, 2 y 3 y en las figuras 1 y 2.

20

El tiempo de duplicación tumoral (en días; Td) se calculó a partir de la gráfica del crecimiento logarítmico-lineal de los tumores del grupo testigo en crecimiento exponencial (intervalo de 100 a 1.000 mm³) y el número de remisiones tumorales observado después de terapia. El tiempo de duplicación tumoral era 3,2 días.

25

Se usaron los siguientes criterios de valoración:

- La toxicidad se declaró con dosificaciones que inducían $\geq 20\%$ de pérdida de peso corporal o $\geq 10\%$ de muertes por el fármaco;

- La inhibición relativa del crecimiento tumoral se determinó el día 27 después del implante tumoral cuando la mediana del tamaño tumoral en el grupo testigo era 1148 mm³;

30

- La eficacia antitumoral se determinó calculando el valor de $\Delta T/\Delta T_e$ en porcentaje, según la fórmula mencionada antes;

- Las remisiones tumorales (como se ha explicado antes);

- El análisis estadístico realizado como se ha explicado antes.

Tabla 1 Evaluación de la eficacia del docetaxel y cabazitaxel en ratones hembra SCID que llevan rhabdomyosarcoma humano RH-30.

Agente	Vía/ Dosificación en ml/kg por inyección	Dosificación en mg/kg por inyección (dosis total)	Régimen en días	Muertes por fármaco (Día de la muerte)	Cambio de peso corporal medio en % por ratón en el nadir (día del nadir)	$\Delta T/\Delta Te$ en % (día 27)	Remisiones		Supervivientes sin tumor el día 120	P valor (Día 27) ^a	Interpretación biológica
							Parcial	Completa			
CABAZITAXEL	IV (16)	14,5 (29)	14;18	0/6	-15,0 (24)	<0	6/6	6/6	6/6	p<0,0001	Sumamente activo
		9,0 (18)		0/6	-8,0 (25)	7	6/6	6/6	5/6	p<0,0001	Muy activo
		5,6 (11,2)		0/6	-15,3 (28)	0	5/6	2/6	0/6	p<0,0001	Sumamente activo
		3,5 (7,0)		0/6	-10,1 (24)	24	0/6	0/6	0/6	p<0,0001	Activo
DOCETAXEL	IV (16)	14,5 (29)	14;18	0/6	-17,6 (27)	1	5/6	3/6	0/6	p<0,0001	Muy activo
		9,0 (18)		0/6	-11,2 (25)	<0	2/6	0/6	0/6	p<0,0001	Sumamente activo
		5,6 (11,2)		0/6	-12,1 (25)	<0	4/6	0/6	0/6	p<0,0001	Sumamente activo
		3,5 (7,0)		0/6	-1,8 (15)	77	0/6	0/6	0/6	p=0,5534	Inactivo
Testigo	-	-	-	0/8	-2,2 (19)	-	0/8	0/8	0/8		

Tiempo de duplicación tumoral = 3,2 días. El tamaño del tumor al comienzo de la terapia era 108-392 mm³, con una mediana de la carga tumoral por grupo de 188-198 mm³.

Peso medio de los ratones: Debido a la heterogeneidad del peso corporal (intervalo: DOCETAXEL= 19,73-24,51 g; CAZABITAXEL =20,54-24,72 g) las dosificaciones se ajustaron a los pesos corporales individuales.

Abreviaturas usadas, $\Delta T/\Delta Te$ = relación de la mediana de los cambios del volumen tumoral desde el valor inicial entre grupos tratados y testigo.

^a) Análisis estadístico: p valor obtenido con un análisis de contraste frente al testigo con ajuste de Bonferroni-Holm para la multiplicidad después de análisis tipo Anova de los cambios de volumen tumoral desde el valor inicial.

La mediana de la carga tumoral al comienzo de la terapia era de 188 a 198 mm³. El cabazitaxel y docetaxel se administraron como agentes individuales por inyección IV en la vena de la cola el día 14 y el día 18 después del tumor con las siguientes dosis: 14,5, 9,0, 5,6 y 3,5 mg/kg por inyección (tabla 1).

5

El cabazitaxel y docetaxel eran bien tolerados, con un máximo de ppc (pérdida de peso corporal) de 15,3% el día 28 para el cabazitaxel y ppc de 17,6% el día 27 para el docetaxel (tabla 1 y figura 1).

10

Tanto el cabazitaxel como el docetaxel eran sumamente activos, $\Delta T/\Delta T_e \leq 0\%$ el día 27 ($p < 0,0001$) con 14,5 y 5,6 mg/kg por inyección para el cabazitaxel y 9,0 y 5,6 mg/kg por inyección para el docetaxel.

15

El cabazitaxel con 9,0 mg/kg por inyección era muy activo ($\Delta T/\Delta T_e = 7\%$ el día 27, $p < 0,0001$) y el docetaxel con 14,5 mg/kg por inyección también era muy activo ($\Delta T/\Delta T_e = 1\%$ el día 27, $p < 0,0001$).

Con 3,5 mg/kg por inyección, el cabazitaxel todavía era activo ($\Delta T/\Delta T_e = 24\%$ el día 27, $p < 0,0001$), mientras que el docetaxel era inactivo ($\Delta T/\Delta T_e > 40\%$ el día 27, NS (no significativo estadísticamente)) (tabla 1).

20

El efecto del cabazitaxel era significativo en comparación con el testigo los días 19, 22, 25 y 27 con 14,5 mg/kg por inyección, desde el día 18 al día 27 con 9 mg/kg por inyección, los días 18, 19, 22, 25 y 27 con 5,6 mg/kg por inyección, los días 25 y 27 con 3,5 mg/kg por inyección.

25

Los p valores globales eran $p < 0,0001$, $p < 0,0001$, $p < 0,0001$ y $p = 0,0473$ respectivamente para cada dosis (tabla 2 y figura 2).

30

En este estudio, el docetaxel tenía un efecto significativo en comparación con el testigo los días 19, 22, 25 y 27 con 14,5 y 9 mg/kg por inyección, los días 25 y 27 con 5,6 mg/kg por inyección. Los p valores globales eran $p < 0,0001$, $p < 0,0001$ y $p = 0,0005$, respectivos para cada dosis (tabla 2 y figura 2).

Tabla 2 Actividad antitumoral del cabazitaxel y docetaxel frente a rabdomiosarcoma humano RH-30 que llevan ratones SCID: Comparación de cada agente frente al grupo testigo.

Cambios del volumen tumoral desde el valor inicial:							
Mediana (nMad) y análisis tipo Anova seguido de un análisis de contraste frente al testigo de los cambios de volumen tumoral desde el valor inicial							
Grupo	Día						
	Global	18	19	20	22	25	27
Testigo	-	327 (83) n=8	437 (149,7) n=8	403 (106,7) n=8	852,5 (418,8) n=8	757,5 (281,7) n=8	956,5 (588,6) n=8
	-	-	-	-	-	-	-
Cabazitaxel 14,5 mg/kg	-	217,5 (87,5) n=6	146 (138,6) n=6	359 (285,4) n=6	272 (180,1) n=6	86,5 (318) n=6	-13,5 (281) n=6
	p<0,0001	p=0,0996	p=0,0012	p=0,5335	p=0,0071	p<0,0001	p<0,0001
Cabazitaxel 9 mg/kg	-	138,5 (34,8) n=6	139,5 (48,2) n=6	215,5 (88,2) n=6	129,5 (45,2) n=6	78,5 (174,9) n=6	62,5 (102,3) n=6
	p<0,0001	p=0,0047	p<0,0001	p=0,0042	p<0,0001	p<0,0001	p<0,0001
Cabazitaxel 5,6 mg/kg	-	164 (30,4) n=6	203 (80,1) n=6	302,5 (220,2) n=6	192,5 (196,4) n=6	22 (147,5) n=6	0 (130,5) n=6
	p<0,0001	p=0,0076	p=0,0003	p=0,1708	p=0,0016	p<0,0001	p<0,0001
Cabazitaxel 3,5 mg/kg	-	307 (35,6) n=6	433,5 (232) n=6	601 (114,2) n=6	418 (258) n=6	280 (168,3) n=6	229 (78,6) n=6
	p=0,0473	p=0,8325	p=1,0000	p=1,0000	p=0,2529	p=0,0043	p<0,0001
Docetaxel 14,5 mg/kg	-	166,5 (87,5) n=6	195 (83) n=6	247 (126) n=6	172 (64,5) n=6	154,5 (54,9) n=6	13 (67,5) n=6
	p<0,0001	p=0,0828	p=0,0042	p=0,1178	p=0,0009	p<0,0001	p<0,0001
Docetaxel 9 mg/kg	-	202 (98,6) n=6	202 (71,9) n=6	325 (181,6) n=6	290,5 (139,4) n=6	115,5 (120,8) n=6	-50,5 (60) n=6
	p<0,0001	p=0,3352	p=0,0293	p=0,6188	p=0,027	p<0,0001	p<0,0001
Docetaxel 5,6 mg/kg	-	218 (84,5) n=6	289 (57,1) n=6	409,5 (109,7) n=6	405,5 (226,8) n=6	-30,5 (68,2) n=6	-73 (51,1) n=6
	p=0,0005	p=0,604	p=0,6497	p=1,0000	p=0,2529	p<0,0001	p<0,0001
Docetaxel 3,5 mg/kg	-	236,5 (125,3) n=6	477 (157,9) n=6	475 (198,7) n=6	495,5 (276,5) n=6	621,5 (318) n=6	736 (288,4) n=6
	p=0,0473	p=0,8325	p=1,0000	p=1,0000	p=0,2529	p=0,0043	p<0,0001

p-valor: obtenido con un análisis de contraste con ajuste de Bonferroni-Holm para la multiplicidad después de análisis tipo Anova de los cambios de volumen tumoral desde el valor inicial

Tabla 3 Actividad antitumoral del cabazitaxel y docetaxel frente a rabdomiosarcoma humano RH-30 que llevan ratones SCID: Comparación de los agentes con la misma dosis

Cambios del volumen tumoral desde el valor inicial: Mediana (nMad) y análisis tipo Anova seguido de un análisis de contraste de los cambios de volumen tumoral desde el valor inicial												
Día	Cabazitaxel 3,5 mg/kg	Docetaxel 3,5 mg/kg	P valor	Cabazitaxel 5,6 mg/kg	Docetaxel 5,6 mg/kg	P valor	Cabazitaxel 9 mg/kg	Docetaxel 9 mg/kg	P valor	Cabazitaxel 14,5 mg/kg	Docetaxel 14,5 mg/kg	P valor
18	307 (35,6) n=6	236,5 (125,3) n=6	0,4525	164 (30,4) n=6	218 (84,5) n=6	0,0294	138,5 (34,8) n=6	202 (98,6) n=6	0,0891	217,5 (87,5) n=6	166,5 (87,5) n=6	0,9728
19	433,5 (232) n=6	477 (157,9) n=6	0,5377	203 (80,1) n=6	289 (57,1) n=6	0,0086	139,5 (48,2) n=6	202 (71,9) n=6	0,0167	146 (138,6) n=6	195 (83) n=6	0,6549
20	601 (114,2) n=6	475 (198,7) n=6	0,5365	302,5 (220,2) n=6	409,5 (109,7) n=6	0,0993	215,5 (88,2) n=6	325 (181,6) n=6	0,0495	359 (285,4) n=6	247 (126) n=6	0,8251
22	418 (258) n=6	495,5 (276,5) n=6	0,5872	192,5 (196,4) n=6	405,5 (226,8) n=6	0,1388	129,5 (45,2) n=6	290,5 (139,4) n=6	0,0672	272 (180,1) n=6	172 (64,5) n=6	0,7155
25	280 (168,3) n=6	621,5 (318) n=6	0,1899	22 (147,5) n=6	-30,5 (68,2) n=6	0,9608	78,5 (174,9) n=6	115,5 (120,8) n=6	0,5782	86,5 (318) n=6	154,5 (54,9) n=6	0,4871
27	229 (78,6) n=6	736 (288,4) n=6	<0,0001	0 (130,5) n=6	-73 (51,1) n=6	0,4408	62,5 (102,3) n=6	-50,5 (60) n=6	0,8153	-13,5 (281) n=6	13 (67,5) n=6	0,7016
29	356,5 (362,5) n=6	905,5 (41,5) n=6	0,0022	106 (147,5) n=6	-47 (89,7) n=6	0,6123	62,5 (91,9) n=6	119,5 (164,6) n=6	0,1300	-107 (150,5) n=6	87 (100,8) n=6	0,0712
33				-85 (117,1) n=6	67 (262,4) n=6	0,0469	-129 (142,3) n=6	272 (326,9) n=6	0,0002	-180 (66) n=6	17 (111,2) n=6	<0,0001
35				-120 (98,6) n=6	129 (281,7) n=6	0,0030	-180 (94,9) n=6	253,5 (210,5) n=6	<0,0001	-194 (74,1) n=6	-80 (63,8) n=6	0,0034
39				-139 (113,4) n=6	454,5 (348,4) n=6	<0,0001	-189,5 (66,7) n=6	676 (499,6) n=6	<0,0001	-194 (74,1) n=6	-112 (57,8) n=6	0,0275
41				-157 (113,4) n=6	712 (361,8) n=6	<0,0001	-189,5 (66,7) n=6	904,5 (636) n=6	<0,0001	-194 (74,1) n=6	-96 (78,6) n=6	0,0264
43				-104,5 (114,2) n=6	1039,5 (526,3) n=6	<0,0001	-189,5 (66,7) n=6	909 (523,4) n=6	<0,0001	-194 (74,1) n=6	-72,5 (146) n=6	0,0191
46										-194 (74,1) n=6	18,5 (270,6) n=6	0,0048
50										-194 (74,1) n=6	485 (487,8) n=6	<0,0001

p-valor: obtenido con un análisis de contraste para comparar los compuestos con la misma dosis ensayada después de análisis tipo Anova de 2 factores de los cambios del volumen tumoral desde el valor inicial en los dos grupos correspondientes

Tras la comparación entre el tratamiento con cabazitaxel y docetaxel con dosis equivalentes, se observó una diferencia significativa en relación con la mejor actividad antitumoral para el cabazitaxel.

5

- Con 14,5 mg/kg por inyección se observó una diferencia significativa entre el docetaxel y cabazitaxel desde el día 33 al día 50.
- Con 9,0 mg/kg por inyección se observó una diferencia significativa los días 19, 20 y desde el día 33 al 43.
- Con 5,6 mg/kg por inyección se observó una diferencia significativa los días 18, 19 y desde el día 33 al 43.
- Con 3,5 mg/kg por inyección se observó una diferencia significativa los días 27 y 29 (tabla 3; $p < 0,05$).

10

15

Se observaron remisiones tumorales en 3 grupos de cabazitaxel de 14,5 mg/kg por inyección (6/6 RC), 9 mg/kg por inyección (6/6 RC), y 5,6 mg/kg por inyección (2/6 RC, 5/6 RP), y los SST (supervivientes sin tumor) el día 120 solo se obtuvieron después de tratamiento con cabazitaxel con 14,5 mg/kg por inyección (6/6), y con 9 mg/kg por inyección (5/6).

20

En comparación, 3/6 ratones presentaron RC y 5/6 RP con 14,5 mg/kg por inyección de docetaxel sin SST, logrando el docetaxel solo RP con 9 (2/6) y 5,6 mg/kg por inyección (4/6) (tabla 1 y figura 2).

25

En conclusión, el cabazitaxel es más activo que el docetaxel frente al tumor pediátrico humano, rhabdomyosarcoma RH-30.

El cabazitaxel logra 100% de RC con 2 niveles de dosis, que lleva a SST, observándose también remisiones tumorales con el tercer nivel de dosis.

En comparación, el docetaxel solo induce RC con la dosis más alta ensayada.

30

Ejemplo 2: ACTIVIDAD ANTITUMORAL DEL CABAZITAXEL Y DOCETAXEL FRENTE AL SARCOMA DE EWING HUMANO TC-71 EN RATONES HEMBRA SCID.

En este ejemplo la mejor actividad antitumoral del cabazitaxel comparado con docetaxel para la inhibición del crecimiento tumoral se demostró in vivo.

El modelo tumoral seleccionado era un sarcoma de Ewing humano TC-71, xenoinjertado en ratones SCID [Whang-Peng J, et al. *Cancer Genet Cytogenet.* 1986 Apr 1;21(3):185208].

Se pesaron el cabazitaxel y docetaxel para cada tratamiento y se disolvieron en etanol. Las soluciones de tratamiento se prepararon mezclando primero 1 volumen de solución madre en etanol y 1 volumen de polisorbato 80 y después añadiendo 18 volúmenes de glucosa al 5% en agua.

El cabazitaxel y docetaxel se administraron por vía intravenosa los días 12 y 16 después del implante tumoral.

Los resultados de estos experimentos se dan en las tablas 4, 5 y 6 y en las figuras 3 y 4.

El Td en días se calculó a partir de la gráfica del crecimiento logarítmico-lineal de los tumores del grupo testigo en crecimiento exponencial (intervalo de 100 a 1.000 mm³) y el número de remisiones tumorales observado después de terapia. El tiempo de duplicación tumoral era 2,5 días.

Se usaron los siguientes criterios de valoración:

- La toxicidad se declaró con dosificaciones que inducían $\geq 20\%$ de pérdida de peso corporal o $\geq 10\%$ de muertes por el fármaco;

- La inhibición relativa del crecimiento tumoral se determinó el día 21 después del implante tumoral cuando la mediana del tamaño tumoral en el grupo testigo era 1588,5 mm³;

- La eficacia antitumoral se determinó calculando el valor de $\Delta T/\Delta T_e$ en porcentaje, según la fórmula mencionada antes;

- Las remisiones tumorales (como se ha explicado antes);

- El análisis estadístico realizado (como se ha explicado antes).

Tabla 4 Evaluación de la eficacia del cabazitaxel y docetaxel en ratones hembra SCID que llevan el sarcoma de Ewing humano TC-71.

Agente	Vía/ Dosificación en ml/kg por inyección	Dosificación en mg/kg por inyección (dosis total)	Régimen en días	Muertes por fármaco	Cambio de peso corporal medio en % por ratón en el nadir (día del nadir)	$\Delta T/\Delta Te$ en % (día 21)	Remisiones		Supervivientes sin tumor el día 120	P valor (Día 21) ^a	Interpretación biológica
							Parcial	Completa			
CABAZITAXEL	IV (16)	14,5 (29)	12; 16	0/7	-9,0 (23)	<0	7/7	7/7	6/7	p<0,0001	Sumamente activo
		9,0 (18)		0/7	-7,0 (18)	<0	7/7	6/7	6/7	p<0,0001	Sumamente activo
		5,6 (11,2)		0/7	-7,0 (18)	<0	6/7	0/7	0/7	p<0,0001	Sumamente activo
		3,5 (7,0)		0/7	-2,3 (21)	27	0/7	0/7	0/7	p=0,0047	Activo
DOCETAXEL	IV (16)	14,5 (29)	12; 16	0/7	-12,4 (23)	<0	6/7	2/7	1/7	p<0,0001	Sumamente activo
		9,0 (18)		0/7	-10,8 (23)	<0	2/7	0/7	0/7	p<0,0001	Sumamente activo
		5,6 (11,2)		0/7	-13,7 (22)	31	0/7	0/7	0/7	p=0,0400	Activo
		3,5 (7,0)		0/7	-1,8 (13)	77	0/7	0/7	0/7	p=0,9778	Inactivo
Testigo	-	-	-	0/10	-0,8 (13)	-	0/10	0/10	0/10		

Tiempo de duplicación tumoral = 2,5 días. El tamaño del tumor al comienzo de la terapia era 126 – 294 mm³, con una mediana de la carga tumoral por grupo de 172 -198 mm³.

Peso medio de los ratones: Debido a la heterogeneidad del peso corporal (intervalo: docetaxel = 19,70 - 24,15 g; cabazitaxel = 19,25 – 25,07 g) las dosificaciones se ajustaron al peso corporal individual.

Abreviaturas usadas, $\Delta T/\Delta Te$ = relación de la mediana de los cambios del volumen tumoral desde el valor inicial entre grupos tratados y testigo.

^a) Análisis estadístico: p valor obtenido con un análisis de contraste frente al testigo con ajuste de Bonferroni-Holm para la multiplicidad después de análisis tipo Anova en los cambios de volumen tumoral desde el valor inicial.

La mediana de la carga tumoral al comienzo de la terapia era de 172 a 198 mm³.

El cabazitaxel y docetaxel se administraron como agentes individuales por inyección IV en la vena de la cola el día 12 y día 16 después de tumor con las siguientes dosis, 14,5, 9, 5,6 y 3,5 mg/kg por inyección (tabla 4).

El cabazitaxel y docetaxel eran bien tolerados con un máximo de ppc de 9% el día 23 para el cabazitaxel y ppc de 13,7% el día 22 para el docetaxel (tabla 4 y figura 3).

Tanto el cabazitaxel como docetaxel eran sumamente activos, $\Delta T/\Delta T_e < 0\%$ el día 21 ($p < 0,0001$) con 14,5, 9,0 y 5,6 mg/kg por inyección para el cabazitaxel y con 14,5 y 9,0 mg/kg por inyección para el docetaxel.

El cabazitaxel con 3,5 mg/kg por inyección se consideró activo ($\Delta T/\Delta T_e = 27\%$ el día 21, $p = 0,0047$), mientras que el docetaxel con 5,6 mg/kg por inyección se consideró activo ($\Delta T/\Delta T_e = 31\%$ el día 21, $p = 0,0400$), pero inactivo con 3,5 mg/kg por inyección, $\Delta T/\Delta T_e > 40\%$ el día 21, NS (tabla 4).

Tabla 5 Actividad antitumoral del cabazitaxel y docetaxel frente al sarcoma de Ewing humano TC-71 que llevan ratones SCID: Comparación de cada agente frente al grupo testigo.

Cambios del volumen tumoral desde el valor inicial:					
Mediana (nMad) y análisis tipo Anova seguido de un análisis de contraste frente al testigo de los cambios de volumen tumoral desde el valor inicial					
Grupo	Día				
	Global	14	16	19	21
Testigo	-	157 (86) n=10	399 (205,3) n=10	917,5 (396,6) n=10	1354,5 (583,4) n=10
	-	-	-	-	-
Cabazitaxel 14,5 mg/kg	-	36 (53,4) n=7	32 (47,4) n=7	-140 (44,5) n=7	-166 (32,6) n=7
	p<0,0001	p=0,0029	p<0,0001	p<0,0001	p<0,0001
Cabazitaxel 9 mg/kg	-	54 (43) n=7	52 (91,9) n=7	-105 (26,7) n=7	-166 (57,8) n=7
	p<0,0001	p=0,012	p<0,0001	p<0,0001	p<0,0001
Cabazitaxel 5,6 mg/kg	-	88 (29,7) n=7	150 (80,1) n=7	-18 (46) n=7	-81 (28,2) n=7
	p<0,0001	p=0,2155	p=0,0004	p<0,0001	p<0,0001
Cabazitaxel 3,5 mg/kg	-	78 (43) n=7	194 (32,6) n=7	355 (112,7) n=7	369 (93,4) n=7
	p=0,0229	p=0,1702	p=0,0676	p=0,2377	p=0,0047
Docetaxel 14,5 mg/kg	-	96 (86) n=7	154 (140,8) n=7	-72 (115,6) n=7	-130 (112,7) n=7
	p<0,0001	p=0,2155	p<0,0001	p<0,0001	p<0,0001
Docetaxel 9 mg/kg	-	108 (19,3) n=7	222 (29,7) n=7	139 (151,2) n=7	-36 (118,6) n=7
	p<0,0001	p=0,4719	p=0,0393	p<0,0001	p<0,0001
Docetaxel 5,6 mg/kg	-	116 (4,4) n=7	268 (17,8) n=7	371 (150,5) n=6	416 (146,8) n=6
	p=0,2527	p=0,6391	p=0,7707	p=0,3831	p=0,0400
Docetaxel 3,5 mg/kg	-	101 (26,7) n=7	320 (90,4) n=7	629 (200,2) n=7	1044 (243,1) n=7
	p=0,6891	p=0,6391	p=0,8453	p=0,864	p=0,9778

p-valor: obtenido con un análisis de contraste con ajuste de Bonferroni-Holm para la multiplicidad después de análisis tipo Anova de los cambios de volumen tumoral desde el valor inicial

5

El efecto del cabazitaxel era significativo en comparación con el testigo desde los días 14 a 21 con 14,5 y 9,0 mg/kg por inyección, para los días 16, 19 y 21 con 5,6 mg/kg por inyección, y el día 21 con 3,5 mg/kg por inyección (tabla 5 y figura 4).

En este estudio, el docetaxel tenía un efecto significativo comparado con el testigo los días 16, 19 y 21 con 14,5 y 9 mg/kg por inyección (p valores globales de p<0,0001; tabla 5 y figura 4).

10

También se observó un efecto significativo el día 21 para el docetaxel con 5,6 mg/kg por inyección (p=0,04). El docetaxel con 3,5 mg/kg por inyección no tenía

efecto significativo en los cambios de volumen tumoral comparado con el grupo testigo (tabla 5 y figura 4).

Tabla 6 Actividad antitumoral del cabazitaxel y docetaxel frente al sarcoma de Ewing humano TC-71 que llevan ratones SCID: Comparación de los agentes con la misma dosis.

Cambios del volumen tumoral desde el valor inicial: Mediana (nMad) y análisis tipo Anova seguido de un análisis de contraste de los cambios de volumen tumoral desde el valor inicial												
Día	Cabazitaxel 3,5 mg/kg	Docetaxel 3,5 mg/kg	P valor	Cabazitaxel 5,6 mg/kg	Docetaxel 5,6 mg/kg	P valor	Cabazitaxel 9 mg/kg	Docetaxel 9 mg/kg	P valor	Cabazitaxel 14,5 mg/kg	Docetaxel 14,5 mg/kg	P valor
14	78 (43) n=7	101 (26,7) n=7	0,1681	88 (29,7) n=7	116 (4,4) n=7	0,2209	54 (43) n=7	108 (19,3) n=7	0,0755	36 (53,4) n=7	96 (86) n=7	0,3339
16	194 (32,6) n=7	320 (90,4) n=7	<0,0001	150 (80,1) n=7	268 (17,8) n=7	0,0096	52 (91,9) n=7	222 (29,7) n=7	0,0006	32 (47,4) n=7	154 (140,8) n=7	0,0404
19	355 (112,7) n=7	629 (200,2) n=7	0,0031	-18 (46) n=7	371 (150,5) n=6	<0,0001	-105 (26,7) n=7	139 (151,2) n=7	<0,0001	-140 (44,5) n=7	-72 (115,6) n=7	0,1164
21	369 (93,4) n=7	1044 (243,1) n=7	<0,0001	-81 (28,2) n=7	416 (146,8) n=6	<0,0001	-166 (57,8) n=7	-36 (118,6) n=7	0,0019	-166 (32,6) n=7	-130 (112,7) n=7	0,2719
26				-162 (65,2) n=7	1022,5 (493) n=6	<0,0001	-196 (51,9) n=7	158 (173,5) n=7	<0,0001	-184 (43) n=7	-130 (80,1) n=7	0,1633
28							-196 (50,4) n=7	243 (244,6) n=7	<0,0001	-194 (47,4) n=7	-144 (56,3) n=7	0,0608
30							-196 (50,4) n=7	406 (252) n=7	<0,0001	-198 (53,4) n=7	-126 (80,1) n=7	0,0112
34							-196 (72,6) n=7	867 (209) n=5	<0,0001	-198 (53,4) n=7	-49 (260,9) n=7	0,0048
36										-180 (53,4) n=7	75 (330,6) n=7	0,0055
40										-180 (53,4) n=7	763 (775,4) n=7	0,0259
p-valor: obtenido por un análisis de contraste para comparar los compuestos con la misma dosis ensayada después de análisis tipo Anova de 2 factores de los cambios del volumen tumoral desde el valor inicial en los dos grupos correspondientes												

Tras la comparación entre el cabazitaxel y el docetaxel con dosis equivalentes, se observó una diferencia significativa en relación con la mejora de la actividad antitumoral para el cabazitaxel.

- Con 14,5 mg/kg por inyección, se observó una diferencia significativa entre el cabazitaxel y docetaxel el día 16, y desde el día 30 al día 40.
- Con 9,0 mg/kg por inyección, se observó una diferencia significativa desde el día 16 al 34.
- Con 5,6 mg/kg por inyección, se observó una diferencia significativa desde el día 16 al 26.
- Con 3,5 mg/kg por inyección, se observó una diferencia significativa desde el día 16 al 21 (tabla 6; $p < 0,05$).

Se observaron remisiones tumorales y SST con las 2 dosis más altas de cabazitaxel, 14,5 mg/kg por inyección (7/7 RC, 6/7 SST) y 9 mg/kg por inyección (6/7 RC, 7/7 RP, 6/7 SST), alcanzándose 6/7 RP con 5,6 mg/kg por inyección.

En comparación, solo se obtuvieron RC y SST con la dosis más alta de docetaxel, 14,5 mg/kg por inyección (2/7 RC, 6/7 RP, 1/7 SST), observándose 5/7 RP con 9 mg/kg por inyección (tabla 4 y figura 4).

En conclusión, el cabazitaxel también es más activo que el docetaxel frente a este segundo tumor pediátrico humano, sarcoma de Ewing TC-71.

El cabazitaxel logra 6/7 SST con 2 niveles de dosis, observándose también 6/7 RP con el tercer nivel de dosis. En comparación, el docetaxel solo induce RC con la dosis más alta ensayada.

Ejemplo 3: ACTIVIDAD ANTITUMORAL DEL CABAZITAXEL Y DOCETAXEL FRENTE AL SARCOMA DE EWING HUMANO SK-ES-1 EN RATONES HEMBRA SCID.

En este ejemplo, la mejor actividad antitumoral del cabazitaxel comparado con docetaxel para la inhibición del crecimiento tumoral se demostró in vivo.

El modelo de tumor seleccionado era un sarcoma de Ewing humano SK-ES-1, xenoinjertado en ratones SCID [Fogh J. New York: Plenum Press, 1975].

Se pesaron el cabazitaxel y docetaxel para cada tratamiento y se disolvieron en etanol. Las soluciones de tratamiento se prepararon mezclando primero 1 volumen de solución madre en etanol y 1 volumen de polisorbato 80 y después
5 añadiendo 18 volúmenes de glucosa al 5% en agua.

El cabazitaxel y docetaxel se administraron por vía intravenosa los días 15 y 19 después del implante tumoral.

Los resultados de estos experimentos se dan en las tablas 7, 8 y 9 y en las
10 figuras 5 y 6.

El Td en días se calculó a partir de la gráfica del crecimiento logarítmico-lineal de los tumores del grupo testigo en crecimiento exponencial (intervalo de 100 a 1.000 mm³) y el número de remisiones tumorales observado después de terapia.

15 El tiempo de duplicación tumoral era 6,1 días.

Se usaron los siguientes criterios de valoración:

- La toxicidad se declaró con dosificaciones que inducían $\geq 20\%$ de pérdida de peso corporal o $\geq 10\%$ de muertes por el fármaco;

20 - La inhibición relativa del crecimiento tumoral se determinó el día 22 después del implante tumoral cuando la mediana del tamaño tumoral en el grupo testigo era 456 mm³;

- La eficacia antitumoral se determinó calculando el valor de $\Delta T/\Delta T_e$ en porcentaje, según la fórmula mencionada antes;

25 - Las remisiones tumorales (como se ha explicado antes);

- El análisis estadístico realizado (como se ha explicado antes).

Tabla 7 Evaluación de la eficacia del cabazitaxel y docetaxel en ratones hembra SCID que llevan un modelo de sarcoma de Ewing humano SK-ES-1.

Agente	Vía/ Dosificación en ml/kg por inyección	Dosificación en mg/kg por inyección (dosis total)	Régimen en días	Muertes por fármaco	Cambio de peso corporal medio en % por ratón en el nadir (día del nadir)	$\Delta T/\Delta Te$ en % (día 22)	Remisiones		Supervivientes sin tumor el día 120	P valor (Día 22) ^a	Interpretación biológica
							Parcial	Completa			
CABAZITAXEL	IV (16)	14,5 (29)	15; 19	0/7	-7,1 (20)	<0	7/7	6/7	3/7	p<0,0001	Sumamente activo
		9,0 (18)		0/7	-6,3 (16)	<0	7/7	0/7	0/7	p<0,0001	Sumamente activo
		5,6 (11,2)		0/7	-4,2 (16)	<0	7/7	0/7	0/7	p<0,0001	Sumamente activo
		3,5 (7,0)		0/7	-4,4 (16)	22	0/7	0/7	0/7	p=0,0422	Activo
DOCETAXEL	IV (16)	14,5 (29)	15; 19	0/7	-10,5 (27)	<0	7/7	3/7	0/7	p<0,0001	Sumamente activo
		9,0 (18)		0/7	-6,6 (23)	<0	6/7	0/7	0/7	p<0,0001	Sumamente activo
		5,6 (11,2)		0/7	-5,4 (16)	<0	1/7	0/7	0/7	p=0,0001	Sumamente activo
		3,5 (7,0)		0/7	-2,1 (16)	72	0/7	0/7	0/7	p=0,0978	Inactivo
Testigo	-	-	-	0/10	-1,4 (16)	-	0/10	0/10	0/10		

Tiempo de duplicación tumoral = 6,1 días. El tamaño del tumor al comienzo de la terapia era 126-384 mm³, con una mediana de la carga tumoral por grupo de 221-245 mm³.
 Peso medio de los ratones: Debido a la heterogeneidad del peso corporal: DOCETAXEL= 19,09 - 26,69 g; CABAZITAXEL =19,13 - 25,19 g) las dosificaciones se ajustaron al peso corporal individual.

Abreviaturas usadas $\Delta T/\Delta Te$ = relación de la mediana de los cambios de volumen tumoral desde el valor inicial entre los grupos tratados y testigo.

a) Análisis estadístico: p valor obtenido con un análisis de contraste frente al testigo con ajuste de Bonferroni-Holm para la multiplicidad después de análisis tipo Anova de los cambios de volumen tumoral desde el valor inicial.

La mediana de la carga tumoral al comienzo de la terapia era de 221 a 245 mm³.

El cabazitaxel y docetaxel se administraron como agentes individuales por inyección IV en la vena de la cola el día 15 y día 19 después de tumor con las siguientes dosis, 14,5, 9,0, 5,6 y 3,5 mg/kg por inyección (tabla 7).

El cabazitaxel y docetaxel eran bien tolerados con un máximo de ppc de 7,1% el día 20 para el cabazitaxel y ppc de 10,5% el día 27 para el docetaxel (tabla 7 y figura 5).

Tanto el cabazitaxel como el docetaxel eran sumamente activos con 14,5, 9,0 y 5,6 mg/kg por inyección, $\Delta T/\Delta Te < 0\%$ el día 22 ($p < 0,0001$ para todas las dosis).

El cabazitaxel con 3,5 mg/kg por inyección se consideró activo ($\Delta T/\Delta Te = 22\%$ el día 22, $p = 0,0422$), mientras que el docetaxel con 3,5 mg/kg por inyección era inactivo, $\Delta T/\Delta Te > 40\%$ el día 22, NS (tabla 7).

Tabla 8 Actividad antitumoral del cabazitaxel y docetaxel frente a sarcoma de Ewing humano SK-ES-1 que llevan ratones SCID: Comparación de cada agente frente al grupo testigo.

Cambios del volumen tumoral desde el valor inicial: Mediana (nMad) y análisis tipo Anova seguido de un análisis de contraste frente al testigo de los cambios de volumen tumoral desde el valor inicial					
Grupo	Global	Día			
		19	22	25	28
Testigo	-	32 (81,5) n=10	188,5 (149) n=10	341,5 (123,1) n=10	648,5 (196,4) n=10
	-	-	-	-	-
Cabazitaxel 14,5 mg/kg	-	-108 (91,9) n=7	-203 (87,5) n=7	-221 (81,5) n=7	-221 (81,5) n=7
	p<0,0001	p=0,0053	p<0,0001	p<0,0001	p<0,0001
Cabazitaxel 9 mg/kg	-	25 (37,1) n=7	-137 (60,8) n=7	-227 (100,8) n=7	-227 (100,8) n=7
	p<0,0001	p=1,0000	p<0,0001	p<0,0001	p<0,0001
Cabazitaxel 5,6 mg/kg	-	-31 (87,5) n=7	-126 (86) n=7	-157 (81,5) n=7	-157 (81,5) n=7
	p<0,0001	p=0,7871	p<0,0001	p<0,0001	p<0,0001
Cabazitaxel 3,5 mg/kg	-	32 (207,6) n=7	41 (108,2) n=7	180 (100,8) n=7	499 (324,7) n=7
	p=0,6074	p=1,0000	p=0,0422	p=0,5810	p=0,9384
Docetaxel 14,5 mg/kg	-	-18 (77,1) n=7	-156 (56,3) n=7	-173 (69,7) n=7	-164 (56,3) n=7
	p<0,0001	p=0,5639	p<0,0001	p<0,0001	p<0,0001
Docetaxel 9 mg/kg	-	0 (37,1) n=7	-101 (62,3) n=7	-126 (32,6) n=7	-126 (46) n=7
	p<0,0001	p=1,0000	p<0,0001	p<0,0001	p<0,0001
Docetaxel 5,6 mg/kg	-	0 (106,7) n=7	-36 (60,8) n=7	168 (80,1) n=7	342 (89) n=7
	p=0,0194	p=1,0000	p=0,0001	p=0,0359	p=0,1047
Docetaxel 3,5 mg/kg	-	52 (89) n=7	136 (266,9) n=7	712 (29,7) n=7	900 (373,6) n=7
	p=0,7742	p=1,0000	p=0,0978	p=0,5810	p=0,9384

p-valor: obtenido con un análisis de contraste frente al testigo con ajuste de Bonferroni-Holm para la multiplicidad después de análisis tipo Anova de los cambios de volumen tumoral desde el valor inicial

El efecto del cabazitaxel era significativo en comparación con el testigo desde los días 19 a 28 con 14,5 mg/kg por inyección, los días 22 a 28 con 9,0 y 5,6 mg/kg por inyección. Los p valores globales eran $p < 0,0001$ para cada dosis.

5 También se vio un efecto significativo el día 22 solo para el cabazitaxel con 3,5 mg/kg por inyección ($p = 0,0422$) (tabla 8 y figura 6).

En este estudio, el docetaxel tenía un efecto significativo en comparación con el testigo los días 22 a 28 con 14,5 y 9 mg/kg por inyección y el día 22 y 25 con 5,6 mg/kg por inyección. Los p valores globales eran $p < 0,0001$, $p < 0,001$ y $p = 0,0194$ respectivos para cada dosis (tabla 8 y figura 6).

10

El docetaxel con 3,5 mg/kg por inyección no tenía efecto significativo en los cambios del volumen tumoral comparado con el grupo testigo.

Tabla 9 Actividad antitumoral del cabazitaxel y docetaxel frente a sarcoma de Ewing humano SK-ES-1 que llevan ratones SCID: Comparación de los agentes con la misma dosis.

Cambios del volumen tumoral desde el valor inicial: Mediana (nMad) y análisis tipo Anova seguido de un análisis de contraste de los cambios de volumen tumoral desde el valor inicial												
Día	Cabazitaxel 3,5 mg/kg	Docetaxel 3,5 mg/kg	P valor	Cabazitaxel 5,6 mg/kg	Docetaxel 5,6 mg/kg	P valor	Cabazitaxel 9 mg/kg	Docetaxel 9 mg/kg	P valor	Cabazitaxel 14,5 mg/kg	Docetaxel 14,5 mg/kg	P valor
19	32 (207,6) n=7	52 (89) n=7	0,7323	-31 (87,5) n=7	0 (106,7) n=7	0,3683	25 (37,1) n=7	0 (37,1) n=7	0,5214	-108 (91,9) n=7	-18 (77,1) n=7	0,4035
22	41 (108,2) n=7	136 (266,9) n=7	0,3594	-126 (86) n=7	-36 (60,8) n=7	0,0466	-137 (60,8) n=7	-101 (62,3) n=7	0,1647	-203 (87,5) n=7	-156 (56,3) n=7	0,2939
25	180 (100,8) n=7	712 (29,7) n=7	0,0057	-157 (81,5) n=7	168 (80,1) n=7	<0,0001	-227 (100,8) n=7	-126 (32,6) n=7	0,0031	-221 (81,5) n=7	-173 (69,7) n=7	0,6869
28	499 (324,7) n=7	900 (373,6) n=7	0,1065	-157 (81,5) n=7	342 (89) n=7	<0,0001	-227 (100,8) n=7	-126 (46) n=7	0,0005	-221 (81,5) n=7	-164 (56,3) n=7	0,6382
32				-128 (112,7) n=7	480 (204,6) n=7	<0,0001	-231 (78,6) n=7	-49 (100,8) n=7	<0,0001	-221 (87,5) n=7	-162 (60,8) n=7	0,25
35				-157 (112,7) n=7	2005 (1055,6) n=7	<0,0001	-231 (78,6) n=7	201 (256,5) n=7	<0,0001	-221 (87,5) n=7	-162 (60,8) n=7	0,257
39										-221 (108,2) n=7	290 (468,5) n=7	0,0002
41										-221 (140,8) n=7	274 (299,5) n=6	0,0011
43										-221 (140,8) n=7	427,5 (428,5) n=6	0,0002
45										-144 (222,4) n=7	574 (566,4) n=5	0,0014
p-valor: obtenido con un análisis de contraste para comparar los compuestos con la misma dosis ensayada después de análisis tipo Anova de 2 factores de los cambios del volumen tumoral desde el valor inicial en los dos grupos correspondientes												

Tras la comparación entre el cabazitaxel y docetaxel con dosis equivalentes, se observó una diferencia significativa en relación con la mejor actividad antitumoral para el cabazitaxel.

- Con 14,5 mg/kg por inyección, se observó una diferencia significativa entre el docetaxel y cabazitaxel desde el día 39 al día 45.
- Con 9,0 mg/kg por inyección, se observó una diferencia significativa desde el día 25 al 35.
- Con 5,6 mg/kg por inyección, se observó una diferencia significativa desde el día 22 al 35.
- Con 3,5 mg/kg por inyección, se observó una diferencia significativa solo el día 25 (tabla 9; $p < 0,05$).

Se observaron RC y SST solo con la dosis más alta de cabazitaxel, 14,5 mg/kg por inyección (6/7 RC, 7/7 RP, 3/7 SST), alcanzándose 100% de RP con 9 y 5,6 mg/kg por inyección.

En comparación solo 3/7 ratones presentaron RC con 14,5 mg/kg por inyección de docetaxel, con 7/7 RP y sin SST el día 120. Con 9 y 5,6 mg/kg por inyección, el docetaxel indujo 6/7 y 1/7 RP, respectivamente (tabla 7 y figura 6).

En conclusión, el cabazitaxel también es más activo que el docetaxel frente a este tercer tumor pediátrico humano, sarcoma de Ewing SK-ES-1.

El cabazitaxel logra 100% de RP con los 3 niveles de dosis, con 6/7 RC que llevan a 3/7 SST con las dosis más altas ensayadas. En comparación, el docetaxel indujo 3/7 RC con la dosis más alta ensayada y no SST.

Ejemplo 4: ACTIVIDAD ANTITUMORAL DEL CABAZITAXEL Y DOCETAXEL FRENTE A OSTEOSARCOMA HUMANO DM77 EN RATONES HEMBRA ATÍMICOS.

5

En este ejemplo, la mejor actividad antitumoral del cabazitaxel comparado con docetaxel para la inhibición del crecimiento tumoral se demostró in vivo.

10

El modelo tumoral seleccionado, DM77, era un xenoinjerto de tumor derivado de paciente de bajo número de pases derivado de un osteosarcoma tomado del pulmón de un paciente varón de 19 años de edad.

Los resultados de los experimentos se dan en las tablas 10, 11 y 12 y en la figura 7.

15

El tiempo de duplicación tumoral (en días; Td) era 6,6 días.

Se usaron los siguientes criterios de valoración:

20

- La toxicidad se declaró con dosificaciones que inducían $\geq 20\%$ de pérdida de peso corporal o $\geq 10\%$ de muertes por el fármaco;

- La eficacia antitumoral se determinó calculando el valor de $\Delta T/\Delta T_e$ en porcentaje el día 21 después de inicio del tratamiento, según la fórmula mencionada antes;

25

- Los cambios de volumen tumoral individuales desde el valor inicial se analizaron por un análisis de tipo ANOVA de dos factores no paramétrico (con los factores: grupo y días de repetición de 3 a 21) seguido de un análisis de contraste a posteriori, con ajuste de Bonferroni-Holm para la multiplicidad, comparando todos los grupos tratados con el grupo testigo el día 21. Además, se llevó a cabo un análisis tipo ANOVA de dos factores no paramétrico (con los factores: grupo tratado y días de repetición de 3 a 56) y seguido de un análisis de contraste, con ajuste de Bonferroni-Holm para la multiplicidad, para comparar cada día los efectos del docetaxel y cabazitaxel cuando se administran con la misma dosis o dosis de toxicidad equivalente.

30

35

- Al completarse el estudio, se calculó el retraso del crecimiento tumoral (T-Te) en días usando el valor de la mediana del tiempo hasta el criterio de valoración (MTCV) para cada grupo de tratamiento (T) frente al testigo (Te). Se escogió que el criterio de valoración del volumen para los cálculos de T-Te fuera 1400 mm^3 . Se aplicó una prueba del orden logarítmico de comparación múltiple con ajuste de

Bonferroni-Holm para la multiplicidad, en el TCV individual para comparar los grupos tratados con el grupo testigo.

- Las remisiones tumorales (como se ha explicado antes);

5

Resultados:

10

El cabazitaxel y docetaxel demuestran efectos antitumorales comparados con el testigo (figura 7 y tabla 11). El día 21, se describió un valor de $\Delta T/\Delta T_e$ de 14,1% o 18,5% para animales tratados con 5,8 mg/kg de cabazitaxel o docetaxel, respectivamente y se describió un valor de $\Delta T/\Delta T_e$ de 0% o 9,6% para animales tratados con 9,3 mg/kg de cabazitaxel o docetaxel, respectivamente. Los animales a los que se administraron 15 o 24,2 mg/kg tenían un valor de $\Delta T/\Delta T_e$ menor de 0% para ambos agentes de ensayo.

15

La comparación de los cambios del volumen tumoral demostró que el cabazitaxel con 9,3 mg/kg era más eficaz que el docetaxel desde el día 25 al día 56 (tabla 12). Se observan resultados similares cuando se compara el número de RP entre los grupos de tratamiento con 9,3 mg/kg (2/9 frente a 0/9 RP, respectivamente) (tabla 11).

20

Usando la pérdida de peso como un indicador bruto de la toxicidad, el docetaxel parece más tóxico que el cabazitaxel (tabla 10). El docetaxel con 24,2 mg/kg induce una pérdida de peso corporal excesiva de 17% el día 14. Con 15 mg/kg, el docetaxel induce 14% de pérdida de peso corporal el día 11, que es comparable al 15% de pérdida de peso corporal observada para el cabazitaxel con 24,2 mg/kg el día 14. Se llevó a cabo un análisis alternativo, ajustando el nivel más alto de toxicidad (tabla 12). Los cambios de volumen tumoral desde el valor inicial para el docetaxel con 5,8, 9,3, o 15 mg/kg se compararon a lo largo del tiempo con el cabazitaxel con 9,3, 15, o 24,2 mg/kg, respectivamente. El docetaxel era significativamente diferente del cabazitaxel: 5,8 mg/kg de docetaxel frente a 9,3 mg/kg de cabazitaxel (desde el día 18) y 9,3 mg/kg de docetaxel frente a 15 mg/kg de cabazitaxel (desde el día 11). La comparación de los cambios de volumen tumoral no mostró ninguna diferencia significativa en las dosificaciones más altas, terminándose el estudio antes del recrecimiento de los tumores.

25

30

Tabla 10 - Toxicidad del cabazitaxel y docetaxel en ratones atímicos que llevan osteosarcoma DM77

Tratamiento	Dosis (mg/kg)	Vía/Régimen	Cambio de peso en el nadir		Muertes por fármaco	
			%	Día	Total	Día (nº)
Testigo	--	i.v./ q4dx3	--	--	--	--
Cabazitaxel	5,8	i.v./ q4dx3	-5%	11	0	--
	9,3	i.v./ q4dx3	-8%	11	0	--
	15	i.v./ q4dx3	-9%	11	0	--
	24,2	i.v./ q4dx3	-15%	14	0	--
Docetaxel	5,8	i.v./ q4dx3	-6%	11	0	--
	9,3	i.v./ q4dx3	-7%	14	0	--
	15	i.v./ q4dx3	-14%	11	0	--
	24,2	i.v./ q4dx3	-17%	14	0	--

Tabla 11 - Actividad antitumoral del cabazitaxel y docetaxel en ratones atímicos que llevan osteosarcoma DM77

Tratamiento	Dosis (mg/kg)	Vía/Régimen	Datos de volumen tumoral (Día 21)			MTCV (días)	p valor**	T-Te (días)	n	nº RP/RC/SST
			Mediana (mm ³)	$\Delta T/\Delta Te$ %	p valor*					
Testigo	--	i.v./ q4dx3	1102,5			25	--	--	10	--
Cabazitaxel	5,8	i.v./ q4dx3	333	14,1	p=0,0006	49	p=0,0132	24	9	0/0/0
	9,3	i.v./ q4dx3	131	0	p<0,0001	>60	p<0,0001	>35	9	2/0/0
	15	i.v./ q4dx3	78	-9,3	p<0,0001	>60	p<0,0001	>35	9	6/0/0
	24,2	i.v./ q4dx3	101,5	-6,9	p<0,0001	>60	p<0,0001	>35	10	5/1/1
Docetaxel	5,8	i.v./ q4dx3	300	18,5	p=0,0056	53	p=0,0023	28	9	0/0/0
	9,3	i.v./ q4dx3	266	9,6	p<0,0001	>60	p=0,0014	>35	9	0/0/0
	15	i.v./ q4dx3	78	-5,9	p<0,0001	>60	p<0,0001	>35	9	3/0/0
	24,2	i.v./ q4dx3	71,5	-6,1	p<0,0001	>60	p<0,0001	>35	10	6/1/1

*: Análisis de contraste frente al testigo con ajuste de Bonferroni-Holm para la multiplicidad después de un análisis de tipo Anova de dos factores no paramétrico de los cambios de volumen tumoral desde el valor inicial

** : Prueba del orden logarítmico de comparaciones múltiples frente a testigo de tiempos individuales hasta un suceso

Tabla 12 - Comparación de los volúmenes tumorales de los grupos tratados con cabazitaxel y docetaxel con la misma dosis y con dosis de toxicidad equivalente en ratones atímicos que llevan osteosarcoma DM77

Mediana +/- nMAD (número de sujetos) y p valor*								
	Cabazitaxel 5,8 mg/kg	Cabazitaxel 9,3 mg/kg	Cabazitaxel 15 mg/kg	Cabazitaxel 24,2 mg/kg	Docetaxel 5,8 mg/kg	Docetaxel 9,3 mg/kg	Docetaxel 15 mg/kg	Docetaxel 24,2 mg/kg
DÍA 4	47 +/- 47 (n=9)	54 +/- 54 (n=9)	0 +/- 0 (n=9)	22 +/- 22 (n=10)	47 +/- 47 (n=9)	87 +/- 40 (n=9)	66 +/- 66 (n=9)	0 +/- 0 (n=10)
Comparación frente a	Docetaxel 5,8 mg/kg p=1.0000	Docetaxel 9,3 mg/kg p=1.0000	Docetaxel 15 mg/kg p=1.0000	Docetaxel 24,2 mg/kg p=1.0000	Cabazitaxel 9,3 mg/kg p=1.0000	Cabazitaxel 15 mg/kg p=1.0000	Cabazitaxel 24,2 mg/kg p=1.0000	
DÍA 7	121 +/- 80 (n=9)	73 +/- 73 (n=9)	0 +/- 25 (n=9)	0 +/- 9,5 (n=10)	73 +/- 23 (n=9)	87 +/- 42 (n=9)	73 +/- 73 (n=9)	0 +/- 0 (n=10)
Comparación frente a	Docetaxel 5,8 mg/kg p=1.0000	Docetaxel 9,3 mg/kg p=1.0000	Docetaxel 15 mg/kg p=1.0000	Docetaxel 24,2 mg/kg p=1.0000	Cabazitaxel 9,3 mg/kg p=1.0000	Cabazitaxel 15 mg/kg p=0,5271	Cabazitaxel 24,2 mg/kg p=1.0000	
DÍA 11	162 +/- 89 (n=9)	19 +/- 35 (n=9)	-53 +/- 19 (n=9)	-26,5 +/- 26,5 (n=10)	122 +/- 56 (n=9)	96 +/- 77 (n=9)	-41 +/- 41 (n=9)	-50 +/- 24 (n=10)
Comparación frente a	Docetaxel 5,8 mg/kg p=1.0000	Docetaxel 9,3 mg/kg p=1.0000	Docetaxel 15 mg/kg p=1.0000	Docetaxel 24,2 mg/kg p=1.0000	Cabazitaxel 9,3 mg/kg p=1.0000	Cabazitaxel 15 mg/kg p=0,0008	Cabazitaxel 24,2 mg/kg p=1.0000	
DÍA 14	162 +/- 97 (n=9)	19 +/- 35 (n=9)	-53 +/- 27 (n=9)	-29,5 +/- 29,5 (n=10)	129 +/- 63 (n=9)	96 +/- 69 (n=9)	-41 +/- 41 (n=9)	-55,5 +/- 20 (n=10)
Comparación frente a	Docetaxel 5,8 mg/kg p=1.0000	Docetaxel 9,3 mg/kg p=1.0000	Docetaxel 15 mg/kg p=1.0000	Docetaxel 24,2 mg/kg p=1.0000	Cabazitaxel 9,3 mg/kg p=1.0000	Cabazitaxel 15 mg/kg p<0,0001	Cabazitaxel 24,2 mg/kg p=1.0000	
DÍA 18	195 +/- 122 (n=9)	0 +/- 33 (n=9)	-73 +/- 20 (n=9)	-61,5 +/- 27 (n=10)	169 +/- 116 (n=9)	96 +/- 69 (n=9)	-53 +/- 17 (n=9)	-55,5 +/- 20 (n=10)
Comparación frente a	Docetaxel 5,8 mg/kg p=1.0000	Docetaxel 9,3 mg/kg p=0,1171	Docetaxel 15 mg/kg p=1.0000	Docetaxel 24,2 mg/kg p=1.0000	Cabazitaxel 9,3 mg/kg p=0,0302	Cabazitaxel 15 mg/kg p<0,0001	Cabazitaxel 24,2 mg/kg p=1.0000	
DÍA 21	129 +/- 129 (n=9)	0 +/- 34 (n=9)	-85 +/- 13 (n=9)	-63 +/- 25,5 (n=10)	169 +/- 103 (n=9)	88 +/- 74 (n=9)	-54 +/- 12 (n=9)	-55,5 +/- 10,5 (n=10)
Comparación frente a	Docetaxel 5,8 mg/kg p=1.0000	Docetaxel 9,3 mg/kg p=0,1509	Docetaxel 15 mg/kg p=1.0000	Docetaxel 24,2 mg/kg p=1.0000	Cabazitaxel 9,3 mg/kg p=0,0175	Cabazitaxel 15 mg/kg p<0,0001	Cabazitaxel 24,2 mg/kg p=1.0000	
DÍA 25	96 +/- 115 (n=9)	-19 +/- 26 (n=9)	-85 +/- 13 (n=9)	-69,5 +/- 24,5 (n=10)	217 +/- 151 (n=9)	124 +/- 93 (n=9)	-66 +/- 17 (n=9)	-55,5 +/- 10,5 (n=10)
Comparación frente a	Docetaxel 5,8 mg/kg p=1.0000	Docetaxel 9,3 mg/kg p=0,0028	Docetaxel 15 mg/kg p=1.0000	Docetaxel 24,2 mg/kg p=1.0000	Cabazitaxel 9,3 mg/kg p=0,0002	Cabazitaxel 15 mg/kg p<0,0001	Cabazitaxel 24,2 mg/kg p=1.0000	
DÍA 28	96 +/- 115 (n=9)	-45 +/- 26 (n=9)	-85 +/- 13 (n=9)	-60 +/- 28,5 (n=10)	290 +/- 198 (n=9)	124 +/- 171 (n=9)	-66 +/- 17 (n=9)	-53,5 +/- 13 (n=10)
Comparación frente a	Docetaxel 5,8 mg/kg p=1.0000	Docetaxel 9,3 mg/kg p=0,0002	Docetaxel 15 mg/kg p=1.0000	Docetaxel 24,2 mg/kg p=1.0000	Cabazitaxel 9,3 mg/kg p<0,0001	Cabazitaxel 15 mg/kg p<0,0001	Cabazitaxel 24,2 mg/kg p=1.0000	
DÍA 32	96 +/- 109 (n=9)	-45 +/- 26 (n=9)	-85 +/- 19 (n=9)	-60 +/- 28,5 (n=10)	332 +/- 266 (n=9)	154 +/- 201 (n=9)	-66 +/- 17 (n=9)	-53,5 +/- 33 (n=10)
Comparación frente a	Docetaxel 5,8 mg/kg p=1.0000	Docetaxel 9,3 mg/kg p<0,0001	Docetaxel 15 mg/kg p=1.0000	Docetaxel 24,2 mg/kg p=1.0000	Cabazitaxel 9,3 mg/kg p<0,0001	Cabazitaxel 15 mg/kg p<0,0001	Cabazitaxel 24,2 mg/kg p=1.0000	
DÍA 35	169 +/- 182 (n=9)	-66 +/- 7 (n=9)	-85 +/- 19 (n=9)	-60 +/- 35 (n=10)	342 +/- 250 (n=9)	169 +/- 235 (n=9)	-66 +/- 13 (n=9)	-57,5 +/- 45,5 (n=10)
Comparación frente a	Docetaxel 5,8 mg/kg p=1.0000	Docetaxel 9,3 mg/kg p<0,0001	Docetaxel 15 mg/kg p=1.0000	Docetaxel 24,2 mg/kg p=1.0000	Cabazitaxel 9,3 mg/kg p<0,0001	Cabazitaxel 15 mg/kg p<0,0001	Cabazitaxel 24,2 mg/kg p=1.0000	

Mediana +/- nMAD (número de sujetos) y p valor*								
	Cabazitaxel 5,8 mg/kg	Cabazitaxel 9,3 mg/kg	Cabazitaxel 15 mg/kg	Cabazitaxel 24,2 mg/kg	Docetaxel 5,8 mg/kg	Docetaxel 9,3 mg/kg	Docetaxel 15 mg/kg	Docetaxel 24,2 mg/kg
DÍA 39	239 +/- 172,5 (n=8)	-66 +/- 7 (n=9)	-85 +/- 38 (n=9)	-60 +/- 35 (n=10)	342 +/- 121 (n=9)	202 +/- 268 (n=9)	-66 +/- 13 (n=9)	-57,5 +/- 45,5 (n=10)
Comparación frente a	Docetaxel 5,8 mg/kg	Docetaxel 9,3 mg/kg	Docetaxel 15 mg/kg	Docetaxel 24,2 mg/kg	Cabazitaxel 9,3 mg/kg	Cabazitaxel 15 mg/kg	Cabazitaxel 24,2 mg/kg	
	p=1,0000	p<0,0001	p=1,0000	p=1,0000	p<0,0001	p<0,0001	p=1,0000	
DÍA 42	240 +/- 162 (n=6)	-66 +/- 7 (n=9)	-85 +/- 38 (n=9)	-71 +/- 46,5 (n=10)	401 +/- 169,5 (n=8)	309 +/- 375 (n=9)	-66 +/- 13 (n=9)	-57,5 +/- 45,5 (n=10)
Comparación frente a	Docetaxel 5,8 mg/kg	Docetaxel 9,3 mg/kg	Docetaxel 15 mg/kg	Docetaxel 24,2 mg/kg	Cabazitaxel 9,3 mg/kg	Cabazitaxel 15 mg/kg	Cabazitaxel 24,2 mg/kg	
	p=1,0000	p<0,0001	p=1,0000	p=0,9613	p<0,0001	p<0,0001	p=1,0000	
DÍA 46	364,5 +/- 226 (n=6)	-66 +/- 7 (n=9)	-85 +/- 38 (n=9)	-71 +/- 46,5 (n=10)	546 +/- 185,5 (n=8)	309 +/- 375 (n=9)	-58 +/- 11 (n=9)	-57,5 +/- 45,5 (n=10)
Comparación frente a	Docetaxel 5,8 mg/kg	Docetaxel 9,3 mg/kg	Docetaxel 15 mg/kg	Docetaxel 24,2 mg/kg	Cabazitaxel 9,3 mg/kg	Cabazitaxel 15 mg/kg	Cabazitaxel 24,2 mg/kg	
	p=1,0000	p<0,0001	p=1,0000	p=0,7558	p<0,0001	p<0,0001	p=1,0000	
DÍA 49	402 +/- 254 (n=6)	-66 +/- 7 (n=9)	-85 +/- 38 (n=9)	-71 +/- 43 (n=10)	512 +/- 142 (n=7)	424,5 +/- 394,5 (n=8)	-58 +/- 11 (n=9)	-48 +/- 45,5 (n=10)
Comparación frente a	Docetaxel 5,8 mg/kg	Docetaxel 9,3 mg/kg	Docetaxel 15 mg/kg	Docetaxel 24,2 mg/kg	Cabazitaxel 9,3 mg/kg	Cabazitaxel 15 mg/kg	Cabazitaxel 24,2 mg/kg	
	p=0,9989	p<0,0001	p=0,9989	p=0,4781	p<0,0001	p<0,0001	p=0,9989	
DÍA 53	706 +/- 516 (n=6)	-47 +/- 25 (n=9)	-85 +/- 38 (n=9)	-64,5 +/- 45,5 (n=10)	657,5 +/- 211,5 (n=6)	542 +/- 447,5 (n=8)	-58 +/- 11 (n=9)	-48 +/- 69,5 (n=10)
Comparación frente a	Docetaxel 5,8 mg/kg	Docetaxel 9,3 mg/kg	Docetaxel 15 mg/kg	Docetaxel 24,2 mg/kg	Cabazitaxel 9,3 mg/kg	Cabazitaxel 15 mg/kg	Cabazitaxel 24,2 mg/kg	
	p=0,7526	p<0,0001	p=0,7526	p=0,4742	p<0,0001	p<0,0001	p=0,7526	
DÍA 56	878 +/- 602,5 (n=6)	-47 +/- 26 (n=9)	-85 +/- 38 (n=9)	-64,5 +/- 46,5 (n=10)	875,5 +/- 358,5 (n=6)	493 +/- 238 (n=7)	-58 +/- 11 (n=9)	-48 +/- 69,5 (n=10)
Comparación frente a	Docetaxel 5,8 mg/kg	Docetaxel 9,3 mg/kg	Docetaxel 15 mg/kg	Docetaxel 24,2 mg/kg	Cabazitaxel 9,3 mg/kg	Cabazitaxel 15 mg/kg	Cabazitaxel 24,2 mg/kg	
	p=0,7397	p<0,0001	p=0,7397	p=0,6100	p<0,0001	p<0,0001	p=0,7397	

*: Análisis de contraste con ajuste de Bonferroni-Holm para la multiplicidad después de un análisis tipo ANOVA de dos factores de los cambios del volumen tumoral desde el valor inicial, para comparar cada día los grupos tratados con cabazitaxel o docetaxel con la misma dosis o dosis de toxicidad equivalente.

Conclusión: El cabazitaxel y docetaxel demostraron una fuerte actividad antitumoral dependiente de la dosis. En conjunto, las dosificaciones de 15 mg/kg y 9,3 mg/kg de cabazitaxel inducen mayor actividad antitumoral que el docetaxel con una dosis equivalente o una dosis de toxicidad ajustada. En conjunto, el cabazitaxel es más eficaz que el docetaxel en ambas dosis medias, basado en una dosis equivalente.

**Ejemplo 5: ACTIVIDAD ANTITUMORAL DEL CABAZITAXEL Y
DOCETAXEL FRENTE AL OSTEOSARCOMA HUMANO DM113 EN RATONES
HEMBRA ATÍMICOS.**

En este segundo ejemplo, la mejor actividad antitumoral del cabazitaxel comparado con docetaxel para la inhibición del crecimiento tumoral se demostró in vivo.

El modelo de tumor seleccionado, DM113, era un xenoinjerto de tumor derivado de paciente de bajo número de pases, derivado de un osteosarcoma tomado del pulmón de una paciente femenina de 3 años de edad.

Los resultados de los experimentos se dan a continuación en las tablas 13, 14 y 15 y en la figura 8.

El tiempo de duplicación tumoral (en días; Td) era 7,9 días.

Se usaron los siguientes criterios de valoración:

- La toxicidad se declaró con dosificaciones que inducían $\geq 20\%$ de pérdida de peso corporal o $\geq 10\%$ de muertes por el fármaco;

- La eficacia antitumoral se determinó calculando el valor de $\Delta T/\Delta T_e$ en porcentaje el día 28 después de inicio del tratamiento, según la fórmula mencionada antes;

- Los cambios de volumen tumoral individuales desde el valor inicial se analizaron por un análisis de tipo ANOVA de dos factores no paramétrico (con los factores: grupo y días de repetición de 3 a 28) seguido de un análisis de contraste a posteriori, con ajuste de Bonferroni-Holm para la multiplicidad, comparando todos los grupos tratados con el grupo testigo el día 28. Además, se llevó a cabo un análisis tipo ANOVA de dos factores no paramétrico (con los factores: grupo tratado y días de repetición de 3 a 46) y seguido de un análisis de contraste, con ajuste de Bonferroni-Holm para la multiplicidad, para comparar cada día los efectos del docetaxel y cabazitaxel cuando se administran con la misma dosis.

- Al completarse el estudio, se calculó el retraso del crecimiento tumoral (T-Te) en días usando el valor de la mediana del tiempo hasta el criterio de valoración (MTCV) para cada grupo de tratamiento (T) frente al testigo (Te). Se escogió que el criterio de valoración del volumen para los cálculos de T-Te fuera 1600 mm^3 . Se aplicó una prueba del orden logarítmico de comparación múltiple con ajuste de

Bonferroni-Holm para la multiplicidad, en el TCV individual para comparar los grupos tratados con el grupo testigo.

- Las remisiones tumorales (como se ha explicado antes);

5

Resultados:

El tratamiento con cabazitaxel y docetaxel tenía impacto poco importante para el estado de salud de los animales, aunque se observaron pérdidas de peso para las dosis más altas de 24,2 (11% frente a 13 %, respectivamente) y 15 mg/kg (9% y 8 %, respectivamente) (tabla 13).

10

Tanto el cabazitaxel como el docetaxel demostraron efectos antitumorales comparado con el testigo, por los cambios del volumen tumoral desde el valor inicial o el análisis de T-Te ($p < 0,05$ para ambos criterios de valoración), excepto con el nivel de dosis de 5,8 mg/kg del docetaxel ($\Delta T/\Delta Te = 42,9\%$, $p = 0,3938$; T-Te = 9 días, $p = 0,1771$) (figura 8 y tabla 14).

15

Como se muestra en la tabla 15, la comparación de los cambios de volumen tumoral desde el valor inicial con niveles de dosis equivalentes, demostraron actividad significativamente mayor para el cabazitaxel comparado con el docetaxel con 9,3 mg/kg (los días 14 a 38), 15 mg/kg (los días 11 a 46), y 24,2 mg/kg (los días 11, 24 y 31 a 46).

20

Además, como se indica en la tabla 14, cuando se compara el número de RP entre los grupos de tratamiento, se ha observado una actividad mayor del cabazitaxel comparado con el docetaxel con 15 mg/kg (4/10 RP frente a 0/10 RP, respectivamente) y con 24,2 mg/kg (5/10 RP frente a 1/10 RP, respectivamente).

Tabla 13 - Toxicidad del cabazitaxel y docetaxel en ratones atímicos que llevan osteosarcoma DM113

Tratamiento	Dosis (mg/kg)	Vía/Régimen	Peso en nadir		Muertes por fármaco	
			%	Día	Total	Día (nº)
Testigo	--	i.v./ q4dx3	-1%	3	--	--
Cabazitaxel	5,8	i.v./ q4dx3	--	--	0	--
	9,3	i.v./ q4dx3	-3%	3	0	--
	15	i.v./ q4dx3	-9%	14	0	--
	24,2	i.v./ q4dx3	-11%	11	0	--
Docetaxel	5,8	i.v./ q4dx3	-2%	3	0	--
	9,3	i.v./ q4dx3	-3%	17	0*	--
	15	i.v./ q4dx3	-8%	17	0	--
	24,2	i.v./ q4dx3	-13%	17	0	--

*un animal murió el día 35 sin causa conocida de muerte después de necropsia

Tabla 14 - Actividad antitumoral del cabazitaxel y docetaxel en ratones atímicos que llevan osteosarcoma DM113

Tratamiento	Dosis (mg/kg)	Vía/ Régimen	Datos de volumen tumoral (Día 28)			MTCV (días)	p valor**	T-Te (días)	n	nº RP/RC/SST
			Mediana (mm ³)	$\Delta T/\Delta Te$ %	p valor*					
Testigo	--	i.v./ q4dx3	1258			31	--	--	10	--
Cabazitaxel	5,8	i.v./ q4dx3	512,5	29,4	p=0,0442	47	p=0,0206	16	10	0/0/0
	9,3	i.v./ q4dx3	204	1,8	p<0,0001	>59	p=0,0003	>28	10	0/0/0
	15	i.v./ q4dx3	131	-4,4	p<0,0001	>59	p<0,0001	>28	10	4/0/0
	24,2	i.v./ q4dx3	112	-3,6	p<0,0001	>59	p<0,0001	>28	10	5/0/0
Docetaxel	5,8	i.v./ q4dx3	598	42,9	p=0,3938	41	p=0,1771	9	10	0/0/0
	9,3	i.v./ q4dx3	442	27,4	p=0,0235	49	p=0,0206	17	9	1/0/0
	15	i.v./ q4dx3	178	3,2	p<0,0001	>59	p<0,0001	>28	10	0/0/0
	24,2	i.v./ q4dx3	131	0	p<0,0001	>59	p<0,0001	>28	10	1/0/0

*: Análisis de contraste frente al testigo con ajuste de Bonferroni-Holm para la multiplicidad después de un análisis de tipo Anova de dos factores no paramétrico de los cambios de volumen tumoral desde el valor inicial

*: Prueba del orden logarítmico de comparaciones múltiples frente a testigo de tiempos individuales hasta un suceso

Tabla 15 - Comparación de los volúmenes tumorales de los grupos tratados con cabazitaxel y docetaxel con las mismas dosis de toxicidad equivalente en ratones atímicos que llevan osteosarcoma DM113

5

Mediana +/- nMAD (número de sujetos) y p valor*								
	Cabazitaxel 5,8 mg/kg	Docetaxel 5,8 mg/kg	Cabazitaxel 9,3 mg/kg	Docetaxel 9,3 mg/kg	Cabazitaxel 15 mg/kg	Docetaxel 15 mg/kg	Cabazitaxel 24,2 mg/kg	Docetaxel 24,2 mg/kg
DÍA 3	58 +/- 21,5 (n=10)	22,5 +/- 22,5 (n=10)	29,5 +/- 27 (n=10)	56,5 +/- 26,5 (n=10)	13 +/- 13 (n=10)	26 +/- 26 (n=10)	9,5 +/- 9,5 (n=10)	29,5 +/- 13,5 (n=10)
comparación	p=1,0000		p=1,0000		p=1,0000		p=1,0000	
DÍA 8	63,5 +/- 37 (n=10)	95 +/- 22,5 (n=10)	29,5 +/- 29,5 (n=10)	85,5 +/- 27 (n=10)	0 +/- 0 (n=10)	26 +/- 26 (n=10)	0 +/- 26,5 (n=10)	22,5 +/- 22,5 (n=10)
comparación	p=0,5005		p=0,3795		p=0,5005		p=0,1597	
DÍA 11	63,5 +/- 21,5 (n=10)	117,5 +/- 45 (n=10)	29,5 +/- 29,5 (n=10)	73 +/- 42,5 (n=10)	-23,5 +/- 23,5 (n=10)	13 +/- 16,5 (n=10)	-40,5 +/- 34 (n=10)	0 +/- 22 (n=10)
comparación	p=0,3121		p=0,3121		p=0,0056		p=0,0240	
DÍA 14	95 +/- 41,5 (n=10)	189 +/- 60,5 (n=10)	9 +/- 9 (n=10)	85,5 +/- 34,5 (n=10)	-40,5 +/- 30 (n=10)	13 +/- 16,5 (n=10)	-43,5 +/- 28,5 (n=10)	-9,5 +/- 35 (n=10)
comparación	p=0,1492		p=0,0253		p=0,0011		p=0,1105	
DÍA 17	95 +/- 59 (n=10)	242,5 +/- 110 (n=10)	0 +/- 0 (n=10)	117,5 +/- 51,5 (n=10)	-40,5 +/- 30 (n=10)	13 +/- 16,5 (n=10)	-40,5 +/- 24,5 (n=10)	-9,5 +/- 26 (n=10)
comparación	p=0,1026		p=0,0057		p=0,0011		p=0,1026	
DÍA 21	158,5 +/- 39,5 (n=10)	278,5 +/- 142 (n=10)	0 +/- 9 (n=10)	140,5 +/- 52 (n=10)	-40,5 +/- 30 (n=10)	0 +/- 19 (n=10)	-40,5 +/- 24,5 (n=10)	-9,5 +/- 26 (n=10)
comparación	p=0,1026		p=0,0005		p=0,0129		p=0,1026	
DÍA 24	234 +/- 83,5 (n=10)	435 +/- 159 (n=10)	0 +/- 31 (n=10)	239 +/- 94,5 (n=10)	-50 +/- 36,5 (n=10)	22,5 +/- 23,5 (n=10)	-40,5 +/- 40,5 (n=10)	0 +/- 0 (n=10)
comparación	p=0,1050		p=0,0001		p=0,0018		p=0,0282	
DÍA 28	334,5 +/- 96 (n=10)	487 +/- 231,5 (n=10)	20 +/- 39,5 (n=10)	311 +/- 75,5 (n=10)	-50 +/- 36,5 (n=10)	36,5 +/- 35,5 (n=10)	-40,5 +/- 40,5 (n=10)	0 +/- 9,5 (n=10)
comparación	p=0,1591		p=0,0002		p=0,0008		p=0,0704	
DÍA 31	459,5 +/- 123 (n=10)	598 +/- 204 (n=9)	69 +/- 69 (n=10)	390 +/- 90,5 (n=10)	-53 +/- 36,5 (n=10)	42,5 +/- 29,5 (n=10)	-40,5 +/- 34 (n=10)	0 +/- 9,5 (n=10)
comparación	p=0,2301		p=0,0011		p=0,0004		p=0,0332	
DÍA 35	579,5 +/- 228 (n=10)	813 +/- 367 (n=9)	87,5 +/- 70,5 (n=10)	545 +/- 52 (n=9)	-59,5 +/- 29 (n=10)	61 +/- 61 (n=10)	-51 +/- 41,5 (n=10)	0 +/- 9,5 (n=10)
comparación	p=0,2378		p=0,0132		p<0,0001		p=0,0118	
DÍA 38	834,5 +/- 245 (n=10)	960 +/- 388 (n=8)	182 +/- 155,5 (n=10)	677 +/- 118 (n=9)	-59,5 +/- 39,5 (n=10)	61 +/- 81 (n=10)	-51 +/- 41,5 (n=10)	0 +/- 9,5 (n=10)
comparación	p=0,3251		p=0,0401		p<0,0001		p=0,0089	
DÍA 42	1097 +/- 248 (n=10)	1032 +/- 326 (n=7)	311 +/- 248 (n=10)	827,5 +/- 293,5 (n=8)	-59,5 +/- 39,5 (n=10)	107 +/- 90 (n=10)	-51 +/- 41,5 (n=10)	0 +/- 9,5 (n=10)
comparación	p=0,4213		p=0,2684		p<0,0001		p=0,0057	
DÍA 46	1548,5 +/- 438,5 (n=10)	1340 +/- 384 (n=6)	576 +/- 317,5 (n=10)	1187 +/- 347,5 (n=8)	-59,5 +/- 42,5 (n=10)	155 +/- 153 (n=10)	-51 +/- 41,5 (n=10)	50,5 +/- 47,5 (n=10)
comparación	p=0,6530		p=0,6530		p<0,0001		p<0,0001	

*: Análisis de contraste con ajuste de Bonferroni-Holm para la multiplicidad después de un análisis tipo ANOVA de dos factores de los cambios del volumen tumoral desde el valor inicial, para comparar cada día los grupos tratados con cabazitaxel o docetaxel con la misma dosis o dosis de toxicidad equivalente.

Conclusión: Estos resultados demuestran que tanto el cabazitaxel como el docetaxel demuestran una fuerte actividad antitumoral en este modelo. Además, el cabazitaxel demuestra eficacia mayor que el docetaxel con los niveles de dosis de 9,3, 15 y 24,2 mg/kg.

Ejemplo 6: ACTIVIDAD ANTITUMORAL DEL CABAZITAXEL Y DOCETAXEL FRENTE AL SARCOMA DE EWING HUMANO DM101 EN RATONES HEMBRA ATÍMICOS.

En este tercer ejemplo, la mejor actividad antitumoral del cabazitaxel comparado con docetaxel para la inhibición del crecimiento tumoral se demostró in vivo.

El modelo tumoral seleccionado, DM101, era un xenoinjerto de tumor derivado de paciente de bajo número de pases derivado de un sarcoma de Ewing tomado del hueso de un paciente varón de 17 años de edad.

Los resultados de los experimentos se dan a continuación en las tablas 16, 17 y 18 y en la figura 9.

El tiempo de duplicación tumoral (en días; Td) era 4 días.

Se usaron los siguientes criterios de valoración:

- La toxicidad se declaró con dosificaciones que inducían $\geq 20\%$ de pérdida de peso corporal o $\geq 10\%$ de muertes por el fármaco;

- La eficacia antitumoral se determinó calculando el valor de $\Delta T/\Delta T_e$ en porcentaje el día 11 después de inicio del tratamiento, según la fórmula mencionada antes;

- Los cambios de volumen tumoral individuales desde el valor inicial se analizaron por un análisis de tipo ANOVA de dos factores no paramétrico (con los factores: grupo y días de repetición de 4 a 14) seguido de un análisis de contraste a posteriori, con ajuste de Bonferroni-Holm para la multiplicidad, comparando todos los grupos tratados con el grupo testigo el día 11. Además, se llevó a cabo un análisis tipo ANOVA de dos factores no paramétrico (con los factores: grupo tratado y días de repetición desde 4 a 32) y seguido de un análisis de contraste, con ajuste de Bonferroni-Holm para la multiplicidad, para comparar cada día los efectos del docetaxel y cabazitaxel cuando se administran con la misma dosis o dosis de toxicidad equivalente.

- Al completarse el estudio, se calculó el retraso del crecimiento tumoral (T-Te) en días usando el valor de la mediana del tiempo hasta el criterio de valoración (MTCV) para cada grupo T frente a Te. Se escogió que el criterio de valoración del volumen para los cálculos de T-Te fuera 2000 mm³. Se aplicó una prueba del orden logarítmico de comparación múltiple con ajuste de Bonferroni-Holm para la multiplicidad, en el TCV individual para comparar los grupos tratados con el grupo testigo.

- Las remisiones tumorales (como se ha explicado antes);

Resultados:

Tanto el cabazitaxel como el docetaxel efectos antitumorales significativos comparado con el testigo por el valor $\Delta T/\Delta Te$ el día 11 (figura 6 y tabla 17).

Usando la pérdida de peso como un indicador bruto de toxicidad (tabla 16), el docetaxel es más tóxico que el cabazitaxel con 24,2 mg/kg (17% frente a 5 % de pérdida de peso corporal).

Con niveles de dosis equivalentes, la comparación de los cambios de volumen tumoral desde el valor inicial, no muestra diferencia significativa entre los grupos tratados con cabazitaxel o docetaxel con dosis de 5,8 y 9,3 mg/kg. Sin embargo, como se muestra en la tabla 18, empezando el día 7, los grupos tratados con cabazitaxel con las dosis de 15 o 24,2 mg/kg eran significativamente diferentes de los grupos tratados con docetaxel con la misma dosis (15 o 24,2 mg/kg, respectivamente) o con la dosis tóxica equivalente (9,3 o 15 mg/kg, respectivamente).

Además, en los animales tratados con 15 o 24,2 mg/kg de cabazitaxel se indujeron más RC y SST comparado con el docetaxel (9/9 RC y 7/9 SST para el cabazitaxel frente a 4/9 RC y 1/9 SST para el docetaxel con 15 mg/kg; 9/9 RC y 8/9 SST para el cabazitaxel frente a 3/9 RC y 2/9 SST para el docetaxel con 24,2 mg/kg).

Tabla 16 - Toxicidad del cabazitaxel y docetaxel en ratones atímicos que llevan sarcoma de Ewing DM101

Tratamiento	Dosis (mg/kg)	Vía/Régimen	Peso en nadir		Muertes por fármaco	
			%	Día	Total	Día (nº)
Testigo	--	i.v./ q4dx3	--	--	--	--
Cabazitaxel	5,8	i.v./ q4dx3	--	--	0	--
	9,3	i.v./ q4dx3	-2%	7	0	--
	15	i.v./ q4dx3	-3%	7	0	--
	24,2	i.v./ q4dx3	-5%	11	0	--
Docetaxel	5,8	i.v./ q4dx3	-1%	4	0	--
	9,3	i.v./ q4dx3	-4%	7	0	--
	15	i.v./ q4dx3	-6%	14	0	--
	24,2	i.v./ q4dx3	-17%	14	0	--

Tabla 17 - Actividad antitumoral del cabazitaxel y docetaxel en ratones atímicos que llevan sarcoma de Ewing DM101

Tratamiento	Dosis (mg/kg)	Vía/ Régimen	Datos de volumen tumoral (Día 11)			MTCV (días)	p valor**	T-Te (días)	n	nº RP/RC/SST
			Mediana (mm ³)	$\Delta T/\Delta Te$ %	p valor*					
Testigo	--	i.v./ q4dx3	940			16,9	--	--	10	--
Cabazitaxel	5,8	i.v./ q4dx3	204	8,9	p=0,0044	34,8	p=0,0576	17,9	9	0/0/0
	9,3	i.v./ q4dx3	255	9,4	p=0,0004	23,9	p=0,1185	7	9	1/1/1
	15	i.v./ q4dx3	0	-16	p<0,0001	>61	p=0,0002	>44,1	9	9/9/7
	24,2	i.v./ q4dx3	0	-18,3	p<0,0001	>61	p<0,0001	>44,1	9	9/9/8
Docetaxel	5,8	i.v./ q4dx3	366	24,7	p=0,0397	35	p=0,1185	18,1	9	0/0/0
	9,3	i.v./ q4dx3	505	36,8	p=0,0004	30,5	p=0,0576	13,6	9	4/4/1
	15	i.v./ q4dx3	204	8,9	p=0,0002	50,9	p=0,0562	34	9	4/4/1
	24,2	i.v./ q4dx3	300	14,9	p=0,0001	32,3	p=0,0576	15,4	9	4/3/2

*: Análisis de contraste frente al testigo con ajuste de Bonferroni-Holm para la multiplicidad después de un análisis tipo Anova de dos factores no paramétrico de los cambios de volumen tumoral desde el valor inicial

** : Prueba del orden logarítmico de comparaciones múltiples frente a testigo de tiempos individuales hasta un suceso

Tabla 18 - Comparación de los volúmenes tumorales de cabazitaxel y docetaxel con las mismas dosis de toxicidad equivalente en ratones atímicos que llevan sarcoma de Ewing DM101

5

Mediana +/- nMAD (número de sujetos) y p valor*								
	Cabazitaxel 5,8 mg/kg	Cabazitaxel 9,3 mg/kg	Cabazitaxel 15 mg/kg	Cabazitaxel 24,2 mg/kg	Docetaxel 5,8 mg/kg	Docetaxel 9,3 mg/kg	Docetaxel 15 mg/kg	Docetaxel 24,2 mg/kg
DÍA 4	0 +/- 0 (n=9)	0 +/- 33 (n=9)	0 +/- 0 (n=9)	-19 +/- 19 (n=9)	51 +/- 38 (n=9)	25 +/- 25 (n=9)	26 +/- 25 (n=9)	26 +/- 40 (n=9)
Comparación frente a	Docetaxel 5,8 mg/kg	Docetaxel 9,3 mg/kg	Docetaxel 15 mg/kg	Docetaxel 24,2 mg/kg	Cabazitaxel 9,3 mg/kg	Cabazitaxel 15 mg/kg	Cabazitaxel 24,2 mg/kg	
	p=1,0000	p=1,0000	p=1,0000	p=1,0000	p=1,0000	p=1,0000	p=1,0000	
DÍA 7	34 +/- 34 (n=9)	13 +/- 41 (n=9)	-113 +/- 32 (n=9)	-150 +/- 52 (n=9)	98 +/- 79 (n=9)	96 +/- 172 (n=9)	73 +/- 109 (n=9)	122 +/- 184 (n=9)
Comparación frente a	Docetaxel 5,8 mg/kg	Docetaxel 9,3 mg/kg	Docetaxel 15 mg/kg	Docetaxel 24,2 mg/kg	Cabazitaxel 9,3 mg/kg	Cabazitaxel 15 mg/kg	Cabazitaxel 24,2 mg/kg	
	p=1,0000	p=1,0000	p=0,0159	p=0,0042	p=0,6555	p=0,0174	p=0,0043	
DÍA 11	73 +/- 73 (n=9)	77 +/- 118 (n=9)	-131 +/- 47 (n=9)	-150 +/- 38 (n=9)	202 +/- 183 (n=9)	301 +/- 223 (n=9)	73 +/- 186 (n=9)	122 +/- 184 (n=9)
Comparación frente a	Docetaxel 5,8 mg/kg	Docetaxel 9,3 mg/kg	Docetaxel 15 mg/kg	Docetaxel 24,2 mg/kg	Cabazitaxel 9,3 mg/kg	Cabazitaxel 15 mg/kg	Cabazitaxel 24,2 mg/kg	
	p=1,0000	p=1,0000	p=0,0019	p=0,0019	p=0,5726	p=0,0015	p=0,0019	
DÍA 14	155 +/- 136 (n=9)	188 +/- 241 (n=9)	-131 +/- 47 (n=9)	-150 +/- 38 (n=9)	446 +/- 393 (n=9)	472 +/- 550 (n=9)	73 +/- 251 (n=9)	122 +/- 215 (n=9)
Comparación frente a	Docetaxel 5,8 mg/kg	Docetaxel 9,3 mg/kg	Docetaxel 15 mg/kg	Docetaxel 24,2 mg/kg	Cabazitaxel 9,3 mg/kg	Cabazitaxel 15 mg/kg	Cabazitaxel 24,2 mg/kg	
	p=1,0000	p=1,0000	p=0,0008	p=0,0012	p=0,4725	p=0,0003	p=0,0008	
DÍA 17	306 +/- 152 (n=9)	498 +/- 485 (n=9)	-131 +/- 47 (n=9)	-150 +/- 38 (n=9)	640 +/- 621 (n=9)	750 +/- 828 (n=9)	169 +/- 347 (n=9)	122 +/- 234 (n=9)
Comparación frente a	Docetaxel 5,8 mg/kg	Docetaxel 9,3 mg/kg	Docetaxel 15 mg/kg	Docetaxel 24,2 mg/kg	Cabazitaxel 9,3 mg/kg	Cabazitaxel 15 mg/kg	Cabazitaxel 24,2 mg/kg	
	p=1,0000	p=1,0000	p=0,0002	p=0,0003	p=0,6650	p<0,0001	p=0,0002	
DÍA 20	489 +/- 199 (n=9)	766 +/- 713 (n=9)	-131 +/- 47 (n=9)	-150 +/- 38 (n=9)	813 +/- 756 (n=9)	813 +/- 891 (n=9)	290 +/- 468 (n=9)	394 +/- 407 (n=9)
Comparación frente a	Docetaxel 5,8 mg/kg	Docetaxel 9,3 mg/kg	Docetaxel 15 mg/kg	Docetaxel 24,2 mg/kg	Cabazitaxel 9,3 mg/kg	Cabazitaxel 15 mg/kg	Cabazitaxel 24,2 mg/kg	
	p=1,0000	p=1,0000	p<0,0001	p<0,0001	p=0,7250	p<0,0001	p<0,0001	
DÍA 25	696,5 +/- 295,5 (n=8)	1095 +/- 1023 (n=9)	-131 +/- 47 (n=9)	-150 +/- 38 (n=9)	766 +/- 478 (n=7)	-78 +/- 110 (n=7)	-78 +/- 100 (n=7)	351,5 +/- 463,5 (n=8)
Comparación frente a	Docetaxel 5,8 mg/kg	Docetaxel 9,3 mg/kg	Docetaxel 15 mg/kg	Docetaxel 24,2 mg/kg	Cabazitaxel 9,3 mg/kg	Cabazitaxel 15 mg/kg	Cabazitaxel 24,2 mg/kg	
	p=0,9784	p=0,6388	p=0,0001	p<0,0001	p=0,7289	p<0,0001	p=0,0001	
DÍA 28	1097 +/- 117 (n=8)	182,5 +/- 248 (n=6)	-131 +/- 47 (n=9)	-150 +/- 38 (n=9)	1140 +/- 564 (n=7)	-78 +/- 36 (n=6)	-84,5 +/- 70 (n=6)	681 +/- 793 (n=8)
Comparación frente a	Docetaxel 5,8 mg/kg	Docetaxel 9,3 mg/kg	Docetaxel 15 mg/kg	Docetaxel 24,2 mg/kg	Cabazitaxel 9,3 mg/kg	Cabazitaxel 15 mg/kg	Cabazitaxel 24,2 mg/kg	
	p=0,9886	p=0,5325	p=0,0003	p<0,0001	p=0,5169	p<0,0001	p=0,0003	
DÍA 32	1396 +/- 182,5 (n=8)	385 +/- 414 (n=6)	-131 +/- 40 (n=9)	-150 +/- 38 (n=9)	1694 +/- 281 (n=7)	-78 +/- 34 (n=5)	-91 +/- 40 (n=5)	254 +/- 366 (n=5)

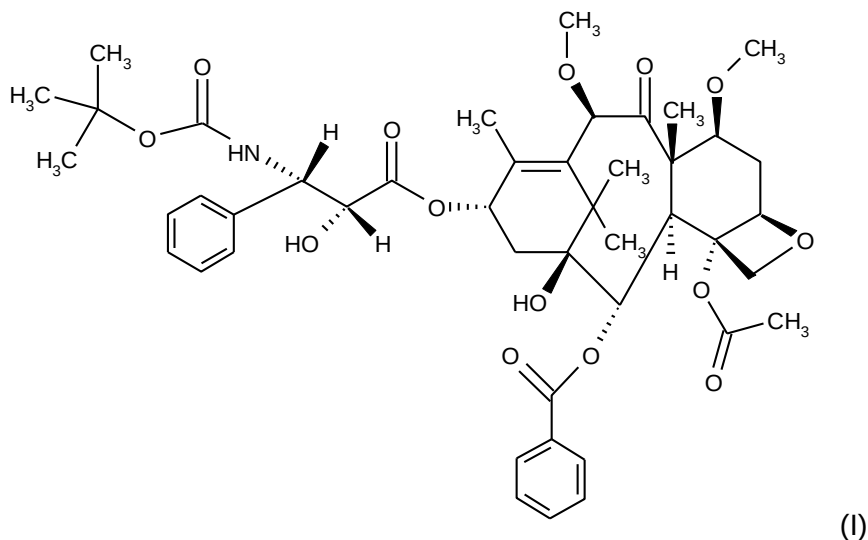
Mediana +/- nMAD (número de sujetos) y p valor*								
	Cabazitaxel 5,8 mg/kg	Cabazitaxel 9,3 mg/kg	Cabazitaxel 15 mg/kg	Cabazitaxel 24,2 mg/kg	Docetaxel 5,8 mg/kg	Docetaxel 9,3 mg/kg	Docetaxel 15 mg/kg	Docetaxel 24,2 mg/kg
Comparación frente a	Docetaxel 5,8 mg/kg	Docetaxel 9,3 mg/kg	Docetaxel 15 mg/kg	Docetaxel 24,2 mg/kg	Cabazitaxel 9,3 mg/kg	Cabazitaxel 15 mg/kg	Cabazitaxel 24,2 mg/kg	
	p=0.8900	p=0.5900	p=0,0018	p<0,0001	p=0,5900	p<0,0001	p=0,0016	

*: Análisis de contraste con ajuste de Bonferroni-Holm para la multiplicidad después de un análisis tipo Anova de dos factores de los cambios de volumen tumoral desde el valor inicial, para comparar cada día los grupos tratados con cabazitaxel o docetaxel con la misma dosis o con dosis de toxicidad equivalente.

Conclusión: Tanto el cabazitaxel como el docetaxel demuestran una fuerte actividad antitumoral en este modelo. El cabazitaxel con las dosis de 15 o 24,2 mg/kg era significativamente más activo que el docetaxel con la misma dosis (15 o 24,2 mg/kg, respectivamente) o con una dosis tóxica equivalente (9,3 o 15 mg/kg, respectivamente).

REIVINDICACIONES

1. El compuesto de fórmula (I):



que puede estar en forma de una base anhidra, un hidrato o un solvato, para su uso para el tratamiento de cánceres pediátricos.

2. El compuesto para el uso de la reivindicación 1, para el tratamiento de tumores sólidos pediátricos.

3. El compuesto para el uso de la reivindicación 2, en donde los tumores sólidos pediátricos se seleccionan del grupo que consiste en: astrocitomas anaplásicos, glioblastomas, oligodendrogliomas anaplásicos, oligoastrocitomas, ependimomas anaplásicos, nefroblastoma, meduloblastomas, neuroblastomas, tumores de Wilms, rabadomiosarcomas, condrosarcomas, sarcomas de Ewing y osteosarcomas.

4. El compuesto para el uso de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, para el tratamiento del rabadomiosarcoma.

5. El compuesto para el uso de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, para el tratamiento del tumor de Ewing.

6. El compuesto para el uso de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, para el tratamiento del osteosarcoma.

7. El compuesto para el uso de la reivindicación 1, para el tratamiento de gliomas de alto grado.

8. El compuesto para el uso de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en donde dicho compuesto está en forma de un solvato de acetona.

9. El compuesto para el uso de la reivindicación 8, en donde el solvato de acetona comprende de 5% a 8% en peso de acetona.

10. El compuesto para el uso de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, en donde dicho compuesto se administra por vía parenteral.

11. El compuesto para el uso de la reivindicación 10, en donde dicho compuesto se administra por vía intravenosa.

(51) International Patent Classification:
A61K 31/337 (2006.01) *A61P 35/00* (2006.01)(21) International Application Number:
PCT/EP2013/052518(22) International Filing Date:
8 February 2013 (08.02.2013)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
12305151.8 10 February 2012 (10.02.2012) EP
12306352.1 30 October 2012 (30.10.2012) EP

(71) Applicant: AVENTIS PHARMA S.A. [FR/FR]; 20 avenue Raymond Aron, F-92160 Antony (FR).

(72) Inventors: SUKHVINDER S, Sidhu; c/o Sanofi Patent Department 54 rue la Boétie, F-75008 Paris (FR). VRIG-NAUD, Patricia; c/o Sanofi Patent Department 54 rue la Boétie, F-75008 Paris (FR).

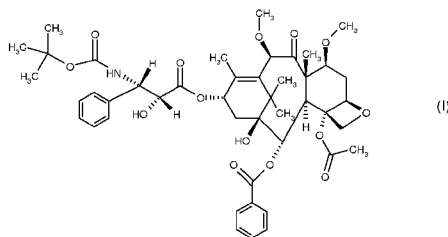
(74) Agents: BLOT, Philippe et al.; Cabinet Lavoix, 2, place d'Estienne d'Orves, F-75009 Paris (FR).

(81) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of national protection available): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

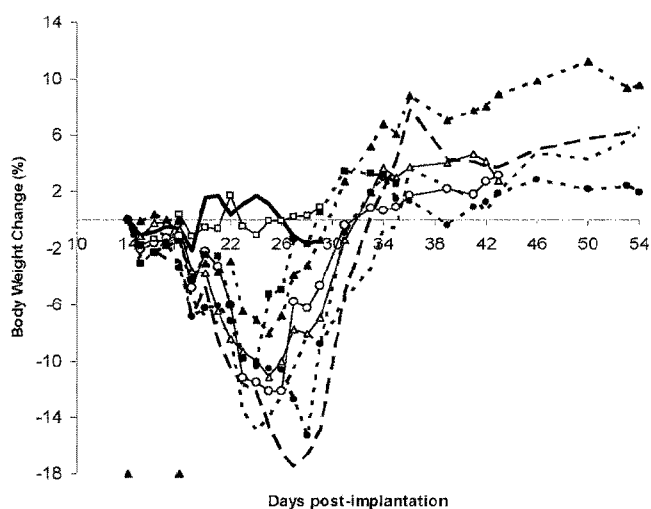
(84) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of regional protection available): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), European (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV,

[Continued on next page]

(54) Title: NEW PEDIATRIC USES OF CABAZITAXEL



(57) Abstract: The present invention relates to the compound of formula (I): which may be in the form of an anhydrous base, a hydrate or a solvate, for its use for the treatment of pediatric cancers.

**FIG.1**



MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, **Published:**

SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, — *with international search report (Art. 21(3))*
GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

NEW PEDIATRIC USES OF CABAZITAXEL

The present invention concerns new pediatric uses of cabazitaxel. It also concerns a new method for treating children and young adults.

Over the past 20 years, there has been some increase in the incidence of children diagnosed with all forms of invasive cancer. Long-term trends in incidence for leukemias and brain tumors, the most common childhood cancers, show patterns that are somewhat different from the others. Incidence of childhood leukemias appeared to rise in the early 1980s. Rates in the succeeding years have shown no consistent upward or downward trend.

While leukemia is the most common pediatric malignancy, brain tumors are the most common solid tumors, representing 21% of all cancers in children, followed by neuroblastoma (8.3%), nephroblastoma (5.9%), bone tumors (4.6%) such as Osteosarcoma, Ewing's, and soft tissue sarcoma (3.7%) [K.Pritchard-Jones et al. *Eur. J. Cancer* **42**: 2183-2190 (2006)].

Although chemotherapy improves disease-free survival of patients with osteosarcomas the long-term overall survival benefit remains unproven. Chemotherapy is not efficient in chondrosarcoma and its role is currently more limited for patients with soft-tissue sarcomas. Medulloblastoma is the most common malignant brain tumour occurring in children, adolescents and young adults, with a response rate of ~40% to temozolomide. Nevertheless, the improvement in the treatment of childhood brain tumors is particularly critical in tumor types for which outcome remains poor (such as high-grade gliomas).

There is thus an urgent and unmet need to find new antitumoral treatments in the pediatric indication.

Among the taxoid derivatives with antitumoral activity, one may cite cabazitaxel.

In particular, WO96/30355 discloses taxoids derivatives, including cabazitaxel, useful as antitumoral agents. This document also discloses a long list of other drugs that may be used as co-treatments with such taxoids.

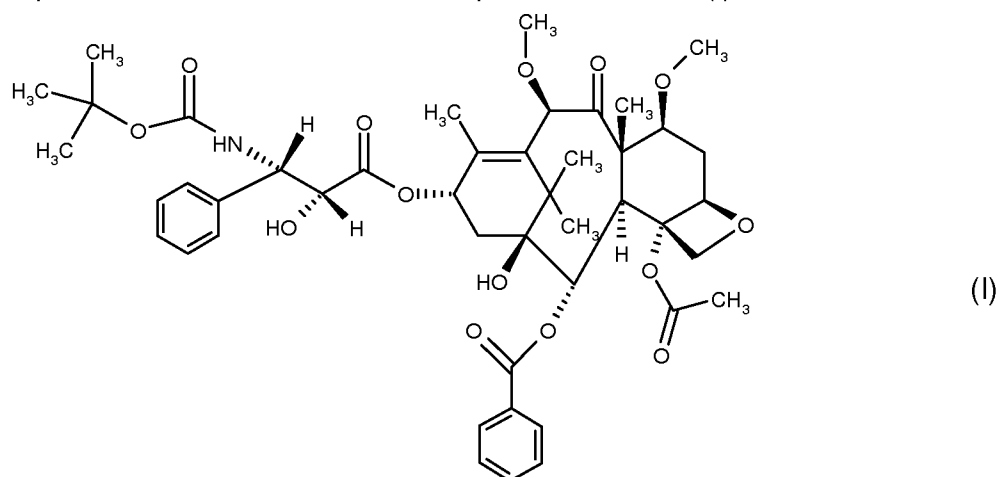
WO2010/128258 discloses an antitumoral combination comprising cabazitaxel and capecitabine in the treatment of metastatic breast cancer for patients progressing after a previous treatment by anthracyclines and taxanes.

WO2011/051894 discloses the use of cabazitaxel in combination with prednisone or prednisolone in the treatment of prostate cancer.

The aim of the present invention is thus to provide with a new therapeutic option for treating pediatric cancers.

The aim of the present invention is to provide evidence of activity of cabazitaxel in pediatric sarcomas, using tumor models directly obtained from fresh tumors of pediatric patients (J.J. Tentler, A. Choon Tan, C.D. Weekes, A. Jimeno, S. Leong, T.M. Pitts, J.J. Arcaroli, W.A. Messersmith and S.G. Eckhardt. Patient-derived tumour xenografts as models for oncology drug development. *Nature Reviews Clinical Oncology* 2012, 9: 338-350).

The present invention relates to a compound of formula (I):



which may be in the form of an anhydrous base, a hydrate or a solvate, for its use for the treatment of pediatric cancers.

The present invention is based on an improved antitumoral activity of cabazitaxel, which may be in the form of an anhydrous base, a hydrate or a solvate, in comparison with docetaxel in preclinical pediatric models.

Indeed the present inventors have now demonstrated that the efficacy of cabazitaxel is better than that of docetaxel in this pediatric indication.

In the present invention, the term “pediatric cancers” refers to cancers or tumors occurring in children and young adults.

The present invention also relates to the above-mentioned compound for its use for the treatment of pediatric solid tumors.

In the present invention, the term “pediatric solid tumors” refers to solid tumors occurring in children and young adults.

The present invention also relates to the above-mentioned compound for its use for the treatment of high grade gliomas, such as glioblastomas.

The term “high-grade glioma” (or malignant glioma) refers to tumors that are classified as Grade III (anaplastic astrocytoma, anaplastic oligodendroglioma, anaplastic oligoastrocytoma, anaplastic ependymoma) or Grade IV (glioblastoma).

According to an embodiment, the pediatric solid tumors are chosen from the group consisting of anaplastic astrocytomas, glioblastomas, anaplastic oligodendrogliomas, oligoastrocytomas, anaplastic ependymomas, neuroblastoma, medulloblastomas, neuroblastomas, Wilm’s tumors, rhabdomyosarcomas, chondrosarcomas, Ewing’s sarcomas and osteosarcomas.

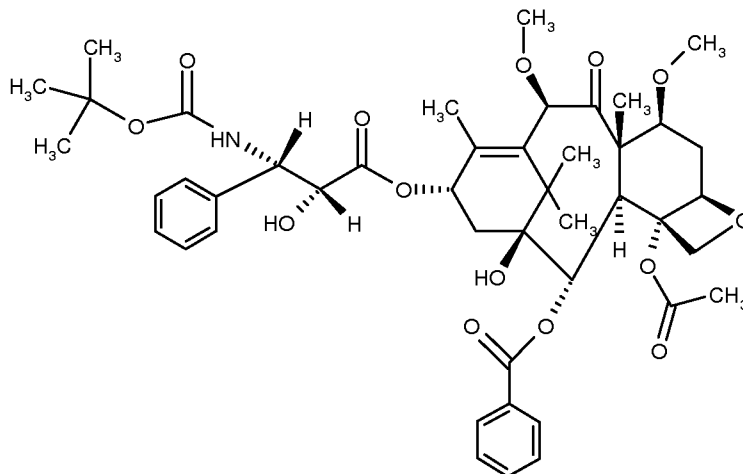
According to an embodiment, the present invention relates to the above-mentioned compound for its use for the treatment of rhabdomyosarcoma (such as Human Rhabdomyosarcoma RH-30).

According to an embodiment, the present invention relates to the above-mentioned compound for its use for the treatment of Ewing’s tumor (such as Human Ewing’s sarcoma TC71, and Human Ewing’s sarcoma SK-ES-1 or Human Ewing’s sarcoma DM101).

According to an embodiment, the present invention relates to the above-mentioned compound for its use for the treatment of osteosarcomas (such as human osteosarcoma DM77 or human osteosarcoma DM113).

The present invention also relates to a method for treating pediatric cancers comprising the administration of a therapeutically efficient amount of the above-mentioned compound to a patient in need thereof.

Cabazitaxel is an antitumoral agent of the taxoid family and has the following formula:



It may be in the form of anhydrous base, a hydrate or a solvate.

The chemical name of cabazitaxel is 4 α -acetoxy-2 α -benzoyloxy-5 β ,20-epoxy-1 β -hydroxy-7 β ,10 β -dimethoxy-9-oxo-11-taxen-13 α -yl (2R,3S)-3-*tert*-butoxycarbonylamino-2-hydroxy-3-phenylpropionate. Cabazitaxel is synonymously known as (2 α ,5 β ,7 β ,10 β ,13 α)-4-acetoxy-13-((2R,3S)-3-[(*tert*butoxycarbonyl)amino]-2-hydroxy-3-phenylpropanoyl)oxy)-1-hydroxy-7,10-dimethoxy-9-oxo-5,20-epoxytax-11-en-2-yl benzoate.

This compound and a preparative method thereof are described in WO96/30355, EP0817779 and US5847170.

Cabazitaxel may be administered in base form (cf. above formula), or in the form of a hydrate. It may also be a solvate, i.e. a molecular complex characterized by the incorporation of a crystallization solvent into the crystal of the molecule of the active principle (see in this respect page 1276 of *J. Pharm. Sci.* **1975**, 64(8), 1269-1288).

In the present invention, the above-mentioned compound may be in the form of an acetone solvate.

According to an embodiment, the acetone solvate comprises from 5% to 8% by weight of acetone.

In particular, the above-mentioned compound may be the acetone solvate described in WO2005/02846.

It may be an acetone solvate of cabazitaxel containing from 5% to 8% and preferably from 5% to 7% by weight of acetone (% means content of acetone/content of acetone+cabazitaxel $\times$ 100). An average value of the acetone content is 7%, which approximately represents the acetone stoichiometry, which is 6.5% for a solvate containing one molecule of acetone.

The procedure described below allows the preparation of an acetone solvate of cabazitaxel: 940 ml of purified water are added at $20 \pm 5^\circ\text{C}$ (room temperature) to a solution of 207 g of 4 α -acetoxy-2 α -benzoyloxy-5 β ,20-epoxy-1 β -hydroxy-7 β ,10 β -dimethoxy-9-oxo-11-taxen-13 α -yl (2R,3S)-3-*tert*-butoxycarbonylamino-2-hydroxy-3-phenylpropionate at about 92% by weight in about 2 litres of acetone, followed by seeding with a suspension of 2 g of 4 α -acetoxy-2 α -benzoyloxy-5 β ,20-epoxy-1 β -hydroxy-7 β ,10 β -dimethoxy-9-oxo-11-taxen-13 α -yl(2R,3S)-3-*tert*-butoxycarbonylamino-2-hydroxy-3-phenylpro-pionate isolated from acetone/water in a mixture of 20 ml of water and 20 ml of acetone. The resulting mixture is stirred for about 10 to 22 hours, and 1.5 litres of purified water are added over 4 to 5 hours. This mixture is stirred for 60 to 90 minutes, and the suspension is then filtered under reduced

pressure. The cake is washed on the filter with a solution prepared from 450 ml of acetone and 550 ml of purified water, and then oven-dried at 55°C under reduced pressure (0.7 kPa) for 4 hours. 197 g of 4 α -acetoxy-2 α -benzoyloxy-5 β ,20-epoxy-1 β -hydroxy-7 β ,10 β -dimethoxy-9-oxo-11-taxen-13 α -yl (2R,3S)-3-*tert*-butoxycarbonyl-amino-2-hydroxy-3-phenylpropionate acetone containing 0.1% water and 7.2% acetone (theoretical amount: 6.5% for a stoichiometric solvate) are obtained.

In the present invention, the above-mentioned compound may be administered by parenteral route.

According to an embodiment, the compound of formula (I) is administered by intravenous route.

Cabazitaxel may be administered parenterally, such as via intravenous administration. A galenical form of cabazitaxel suitable for administration by intravenous infusion is that in which the cabazitaxel is dissolved in water in the presence of excipients chosen from surfactants, cosolvents, glucose or sodium chloride, etc. For example, a galenical form of cabazitaxel may be prepared by diluting a premix solution of cabazitaxel contained in a sterile vial (80 mg of cabazitaxel + 2 ml of solvent + Polysorbate 80) with a sterile vial containing a solution of 6 ml of water and ethanol (13% by weight of 95% ethanol) in order to obtain 8 ml of a solution ready to be rediluted in a perfusion bag. The concentration of cabazitaxel in this ready-to-redilute solution is about 10 mg/ml. The perfusion is then prepared by injecting the appropriate amount of this ready-to-redilute solution into the perfusion bag containing water and glucose (about 5%) or sodium chloride (about 0.9%).

Antitumor activity

The better antitumor activity of cabazitaxel as compared to docetaxel according to the invention is demonstrated by the head to head evaluation at same dosages and/or at equi-toxic dosages in low passage patient-derived pediatric cancer xenografts or in pediatric cancer models.

In the reported examples supporting this invention, vials of the clinical formulation of cabazitaxel and docetaxel were used. Docetaxel was diluted into 0.9% sodium chloride. Each vial of cabazitaxel, 60 mg/1.5 mL was first mixed with the entire contents of supplied diluent [13% (w/w) aqueous solution of ethanol]. The resultant solution contains 10 mg/mL of cabazitaxel. Stock solution of cabazitaxel was then diluted in 0.9% sodium chloride.

This efficacy may be quantified, for example, as changes in tumor volume for each treated (T) and control (C) group, which are calculated for each animal and each day by subtracting the tumor volume on the day of first treatment (staging day) from the tumor volume on the specified observation day. This allows calculating the tumor growth inhibition: $\Delta T/\Delta C = (\text{median delta T} / \text{median delta C}) \times 100$. Individual tumor volume changes from baseline are thereafter analyzed by a non-parametric two-way ANOVA-TYPE (with factors: group and repeated days) followed by a post-hoc contrasts analysis, with Bonferroni-Holm adjustment for multiplicity, comparing all treated groups to the control group. Additionally, a non parametric two-way ANOVA-TYPE (with factors: treated group and repeated days) was performed and followed by a contrast analysis, with Bonferroni-Holm adjustment for multiplicity, to compare at each day the effects of docetaxel and cabazitaxel when administered at the same dose or at equi-toxic doses. A probability less than 5% ($p < 0.05$) was considered as significant.

Based on the National Cancer Institute (NCI) standards, a $\Delta T/\Delta C \leq 40\%$ is the minimal level required to declare activity.

The tumor doubling time (in days; T_d) was estimated from the plot of the log linear growth of the control group tumors in exponential growth (100 to 1000 mm³ range) [T.H. Corbett et al., *Cancer*, **40**: 2660-2680 (1977); F.M. Schabel et al., *Cancer Drug Development*, Part B, Methods in Cancer Research, **17**: 3-51, New York, Academic Press Inc. (1979)].

This efficacy may also be quantified by the number of tumor regressions observed after therapy. Individual mice reporting a tumor volume $\leq 50\%$ of the Day 0 measurement for two consecutive measurements over a seven day period were considered partial responders (PR). Individual mice lacking palpable tumors ($< 4 \times 4$ mm² for two consecutive measurements over a seven day period) were classified as complete responders (CR); a CR that persisted until study completion was considered a tumor-free survivor (TFS).

Efficacy could also be determined at study completion, using tumor growth delay (T-C) in days, which is calculated using the median time to endpoint (MTTE) value for each treatment (T) group versus control (C). A Log Rank multiple comparison test with Bonferroni-Holm adjustment for multiplicity was applied on individual TTE to compare the treated groups to the control group.

The efficacy of cabazitaxel in comparison with docetaxel on pediatric patient-derived tumor xenografts was determined experimentally in the following manner:

The animals subjected to the experiment are subcutaneously grafted unilaterally with approximately 30 mg of a tumor fragment from low passage pediatric patient-derived tumor xenografts. The animals are implanted with a human patient-derived pediatric tumor xenografted in immuno-compromised mice (Harlan; *nu/nu*). Several days post tumor implantation, mice are randomized according to their tumor burden to the different groups of treatments and controls. The agents are dosed intravenously at 5.8, 9.3, 15 or 24.2 mg/kg every 4 days for a total of 3 doses (q4dx3) to mice bearing a tumor burden at start of therapy (day 0) ranged from 125 to 250 mm³.

Beginning Day 0, animals were observed daily and weighed twice weekly using a digital scale; data including individual and mean gram weights (Mean We $\pm$ SD), mean percent weight change versus Day 0 were recorded for each group. Animal deaths were recorded daily and designated as drug-related (D), technical (T), tumor related (B), or unknown (U) based on weight loss and gross observation; single agent or combination groups reporting a mean >20% for a period of 7 days and/or >10% mortality were considered above the maximum tolerated dose (MTD) for that treatment on the evaluated regimen.

The efficacy of cabazitaxel in comparison with docetaxel on pediatric solid tumors was determined experimentally in the following manner:

The animals subjected to the experiment are subcutaneously grafted unilaterally with approximately 30 mg of a tumor fragment on day 0. The animals are implanted with a human tumor xenografted in immunocompromised mice. Several days post tumor implantation, mice are randomized according to their body weight to the different groups of treatments and controls. The animals are observed every day. The different animal groups are weighed daily during treatment until the maximum weight loss is reached and subsequent full weight recovery has occurred. The groups are then weighed once or twice a week until the end of the trial.

The tumors are measured 1 to 5 times a week, depending on the tumor doubling time, until the tumor reaches approximately 1,000 mm³, or until the animal dies (if this occurs before the tumor reaches 1,000 mm³). The animals are necropsied immediately after euthanasia or death.

The antitumor activity is determined in accordance with the different parameters recorded.

DESCRIPTION OF THE FIGURES

Figure 1 represents the body weight change during the evaluation of the antitumor activity of cabazitaxel and docetaxel against human RH-30 bearing SCID female mice (example 1). Curves represent means at each day for each group.

It represents the body weight change (%) over time (days post-implantation).

The curve with continuous line corresponds to control; the curve with dotted line (— —) corresponds to docetaxel at 14.5 mg/kg; the curve with continuous line and a white triangle (Δ) corresponds to docetaxel at 9 mg/kg; the curve with continuous line and a white circle (o) corresponds to docetaxel at 5.6 mg/kg; the curve with continuous line and a white square ($\square$) corresponds to docetaxel at 3.5 mg/kg; the curve with dotted line (---) corresponds to cabazitaxel at 14.5 mg/kg; the curve with dotted line and a black triangle ($\blacktriangle$) corresponds to cabazitaxel at 9 mg/kg; the curve with dotted line and a black circle ($\bullet$) corresponds to cabazitaxel at 5.6 mg/kg; the curve with dotted line and a black square ($\blacksquare$) corresponds to cabazitaxel at 3.5 mg/kg; and the black triangles indicate the treatment IV.

Figure 2 represents the antitumor activity of cabazitaxel and docetaxel against human RH-30 bearing SCID female mice (example 1). Curves represent medians at each day for each group.

It represents the tumor volume (mm^3) over time (days post-implantation).

The curve with continuous line corresponds to control; the curve with dotted line (— —) corresponds to docetaxel at 14.5 mg/kg; the curve with continuous line and a white triangle (Δ) corresponds to docetaxel at 9 mg/kg; the curve with continuous line and a white circle (o) corresponds to docetaxel at 5.6 mg/kg; the curve with continuous line and a white square ($\square$) corresponds to docetaxel at 3.5 mg/kg; the curve with dotted line (---) corresponds to cabazitaxel at 14.5 mg/kg; the curve with dotted line and a black triangle ($\blacktriangle$) corresponds to cabazitaxel at 9 mg/kg; the curve with dotted line and a black circle ($\bullet$) corresponds to cabazitaxel at 5.6 mg/kg; the curve with dotted line and a black square ($\blacksquare$) corresponds to cabazitaxel at 3.5 mg/kg; and the black triangles indicate the treatment IV.

Figure 3 represents the body weight change during the evaluation of the antitumor activity of cabazitaxel and docetaxel against human TC-71 bearing SCID female mice (example 2). Curves represent means at each day for each group.

It represents the body weight change (%) over time (days post-implantation).

The curve with continuous line corresponds to control; the curve with dotted line (— —) corresponds to docetaxel at 14.5 mg/kg; the curve with continuous line and a white triangle (Δ) corresponds to docetaxel at 9 mg/kg; the curve with continuous line and a white circle (o) corresponds to docetaxel at 5.6 mg/kg; the curve with continuous line and a white square ($\square$) corresponds to docetaxel at 3.5 mg/kg; the curve with dotted line (---) corresponds to cabazitaxel at 14.5 mg/kg; the curve with dotted line and a black triangle ($\blacktriangle$) corresponds to cabazitaxel at 9 mg/kg; the curve with dotted line and a black circle ($\bullet$) corresponds to cabazitaxel at 5.6 mg/kg; the curve with dotted line and a black square ($\blacksquare$) corresponds to cabazitaxel at 3.5 mg/kg; and the black triangles indicate the treatment IV.

Figure 4 represents the antitumor activity of cabazitaxel and docetaxel against human TC-71 bearing SCID female mice (example 2). Curves represent medians at each day for each group.

It represents the tumor volume (mm^3) over time (days post-implantation).

The curve with continuous line corresponds to control; the curve with dotted line (— —) corresponds to docetaxel at 14.5 mg/kg; the curve with continuous line and a white triangle (Δ) corresponds to docetaxel at 9 mg/kg; the curve with continuous line and a white circle (o) corresponds to docetaxel at 5.6 mg/kg; the curve with continuous line and a white square ($\square$) corresponds to docetaxel at 3.5 mg/kg; the curve with dotted line (---) corresponds to cabazitaxel at 14.5 mg/kg; the curve with dotted line and a black triangle ($\blacktriangle$) corresponds to cabazitaxel at 9 mg/kg; the curve with dotted line and a black circle ($\bullet$) corresponds to cabazitaxel at 5.6 mg/kg; the curve with dotted line and a black square ($\blacksquare$) corresponds to cabazitaxel at 3.5 mg/kg; and the black triangles indicate the treatment IV.

Figure 5 represents the body weight change during the evaluation of the antitumor activity of cabazitaxel and docetaxel against human SK-ES-1 bearing SCID female mice (example 3). Curves represent means at each day for each group.

It represents the body weight change (%) over time (days post-implantation).

The curve with continuous line corresponds to control; the curve with dotted line (— —) corresponds to docetaxel at 14.5 mg/kg; the curve with continuous line and a white triangle (Δ) corresponds to docetaxel at 9 mg/kg; the curve with continuous line and a white circle (o) corresponds to docetaxel at 5.6 mg/kg; the

curve with continuous line and a white square ($\square$) corresponds to docetaxel at 3.5 mg/kg; the curve with dotted line (---) corresponds to cabazitaxel at 14.5 mg/kg; the curve with dotted line and a black triangle ($\blacktriangle$) corresponds to cabazitaxel at 9 mg/kg; the curve with dotted line and a black circle ($\bullet$) corresponds to cabazitaxel at 5.6 mg/kg; the curve with dotted line and a black square ($\blacksquare$) corresponds to cabazitaxel at 3.5 mg/kg; and the black triangles indicate the treatment IV.

Figure 6 represents the antitumor activity of cabazitaxel and docetaxel against human SK-ES-1 bearing SCID female mice (example 3). Curves represent medians at each day for each group.

It represents the tumor volume (mm^3) over time (days post-implantation).

The curve with continuous line corresponds to control; the curve with dotted line (---) corresponds to docetaxel at 14.5 mg/kg; the curve with continuous line and a white triangle (Δ) corresponds to docetaxel at 9 mg/kg; the curve with continuous line and a white circle (o) corresponds to docetaxel at 5.6 mg/kg; the curve with continuous line and a white square ($\square$) corresponds to docetaxel at 3.5 mg/kg; the curve with dotted line (---) corresponds to cabazitaxel at 14.5 mg/kg; the curve with dotted line and a black triangle ($\blacktriangle$) corresponds to cabazitaxel at 9 mg/kg; the curve with dotted line and a black circle ($\bullet$) corresponds to cabazitaxel at 5.6 mg/kg; the curve with dotted line and a black square ($\blacksquare$) corresponds to cabazitaxel at 3.5 mg/kg; and the black triangles indicate the treatment IV.

Figure 7 represents the antitumor activity of cabazitaxel and docetaxel against human DM77 osteosarcoma in nude female mice (example 4). Curves represent medians at each day for each group.

It represents the tumor volume (mm^3) over time (days post first treatment).

The curve with continuous line corresponds to control; the curve with dotted line (---) corresponds to docetaxel at 24.2 mg/kg; the curve with continuous line and a white triangle (Δ) corresponds to docetaxel at 15 mg/kg; the curve with continuous line and a white circle (o) corresponds to docetaxel at 9.3 mg/kg; the curve with continuous line and a white square ($\square$) corresponds to docetaxel at 5.8 mg/kg; the curve with dotted line (---) corresponds to cabazitaxel at 24.2 mg/kg; the curve with dotted line and a black triangle ($\blacktriangle$) corresponds to cabazitaxel at 15 mg/kg; the curve with dotted line and a black circle ($\bullet$) corresponds to cabazitaxel at 9.3 mg/kg; the curve with dotted line and a black square ($\blacksquare$) corresponds to cabazitaxel at 5.8 mg/kg; and the black triangles indicate the IV treatment.

Figure 8 represents the antitumor activity of cabazitaxel and docetaxel against human DM113 osteosarcoma in nude female mice (example 5). Curves represent medians at each day for each group.

It represents the tumor volume (mm^3) over time (days post first treatment).

The curve with continuous line corresponds to control; the curve with dotted line (— —) corresponds to docetaxel at 24.2 mg/kg; the curve with continuous line and a white triangle (Δ) corresponds to docetaxel at 15 mg/kg; the curve with continuous line and a white circle (o) corresponds to docetaxel at 9.3 mg/kg; the curve with continuous line and a white square ($\square$) corresponds to docetaxel at 5.8 mg/kg; the curve with dotted line (---) corresponds to cabazitaxel at 24.2 mg/kg; the curve with dotted line and a black triangle ($\blacktriangle$) corresponds to cabazitaxel at 15 mg/kg; the curve with dotted line and a black circle ($\bullet$) corresponds to cabazitaxel at 9.3 mg/kg; the curve with dotted line and a black square ($\blacksquare$) corresponds to cabazitaxel at 5.8 mg/kg; and the black triangles indicate the IV treatment.

Figure 9 represents the antitumor activity of cabazitaxel and docetaxel against human DM101 Ewing's sarcoma in nude female mice (example 6). Curves represent medians at each day for each group.

It represents the tumor volume (mm^3) over time (days post first treatment).

The curve with continuous line corresponds to control; the curve with dotted line (— —) corresponds to docetaxel at 24.2 mg/kg; the curve with continuous line and a white triangle (Δ) corresponds to docetaxel at 15 mg/kg; the curve with continuous line and a white circle (o) corresponds to docetaxel at 9.3 mg/kg; the curve with continuous line and a white square ($\square$) corresponds to docetaxel at 5.8 mg/kg; the curve with dotted line (---) corresponds to cabazitaxel at 24.2 mg/kg; the curve with dotted line and a black triangle ($\blacktriangle$) corresponds to cabazitaxel at 15 mg/kg; the curve with dotted line and a black circle ($\bullet$) corresponds to cabazitaxel at 9.3 mg/kg; the curve with dotted line and a black square ($\blacksquare$) corresponds to cabazitaxel at 5.8 mg/kg; and the black triangles indicate the IV treatment.

The better antitumor activity of cabazitaxel as compared to docetaxel, according to the invention, is demonstrated as illustrated in the 6 following examples.

Example 1: ANTITUMOR ACTIVITY OF CABAZITAXEL AND DOCETAXEL AGAINST HUMAN RHABDOMYOSARCOMA RH-30 IN SCID FEMALE MICE.

5 In this example, the better antitumor activity of cabazitaxel as compared to docetaxel for tumor growth inhibition was demonstrated *in vivo*.

The selected tumor model was a human rhabdomyosarcoma RH-30, xenografted in SCID mice [Douglass EC, et al. Cytogenet Cell Genet. 1987; 45(3-4):14855.].

10 Cabazitaxel and docetaxel were weighed for each treatment and dissolved in ethanol. Treatment solutions were prepared first by mixing 1 volume of ethanolic stock solution and 1 volume of polysorbate 80, then by adding 18 volumes of glucose 5% in water.

15 Cabazitaxel and docetaxel were administered intravenously on days 14 and 18 after tumor implantation.

The results of the experiments are reported below in Tables 1, 2 & 3 and in Figures 1 & 2.

20 The tumor doubling time (in days; Td) was estimated from the plot of the log linear growth of the control group tumors in exponential growth (100 to 1,000 mm³ range) and the number of tumor regressions observed after therapy. Tumor doubling time was 3.2 days.

The following end points were used:

- 25 - Toxicity was declared at dosages inducing $\geq 20\%$ body weight loss or $\geq 10\%$ drug death;
- Relative tumor growth inhibition was determined on day 27 post tumor implantation when the median tumor size in the control group was 1148 mm³;
- Antitumor efficacy was determined by calculating the $\Delta T/\Delta C$ value in percent, according to the above mentioned formula;
- 30 - Tumor regressions (as explained above);
- Statistical analysis performed as explained above.

Table 1 Evaluation of the efficacy of docetaxel and cabazitaxel in SCID female mice bearing human rhabdomyosarcoma RH-30.

Agent	Route/ Dosage in mL/kg per injection	Dosage in mg/kg per injection (total dose)	Schedule in days	Drug death (Day of death)	Average body weight change in % per mouse at nadir (day of nadir)	$\Delta T/\Delta C$ in % (day 27)	Regressions		Tumor free survivors at day 120	P value (Day 27) ^a	Biological interpretation
							Partial	Complete			
CABAZITAXEL	IV (16)	14.5 (29)		0/6	-15.0 (24)	<0	6/6	6/6	6/6	p<0.0001	Highly active
		9.0 (18)	14; 18	0/6	-8.0 (25)	7	6/6	6/6	5/6	p<0.0001	Very active
		5.6 (11.2)		0/6	-15.3 (28)	0	5/6	2/6	0/6	p<0.0001	Highly active
		3.5 (7.0)		0/6	-10.1 (24)	24	0/6	0/6	0/6	p<0.0001	Active
DOCETAXEL	IV (16)	14.5 (29)		0/6	-17.6 (27)	1	5/6	3/6	0/6	p<0.0001	Very active
		9.0 (18)	14; 18	0/6	-11.2 (25)	<0	2/6	0/6	0/6	p<0.0001	Highly active
		5.6 (11.2)		0/6	-12.1 (25)	<0	4/6	0/6	0/6	p<0.0001	Highly active
		3.5 (7.0)		0/6	-1.8 (15)	77	0/6	0/6	0/6	p=0.5534	Inactive
Control	-	-	-	0/8	-2.2 (19)	-	0/8	0/8	0/8		

Tumor doubling time = 3.2 days. Tumor size at start of therapy was 108-392mm³, with a median tumor burden per group of 188-198 mm³.
Mice average weight: Due to body weight heterogeneity (range: DOCETAXEL= 19.73-24.51 g; CABAZITAXEL= 20.54-24.72 g) dosages were adjusted to the individual body weights.

Abbreviations used, $\Delta T/\Delta C$ = ratio of median tumor volume changes from baseline between treated and control groups.
^a) Statistical analysis: p-value obtained with a contrast analysis versus control with Bonferroni-Holm adjustment for multiplicity after Anova-Type on tumor volume changes from baseline.

The median tumor burden at start of therapy was 188 to 198 mm³. Cabazitaxel and docetaxel were administered as single agents by IV tail vein injection on day 14 and day 18 post tumor at the following doses: 14.5, 9.0, 5.6 and 3.5 mg/kg per injection (Table 1).

Cabazitaxel and docetaxel were well tolerated, with a maximum 15.3% bwl on day 28 for cabazitaxel and 17.6% bwl on day 27 for docetaxel (Table 1 and Figure 1).

Cabazitaxel and docetaxel were both highly active, $\Delta T/\Delta C \leq 0\%$ on day 27 ($p < 0.0001$) at 14.5 and 5.6 mg/kg per injection for cabazitaxel and 9.0 and 5.6 mg/kg per injection for docetaxel.

Cabazitaxel at 9.0 mg/kg per injection was very active ($\Delta T/\Delta C = 7\%$ on day 27, $p < 0.0001$) and docetaxel at 14.5 mg/kg per injection were also very active ($\Delta T/\Delta C = 1\%$ on day 27, $p < 0.0001$).

At 3.5 mg/kg per injection, cabazitaxel was still active ($\Delta T/\Delta C = 24\%$ on day 27, $p < 0.0001$), while docetaxel was inactive ($\Delta T/\Delta C > 40\%$ on day 27, NS) (Table 1).

The effect of cabazitaxel was significant in comparison with control on days 19, 22, 25 and 27 at 14.5 mg/kg per injection, from day 18 to day 27 at 9 mg/kg per injection, at days 18, 19, 22, 25 and 27 at 5.6 mg/kg per injection, on days 25 and 27 at 3.5 mg/kg per injection.

Global p values were $p < 0.0001$, $p < 0.0001$, $p < 0.0001$ & $p = 0.0473$ respectively for each dose (Table 2 and Figure 2).

In this study, docetaxel had a significant effect in comparison with control on days 19, 22, 25 and 27 at 14.5 and 9 mg/kg per injection, on days 25 and 27 at 5.6 mg/kg per injection. Global p values were $p < 0.0001$, $p < 0.0001$ & $p = 0.0005$, respective for each dose (Table 2 and Figure 2).

Table 2 Antitumor activity of cabazitaxel and docetaxel against human rhabdomyosarcoma RH-30 bearing SCID mice: Comparison of each agent versus control group.

Tumor volume changes from baseline: Median (nMad) and Anova-Type followed by a contrast analysis versus control on tumor volume changes from baseline							
Group	Day						
	Global	18	19	20	22	25	27
Control	-	327 (83) n=8	437 (149.7) n=8	403 (106.7) n=8	852.5 (418.8) n=8	757.5 (281.7) n=8	956.5 (588.6) n=8
	-	-	-	-	-	-	-
Cabazitaxel 14.5 mg/kg	-	217.5 (87.5) n=6	146 (138.6) n=6	359 (285.4) n=6	272 (180.1) n=6	86.5 (318) n=6	-13.5 (281) n=6
	p<.0001	p=0.0996	p=0.0012	p=0.5335	p=0.0071	p<.0001	p<.0001
Cabazitaxel 9 mg/kg	-	138.5 (34.8) n=6	139.5 (48.2) n=6	215.5 (88.2) n=6	129.5 (45.2) n=6	78.5 (174.9) n=6	62.5 (102.3) n=6
	p<.0001	p=0.0047	p<.0001	p=0.0042	p<.0001	p<.0001	p<.0001
Cabazitaxel 5.6 mg/kg	-	164 (30.4) n=6	203 (80.1) n=6	302.5 (220.2) n=6	192.5 (196.4) n=6	22 (147.5) n=6	0 (130.5) n=6
	p<.0001	p=0.0076	p=0.0003	p=0.1708	p=0.0016	p<.0001	p<.0001
Cabazitaxel 3.5 mg/kg	-	307 (35.6) n=6	433.5 (232) n=6	601 (114.2) n=6	418 (258) n=6	280 (168.3) n=6	229 (78.6) n=6
	p=0.0473	p=0.8325	p=1.0000	p=1.0000	p=0.2529	p=0.0043	p<.0001
Docetaxel 14.5 mg/kg	-	166.5 (87.5) n=6	195 (83) n=6	247 (126) n=6	172 (64.5) n=6	154.5 (54.9) n=6	13 (67.5) n=6
	p<.0001	p=0.0828	p=0.0042	p=0.1178	p=0.0009	p<.0001	p<.0001
Docetaxel 9 mg/kg	-	202 (98.6) n=6	202 (71.9) n=6	325 (181.6) n=6	290.5 (139.4) n=6	115.5 (120.8) n=6	-50.5 (60) n=6
	p<.0001	p=0.3352	p=0.0293	p=0.6188	p=0.027	p<.0001	p<.0001
Docetaxel 5.6 mg/kg	-	218 (84.5) n=6	289 (57.1) n=6	409.5 (109.7) n=6	405.5 (226.8) n=6	-30.5 (68.2) n=6	-73 (51.1) n=6
	p=0.0005	p=0.604	p=0.6497	p=1.0000	p=0.2529	p<.0001	p<.0001
Docetaxel 3.5 mg/kg	-	236.5 (125.3) n=6	477 (157.9) n=6	475 (198.7) n=6	495.5 (276.5) n=6	621.5 (318) n=6	736 (288.4) n=6
	p=0.0473	p=0.8325	p=1.0000	p=1.0000	p=0.2529	p=0.0043	p<.0001

p-value: obtained with a contrast analysis versus control with Bonferroni-Holm adjustment for multiplicity after Anova-Type on tumor volume changes from baseline

Table 3 Antitumor activity of cabazitaxel and docetaxel against human rhabdomyosarcoma RH-30 bearing SCID mice: Comparison of the agents at the same dose

Tumor volume changes from baseline: Median (nMad) and Anova-Type followed by a contrast analysis on tumor volume changes from baseline											
Day	Cabazitaxel 3.5 mg/kg	Docetaxel 3.5 mg/kg	P value	Cabazitaxel 5.6 mg/kg	Docetaxel 5.6 mg/kg	P value	Cabazitaxel 9 mg/kg	Docetaxel 9 mg/kg	P value	Cabazitaxel 14.5 mg/kg	Docetaxel 14.5 mg/kg
18	307 (35.6) n=6	236.5 (125.3) n=6	0.4525	164 (30.4) n=6	218 (84.5) n=6	0.0294	138.5 (34.8) n=6	202 (98.6) n=6	0.0891	217.5 (87.5) n=6	166.5 (87.5) n=6
19	433.5 (232) n=6	477 (157.9) n=6	0.5377	203 (80.1) n=6	289 (57.1) n=6	0.0086	139.5 (48.2) n=6	202 (71.9) n=6	0.0167	146 (138.6) n=6	195 (83) n=6
20	601 (114.2) n=6	475 (198.7) n=6	0.5365	302.5 (220.2) n=6	409.5 (109.7) n=6	0.0993	215.5 (88.2) n=6	325 (181.6) n=6	0.0495	359 (285.4) n=6	247 (126) n=6
22	418 (258) n=6	495.5 (276.5) n=6	0.5872	192.5 (196.4) n=6	405.5 (226.8) n=6	0.1388	129.5 (45.2) n=6	290.5 (139.4) n=6	0.0672	272 (180.1) n=6	172 (64.5) n=6
25	280 (168.3) n=6	621.5 (318) n=6	0.1899	22 (147.5) n=6	-30.5 (68.2) n=6	0.9608	78.5 (174.9) n=6	115.5 (120.8) n=6	0.5782	86.5 (318) n=6	154.5 (54.9) n=6
27	229 (78.6) n=6	736 (288.4) n=6	<.0001	0 (130.5) n=6	-73 (51.1) n=6	0.4408	62.5 (102.3) n=6	-50.5 (60) n=6	0.8153	-13.5 (281) n=6	13 (67.5) n=6
29	356.5 (362.5) n=6	905.5 (41.5) n=6	0.0022	106 (147.5) n=6	-47 (89.7) n=6	0.6123	62.5 (91.9) n=6	119.5 (164.6) n=6	0.1300	-107 (150.5) n=6	87 (100.8) n=6
33				-85 (117.1) n=6	67 (262.4) n=6	0.0469	-129 (142.3) n=6	272 (326.9) n=6	0.0002	-180 (66) n=6	17 (111.2) n=6
35				-120 (98.6) n=6	129 (281.7) n=6	0.0030	-180 (94.9) n=6	253.5 (210.5) n=6	<.0001	-194 (74.1) n=6	-80 (63.8) n=6
39				-139 (113.4) n=6	454.5 (348.4) n=6	<.0001	-189.5 (66.7) n=6	676 (499.6) n=6	<.0001	-194 (74.1) n=6	-112 (57.8) n=6
41				-157 (113.4) n=6	712 (361.8) n=6	<.0001	-189.5 (66.7) n=6	904.5 (636) n=6	<.0001	-194 (74.1) n=6	-96 (78.6) n=6
43				-104.5 (114.2) n=6	1039.5 (526.3) n=6	<.0001	-189.5 (66.7) n=6	909 (523.4) n=6	<.0001	-194 (74.1) n=6	-72.5 (146) n=6
46										-194 (74.1) n=6	18.5 (270.6) n=6
50										-194 (74.1) n=6	485 (487.8) n=6

p-value: obtained with a contrast analysis to compare the compounds at the same tested dose after 2-way Anova-Type on tumor volume changes from baseline on the two corresponding groups

Upon comparison between cabazitaxel and docetaxel treatment at the equivalent doses, a significant difference was observed with regards to improved antitumor activity for cabazitaxel.

- At 14.5 mg/kg per injection a significant difference was observed between docetaxel and cabazitaxel from day 33 to day 50.
- At 9.0 mg/kg per injection a significant difference was observed on days 19, 20 and from day 33 to 43.
- At 5.6 mg/kg per injection a significant difference was observed on days 18, 19 and from day 33 to 43.
- At 3.5 mg/kg per injection a significant difference was observed on days 27 and 29 (Table 3; $p < 0.05$).

Tumor regressions were seen in 3 cabazitaxel groups 14.5 mg/kg per injection (6/6 CR), 9 mg/kg per injection (6/6 CR), and 5.6 mg/kg per injection (2/6 CR, 5/6 PR), and TFS (Tumor Free Survivors) on day 120 were only obtained post treatment with cabazitaxel at 14.5 mg/kg per injection (6/6), and at 9 mg/kg per injection (5/6).

In comparison, 3/6 mice displayed CR and 5/6 PR at 14.5 mg/kg per injection of docetaxel without TFS, docetaxel achieving only PR at 9 (2/6) and 5.6 mg/kg per injection (4/6) (Table 1 and Figure 2).

In conclusion, cabazitaxel is more active than docetaxel against the human pediatric tumor, rhabdomyosarcoma RH-30.

Cabazitaxel achieves 100% CR at 2 dose levels, leading to TFS, tumor regressions being also observed at the third dose level.

In comparison, docetaxel only induces CR at the highest dose tested.

Example 2: ANTITUMOR ACTIVITY OF CABAZITAXEL AND DOCETAXEL AGAINST HUMAN EWING'S SARCOMA TC-71 IN SCID FEMALE MICE.

5 In this example, the better antitumor activity of cabazitaxel as compared to docetaxel for tumor growth inhibition was demonstrated *in vivo*.

10 The selected tumor model was a human Ewing's sarcoma TC-71, xenografted in SCID mice [Whang-Peng J, et al. Cancer Genet Cytogenet. 1986 Apr 1;21(3):185208].

15 Cabazitaxel and docetaxel were weighed for each treatment and dissolved in ethanol. Treatment solutions were prepared first by mixing 1 volume of ethanolic stock solution and 1 volume of polysorbate 80, then by adding 18 volumes of glucose 5% in water.

Cabazitaxel and docetaxel were administered intravenously on days 12 and 16 after tumor implantation.

20 The results of the experiments are reported in Tables 4, 5 & 6 and in Figures 3 & 4.

25 The Td in days was estimated from the plot of the log linear growth of the control group tumors in exponential growth (100 to 1,000 mm³ range) and the number of tumor regressions observed after therapy. Tumor doubling time was 2.5 days.

The following end points were used:

- Toxicity was declared at dosages inducing $\geq 20\%$ body weight loss or $\geq 10\%$ drug death

30 - Relative tumor growth inhibition was determined on day 21 post tumor implantation when the median tumor size in the control group was 1588.5 mm³.

- Antitumor efficacy was determined by calculating the $\Delta T/\Delta C$ value in percent, according to the above-mentioned formula;

- Tumor regressions (as explained above);

35 - Statistical analysis performed (as explained above).

Table 4 Evaluation of the efficacy of cabazitaxel and docetaxel in SCID female mice bearing human Ewing's sarcoma TC-71.

Agent	Route/ Dosage in mL/kg per injection	Dosage in mg/kg per injection (total dose)	Schedule in days	Drug death	Average body weight change in % per mouse at nadir (day of nadir)	$\Delta T/\Delta C$ in % (day 21)	Regressions		Tumor free survivors at day 120	P-value (Day 21) ^a	Biological interpretation
							Partial	Complete			
CABAZITAXEL	IV (16)	14.5 (29)		0/7	-9.0 (23)	<0	7/7	7/7	6/7	p<0.0001	Highly Active
		9.0 (18)	12;16	0/7	-7.0 (18)	<0	7/7	6/7	6/7	p<0.0001	Highly Active
		5.6 (11.2)		0/7	-7.0 (18)	<0	6/7	0/7	0/7	p<0.0001	Highly Active
		3.5 (7.0)		0/7	-2.3 (21)	27	0/7	0/7	0/7	p=0.0047	Active
DOCETAXEL	IV (16)	14.5 (29)		0/7	-12.4 (23)	<0	6/7	2/7	1/7	p<0.0001	Highly Active
		9.0 (18)	12;16	0/7	-10.8 (23)	<0	2/7	0/7	0/7	p<0.0001	Highly Active
		5.6 (11.2)		0/7	-13.7 (22)	31	0/7	0/7	0/7	p=0.0400	Active
		3.5 (7.0)		0/7	-1.8 (13)	77	0/7	0/7	0/7	p=0.9778	Inactive
Control	-	-	-	0/10	-0.8 (13)	-	0/10	0/10	0/10		

Tumor doubling time = 2.5 days. Tumor size at start of therapy was 126 – 294 mm³, with a median tumor burden per group of 172 -198 mm³.

Mice average weight: Due to body weight heterogeneity (range: docetaxel = 19.70 - 24.15 g; cabazitaxel = 19.25 – 25.07 g) dosages were adjusted to individual body weight.

Abbreviations used $\Delta T/\Delta C$ = ratio of median tumor volume changes from baseline between treated and control groups.

a) Statistical analysis: p-value obtained with a contrast analysis versus control with Bonferroni-Holm adjustment for multiplicity after Anova-Type on tumor volume changes from baseline.

The median tumor burden at start of therapy was 172 to 198 mm³.

Cabazitaxel and docetaxel were administered as single agents by IV tail vein injection on day 12 and day 16 post tumor at the following doses, 14.5, 9, 5.6 and 3.5 mg/kg per injection (Table 4).

Cabazitaxel and docetaxel were well tolerated with a maximum 9% bwl on day 23 for cabazitaxel and 13.7% bwl on day 22 for docetaxel (Table 4 and Figure 3).

Cabazitaxel and docetaxel were both highly active, $\Delta T/\Delta C < 0\%$ on day 21 ($p < 0.0001$) at 14.5, 9.0 and 5.6 mg/kg per injection for cabazitaxel and at 14.5 and 9.0 mg/kg per injection for docetaxel.

Cabazitaxel at 3.5mg/kg per injection was considered active ($\Delta T/\Delta C = 27\%$ on day 21, $p = 0.0047$), while docetaxel at 5.6 mg/kg per injection was considered active ($\Delta T/\Delta C = 31\%$ on day 21, $p = 0.0400$), but inactive at 3.5 mg/kg per injection, $\Delta T/\Delta C > 40\%$ on day 21, NS (Table 4).

Table 5 Antitumor activity of cabazitaxel and docetaxel against human Ewing's sarcoma TC-71 bearing SCID mice: Comparison of each agent versus control group.

Tumor volume changes from baseline: Median (nMad) and Anova-Type followed by a contrast analysis versus control on tumor volume changes from baseline					
Group	Day				
	Global	14	16	19	21
Control	-	157 (86) n=10	399 (205.3) n=10	917.5 (396.6) n=10	1354.5 (583.4) n=10
	-	-	-	-	-
Cabazitaxel 14.5 mg/kg	-	36 (53.4) n=7	32 (47.4) n=7	-140 (44.5) n=7	-166 (32.6) n=7
	p<.0001	p=0.0029	p<.0001	p<.0001	p<.0001
Cabazitaxel 9 mg/kg	-	54 (43) n=7	52 (91.9) n=7	-105 (26.7) n=7	-166 (57.8) n=7
	p<.0001	p=0.012	p<.0001	p<.0001	p<.0001
Cabazitaxel 5.6 mg/kg	-	88 (29.7) n=7	150 (80.1) n=7	-18 (46) n=7	-81 (28.2) n=7
	p<.0001	p=0.2155	p=0.0004	p<.0001	p<.0001
Cabazitaxel 3.5 mg/kg	-	78 (43) n=7	194 (32.6) n=7	355 (112.7) n=7	369 (93.4) n=7
	p=0.0229	p=0.1702	p=0.0676	p=0.2377	p=0.0047
Docetaxel 14.5 mg/kg	-	96 (86) n=7	154 (140.8) n=7	-72 (115.6) n=7	-130 (112.7) n=7
	p<.0001	p=0.2155	p<.0001	p<.0001	p<.0001
Docetaxel 9 mg/kg	-	108 (19.3) n=7	222 (29.7) n=7	139 (151.2) n=7	-36 (118.6) n=7
	p<.0001	p=0.4719	p=0.0393	p<.0001	p<.0001
Docetaxel 5.6 mg/kg	-	116 (4.4) n=7	268 (17.8) n=7	371 (150.5) n=6	416 (146.8) n=6
	p=0.2527	p=0.6391	p=0.7707	p=0.3831	p=0.0400
Docetaxel 3.5 mg/kg	-	101 (26.7) n=7	320 (90.4) n=7	629 (200.2) n=7	1044 (243.1) n=7
	p=0.6891	p=0.6391	p=0.8453	p=0.864	p=0.9778

p-value: obtained with a contrast analysis versus control with Bonferroni-Holm adjustment for multiplicity after Anova-Type on tumor volume changes from baseline

The effect of cabazitaxel was significant in comparison with control from days 14 to 21 at 14.5 and 9.0 mg/kg per injection, for days 16, 19 and 21 at 5.6 mg/kg per injection, and on day 21 at 3.5 mg/kg per injection (Table 5 and Figure 4).

In this study, docetaxel had a significant effect in comparison with control on days 16, 19 and 21 at 14.5 and 9 mg/kg per injection (global p values of p<0.0001; Table 5 and Figure 4).

A significant effect was also seen on day 21 for docetaxel at 5.6 mg/kg per injection (p=0.04). Docetaxel at 3.5 mg/kg per injection had no significant effect on tumor volume changes as compared to the control group (Table 5 and Figure 4).

Table 6 Antitumor activity of cabazitaxel and docetaxel against human Ewing's sarcoma TC-71 bearing SCID mice: Comparison of the agents at the same dose.

Tumor volume changes from baseline:												
Median (nMad) and Anova-Type followed by a contrast analysis on tumor volume changes from baseline												
Day	Cabazitaxel 3.5 mg/kg n=7	Docetaxel 3.5 mg/kg n=7	P value	Cabazitaxel 5.6 mg/kg n=7	Docetaxel 5.6 mg/kg n=7	P value	Cabazitaxel 9 mg/kg n=7	Docetaxel 9 mg/kg n=7	P value	Cabazitaxel 14.5 mg/kg n=7	Docetaxel 14.5 mg/kg n=7	P value
14	78 (43) n=7	101 (26.7) n=7	0.1681	88 (29.7) n=7	116 (4.4) n=7	0.2209	54 (43) n=7	108 (19.3) n=7	0.0755	36 (53.4) n=7	96 (86) n=7	0.3339
16	194 (32.6) n=7	320 (90.4) n=7	<.0001	150 (80.1) n=7	268 (17.8) n=7	0.0096	52 (91.9) n=7	222 (29.7) n=7	0.0006	32 (47.4) n=7	154 (140.8) n=7	0.0404
19	355 (112.7) n=7	629 (200.2) n=7	0.0031	-18 (46) n=7	371 (150.5) n=6	<.0001	-105 (26.7) n=7	139 (151.2) n=7	<.0001	-140 (44.5) n=7	-72 (115.6) n=7	0.1164
21	369 (93.4) n=7	1044 (243.1) n=7	<.0001	-81 (28.2) n=7	416 (146.8) n=6	<.0001	-166 (57.8) n=7	-36 (118.6) n=7	0.0019	-166 (32.6) n=7	-130 (112.7) n=7	0.2719
26				-162 (65.2) n=7	1022.5 (493) n=6	<.0001	-196 (51.9) n=7	158 (173.5) n=7	<.0001	-184 (43) n=7	-130 (80.1) n=7	0.1633
28							-196 (50.4) n=7	243 (244.6) n=7	<.0001	-194 (47.4) n=7	-144 (56.3) n=7	0.0608
30							-196 (50.4) n=7	406 (252) n=7	<.0001	-198 (53.4) n=7	-126 (80.1) n=7	0.0112
34							-196 (72.6) n=7	867 (209) n=5	<.0001	-198 (53.4) n=7	-49 (260.9) n=7	0.0048
36										-180 (53.4) n=7	75 (330.6) n=7	0.0055
40										-180 (53.4) n=7	763 (775.4) n=7	0.0259

p-value: obtained with a contrast analysis to compare the compounds at the same tested dose after 2-way Anova-Type on tumor volume changes from baseline on the two corresponding groups

Upon comparison between cabazitaxel and docetaxel at equivalent doses, a significant difference was observed with regards to improved antitumor activity for cabazitaxel.

- At 14.5 mg/kg per injection, a significant difference was observed between cabazitaxel and docetaxel on day 16, and from day 30 to day 40.
- At 9.0 mg/kg per injection, a significant difference was observed from day 16 to 34.
- At 5.6 mg/kg per injection, a significant difference was observed from day 16 to 26.
- At 3.5 mg/kg per injection, a significant difference was observed from days 16 to 21 (Table 6; $p < 0.05$).

Tumor regressions and TFS were observed at the 2 highest doses of cabazitaxel, 14.5mg/kg per injection (7/7 CR, 6/7 TFS) and 9 mg/kg per injection (6/7 CR, 7/7 PR, 6/7 TFS), 6/7 PR being achieved at 5.6 mg/kg per injection.

In comparison, CR and TFS were only obtained at the highest dose of docetaxel, 14.5 mg/kg per injection (2/7 CR, 6/7 PR, 1/7 TFS), 5/7 PR being observed at 9 mg/kg per injection (Table 4 and Figure 4).

In conclusion, cabazitaxel is also more active than docetaxel against this second human pediatric tumor, Ewing's sarcoma TC-71.

Cabazitaxel achieves 6/7 TFS at 2 dose levels, 6/7 PR being also observed at the third dose level. In comparison, docetaxel only induces CR at the highest dose tested.

Example 3: ANTITUMOR ACTIVITY OF CABAZITAXEL AND DOCETAXEL AGAINST HUMAN EWING'S SARCOMA SK-ES-1 IN SCID FEMALE MICE.

In this example, the better antitumor activity of cabazitaxel as compared to docetaxel for tumor growth inhibition was demonstrated *in vivo*.

The selected tumor model was a human Ewing's sarcoma SK-ES-1, xenografted in SCID mice [Fogh J. New York: Plenum Press, 1975].

Cabazitaxel and docetaxel were weighed for each treatment and dissolved in ethanol. Treatment solutions were prepared first by mixing 1 volume of ethanolic stock solution and 1 volume of polysorbate 80, then by adding 18 volumes of glucose 5% in water.

Cabazitaxel and docetaxel were administered intravenously on days 15 and 19 after tumor implantation.

The results of the experiments are reported in Tables 7, 8 & 9 and in Figures 5 & 6.

The Td in days was estimated from the plot of the log linear growth of the control group tumors in exponential growth (100 to 1,000 mm³ range) and the number of tumor regressions observed after therapy.

Tumor doubling time was 6.1 days.

The following end points have been used:

- Toxicity was declared at dosages inducing $\geq 20\%$ body weight loss or $\geq 10\%$ drug death;
- Relative tumor growth inhibition was determined on day 22 post tumor implantation when the median tumor size in the control group was 456 mm³;
- Antitumor efficacy was determined by calculating the $\Delta T/\Delta C$ value in percent, according to the above-mentioned formula;
- Tumor regressions (as explained above);
- Statistical analysis performed (as explained above).

Table 7 Evaluation of the efficacy of cabazitaxel and docetaxel in SCID female mice bearing a model of human Ewing's sarcoma SK-ES-1.

Agent	Route/ Dosage in mL/kg per injection	Dosage in mg/kg per injection (total dose)	Schedule in days	Drug death	Average body weight change in % per mouse at nadir (day of nadir)	$\Delta T/\Delta C$ in % (day 22)	Regressions		Tumor free survivors at day 120	P value (Day 22) ^a	Biological interpretation
							Partial	Complete			
CABAZITAXEL	IV (16)	14.5 (29)		0/7	-7.1 (20)	<0	7/7	6/7	3/7	p<0.0001	Highly Active
		9.0 (18)	15,19	0/7	-6.3 (16)	<0	7/7	0/7	0/7	p<0.0001	Highly Active
		5.6 (11.2)		0/7	-4.2 (16)	<0	7/7	0/7	0/7	p<0.0001	Highly Active
		3.5 (7.0)		0/7	-4.4 (16)	22	0/7	0/7	0/7	p=0.0422	Active
DOCETAXEL	IV (16)	14.5 (29)		0/7	-10.5 (27)	<0	7/7	3/7	0/7	p<0.0001	Highly Active
		9.0 (18)	15,19	0/7	-6.6 (23)	<0	6/7	0/7	0/7	p<0.0001	Highly Active
		5.6 (11.2)		0/7	-5.4 (16)	<0	1/7	0/7	0/7	p=0.0001	Highly Active
		3.5 (7.0)		0/7	-2.1 (16)	72	0/7	0/7	0/7	p=0.0978	Inactive
Control	-	-	-	0/10	-1.4 (16)	-	0/10	0/10	0/10		

Tumor doubling time = 6.1 days. Tumor size at start of therapy was 126-384mm³, with a median tumor burden per group of 221-245mm³.

Mice average weight: Due to body weight heterogeneity (range: DOCETAXEL= 19.09 - 26.69g; CABAZITAXEL = 19.13 - 25.19g) dosages were adjusted to individual body weight.

Abbreviations used $\Delta T/\Delta C$ = ratio of median tumor volume changes from baseline between treated and control groups.

a) Statistical analysis: p-value obtained with a contrast analysis versus control with Bonferroni-Holm adjustment for multiplicity after Anova-Type on tumor volume changes from baseline.

The median tumor burden at start of therapy was 221 to 245 mm³.

Cabazitaxel and docetaxel were administered as single agents by IV tail vein injection on day 15 and day 19 post tumor at the following doses, 14.5, 9.0, 5.6 and 3.5 mg/kg per injection (Table 7).

Cabazitaxel and docetaxel were well tolerated with a maximum 7.1% bwl on day 20 for cabazitaxel and 10.5% bwl on day 27 for docetaxel (Table 7 and Figure 5).

Cabazitaxel and docetaxel were both highly active at 14.5, 9.0 and 5.6 mg/kg per injection, $\Delta T/\Delta C < 0\%$ on day 22 ($p < 0.0001$ for all doses).

Cabazitaxel at 3.5mg/kg per injection was considered active ($\Delta T/\Delta C = 22\%$ on day 22, $p = 0.0422$), while docetaxel at 3.5 mg/kg per injection was inactive, $\Delta T/\Delta C > 40\%$ on day 22, NS (Table 7).

Table 8 Antitumor activity of cabazitaxel and docetaxel against human Ewing's sarcoma SK-ES-1 bearing SCID mice: Comparison of each agent versus control group.

Tumor volume changes from baseline: Median (nMad) and Anova-Type followed by a contrast analysis versus control on tumor volume changes from baseline					
Group	Day				
	Global	19	22	25	28
Control	-	32 (81.5) n=10	188.5 (149) n=10	341.5 (123.1) n=10	648.5 (196.4) n=10
	-	-	-	-	-
Cabazitaxel 14.5 mg/kg	-	-108 (91.9) n=7	-203 (87.5) n=7	-221 (81.5) n=7	-221 (81.5) n=7
	p<.0001	p=0.0053	p<.0001	p<.0001	p<.0001
Cabazitaxel 9 mg/kg	-	25 (37.1) n=7	-137 (60.8) n=7	-227 (100.8) n=7	-227 (100.8) n=7
	p<.0001	p=1.0000	p<.0001	p<.0001	p<.0001
Cabazitaxel 5.6 mg/kg	-	-31 (87.5) n=7	-126 (86) n=7	-157 (81.5) n=7	-157 (81.5) n=7
	p<.0001	p=0.7871	p<.0001	p<.0001	p<.0001
Cabazitaxel 3.5 mg/kg	-	32 (207.6) n=7	41 (108.2) n=7	180 (100.8) n=7	499 (324.7) n=7
	p=0.6074	p=1.0000	p=0.0422	p=0.5810	p=0.9384
Docetaxel 14.5 mg/kg	-	-18 (77.1) n=7	-156 (56.3) n=7	-173 (69.7) n=7	-164 (56.3) n=7
	p<.0001	p=0.5639	p<.0001	p<.0001	p<.0001
Docetaxel 9 mg/kg	-	0 (37.1) n=7	-101 (62.3) n=7	-126 (32.6) n=7	-126 (46) n=7
	p<.0001	p=1.0000	p<.0001	p<.0001	p<.0001
Docetaxel 5.6 mg/kg	-	0 (106.7) n=7	-36 (60.8) n=7	168 (80.1) n=7	342 (89) n=7
	p=0.0194	p=1.0000	p=0.0001	p=0.0359	p=0.1047
Docetaxel 3.5 mg/kg	-	52 (89) n=7	136 (266.9) n=7	712 (29.7) n=7	900 (373.6) n=7
	p=0.7742	p=1.0000	p=0.0978	p=0.5810	p=0.9384

p-value: obtained with a contrast analysis versus control with Bonferroni-Holm adjustment for multiplicity after Anova-Type on tumor volume changes from baseline

The effect of cabazitaxel was significant in comparison with control from days 19 to 28 at 14.5 mg/kg per injection, on days 22 to 28 at 9.0 and 5.6 mg/kg per injection. Global p values were $p < 0.0001$ for each dose.

5

A significant effect was also seen on day 22 only for cabazitaxel at 3.5mg/kg per injection ($p=0.0422$) (Table 8 and Figure 6).

10 In this study, docetaxel had a significant effect in comparison with control on days 22 to 28 at 14.5 and 9 mg/kg per injection and on day 22 and 25 at 5.6 mg/kg per injection. Global p values were $p < 0.0001$, $p < 0.001$ & $p = 0.0194$ respective for each dose (Table 8 and Figure 6).

Docetaxel at 3.5 mg/kg per injection had no significant effect on tumor volume changes as compared to the control group.

15

Table 9 Antitumor activity of cabazitaxel and docetaxel against human Ewing's sarcoma SK-ES-1 bearing SCID mice: Comparison of the agents at the same dose.

Tumor volume changes from baseline:												
Median (nMad) and Anova-Type followed by a contrast analysis on tumor volume changes from baseline												
Day	Cabazitaxel 3.5 mg/kg	Docetaxel 3.5 mg/kg	P value	Cabazitaxel 5.6 mg/kg	Docetaxel 5.6 mg/kg	P value	Cabazitaxel 9 mg/kg	Docetaxel 9 mg/kg	P value	Cabazitaxel 14.5 mg/kg	Docetaxel 14.5 mg/kg	P value
19	32 (207.6) n=7	52 (89) n=7	0.7323	-31 (87.5) n=7	0 (106.7) n=7	0.3683	25 (37.1) n=7	0 (37.1) n=7	0.5214	-108 (91.9) n=7	-18 (77.1) n=7	0.4035
22	41 (108.2) n=7	136 (266.9) n=7	0.3594	-126 (86) n=7	-36 (60.8) n=7	0.0466	-137 (60.8) n=7	-101 (62.3) n=7	0.1647	-203 (87.5) n=7	-156 (56.3) n=7	0.2939
25	180 (100.8) n=7	712 (29.7) n=7	0.0057	-157 (81.5) n=7	168 (80.1) n=7	<.0001	-227 (100.8) n=7	-126 (32.6) n=7	0.0031	-221 (81.5) n=7	-173 (69.7) n=7	0.6869
28	499 (324.7) n=7	900 (373.6) n=7	0.1065	-157 (81.5) n=7	342 (89) n=7	<.0001	-227 (100.8) n=7	-126 (46) n=7	0.0005	-221 (81.5) n=7	-164 (56.3) n=7	0.6382
32				-128 (112.7) n=7	480 (204.6) n=7	<.0001	-231 (78.6) n=7	-49 (100.8) n=7	<.0001	-221 (87.5) n=7	-162 (60.8) n=7	0.25
35				-157 (112.7) n=7	2005 (1055.6) n=7	<.0001	-231 (78.6) n=7	201 (256.5) n=7	<.0001	-221 (87.5) n=7	-162 (60.8) n=7	0.257
39										-221 (108.2) n=7	290 (468.5) n=7	0.0002
41										-221 (140.8) n=7	274 (299.5) n=6	0.0011
43										-221 (140.8) n=7	427.5 (428.5) n=6	0.0002
45										-144 (222.4) n=7	574 (566.4) n=5	0.0014
p-value: obtained with a contrast analysis to compare the compounds at the same tested dose after 2-way Anova-Type on tumor volume changes from baseline on the two corresponding groups												

Upon comparison between cabazitaxel and docetaxel at equivalent doses, a significant difference was observed with regards to improved antitumor activity for cabazitaxel.

- At 14.5 mg/kg per injection, a significant difference was observed between docetaxel and cabazitaxel from day 39 to day 45.
- At 9.0 mg/kg per injection, a significant difference was observed from day 25 to 35.
- At 5.6 mg/kg per injection, a significant difference was observed from day 22 to 35.
- At 3.5 mg/kg per injection, a significant difference was observed on day 25 only (Table 9; $p < 0.05$).

CR and TFS were observed at the highest dose of cabazitaxel, 14.5 mg/kg per injection (6/7 CR, 7/7 PR, 3/7 TFS), 100 % PR being achieved at 9 and 5.6 mg/kg per injection.

In comparison only 3/7 mice displayed CR at 14.5 mg/kg per injection of docetaxel, with 7/7 PR and no TFS on day 120. At 9 and 5.6 mg/kg per injection, docetaxel induced 6/7 and 1/7 PR, respectively (Table 7 and Figure 6).

In conclusion, cabazitaxel is more also active than docetaxel against this third human pediatric tumor, Ewing's sarcoma SK-ES-1.

Cabazitaxel achieves 100% PR at a 3 dose levels, with 6/7 CR leading to 3/7 TFS at the highest doses tested. In comparison, docetaxel induced 3/7 CR at the highest dose tested and no TFS.

Example 4: ANTITUMOR ACTIVITY OF CABAZITAXEL AND DOCETAXEL AGAINST HUMAN OSTEOSARCOMA DM77 IN NUDE FEMALE MICE.

5 In this example, the better antitumor activity of cabazitaxel as compared to docetaxel for tumor growth inhibition was demonstrated *in vivo*.

The selected tumor model, DM77, was a low passage patient-derived tumor xenograft derived from an osteosarcoma taken from the lung of a 19 year old male patient.

10 The results of the experiments are reported below in Tables 10, 11 & 12 and in Figure 7.

The tumor doubling time (in days; Td) was 6.6 days.

15 The following end points were used:

- Toxicity was declared at dosages inducing $\geq 20\%$ body weight loss or $\geq 10\%$ drug death;

- Antitumor efficacy was determined by calculating the $\Delta T/\Delta C$ value in percent on day 21 post treatment initiation, according to the above mentioned formula;

20 - Individual tumor volume changes from baseline were analyzed by a non-parametric two-way ANOVA-TYPE (with factors: group and repeated day from 3 to 21) followed by a post-hoc contrasts analysis, with Bonferroni-Holm adjustment for multiplicity, comparing all treated groups to the control group on day 21. Additionally, a non parametric two-way ANOVA-TYPE (with factors: treated group and repeated day from 3 to 56) was performed and followed by a contrast analysis, with Bonferroni-Holm adjustment for multiplicity, to compare at each day the effects of docetaxel and cabazitaxel when administered at the same dose or at equi-toxic doses.

25 - At study completion, tumor growth delay (T-C) in days is calculated using the median time to endpoint (MTTE) value for each treatment (T) group versus control (C). The volume endpoint for T-C calculations was chosen to be 1400 mm³. A Log Rank multiple comparison test with Bonferroni-Holm adjustment for multiplicity was applied on individual TTE to compare the treated groups to the control group.

- Tumor regressions (as explained above).

Results:

Cabazitaxel and docetaxel demonstrate anti-tumor effects compared to the control (Figure 7 and Table 11). At day 21, a $\Delta T/\Delta C$ of 14.1% or 18.5% was reported for animals treated with 5.8 mg/kg of cabazitaxel or docetaxel, respectively and 0% or 9.6% $\Delta T/\Delta C$ was reported for animals treated with 9.3 mg/kg of cabazitaxel or docetaxel, respectively. Animals dosed with 15 or 24.2 mg/kg had a $\Delta T/\Delta C$ lower than 0% for both test agents.

Comparison of tumor volume changes demonstrated that cabazitaxel at 9.3 mg/kg was more efficacious than docetaxel from day 25 to day 56 (Table 12). Similar results are observed when comparing the numbers of PR between treatment groups at 9.3 mg/kg (2/9 versus 0/9 PR, respectively) (Table 11).

Using weight loss as a gross indicator of toxicity, docetaxel appears to more toxic than cabazitaxel (Table 10). Docetaxel at 24.2 mg/kg was inducing an excessive body weight loss of 17% on day 14. At 15 mg/kg, docetaxel is inducing 14% body weight loss on day 11, which is comparable to the 15% body weight loss observed for cabazitaxel at 24.2 mg/kg on day 14. Alternative analysis, adjusting for the higher level of toxicity was performed (Table 12). The tumor volume changes from baseline for docetaxel at 5.8, 9.3, or 15 mg/kg were compared along time to cabazitaxel at 9.3, 15, or 24.2 mg/kg, respectively. Docetaxel was significantly different from cabazitaxel: 5.8 mg/kg docetaxel to 9.3 mg/kg cabazitaxel (from day 18) and 9.3 mg/kg docetaxel to 15 mg/kg cabazitaxel (from day 11). The comparison of tumor volume changes did not show any significant differences at the highest dosages, the study being terminated before the regrowth of the tumors.

Table 10 - Cabazitaxel and docetaxel toxicity in nude mice bearing DM77 osteosarcoma

Treatment	Dose (mg/kg)	Route/Schedule	Weight Change at Nadir		Drug Deaths	
			%	Day	Total	Day (#)
Control	--	i.v./ q4dx3	--	--	--	--
Cabazitaxel	5.8	i.v./ q4dx3	-5%	11	0	--
	9.3	i.v./ q4dx3	-8%	11	0	--
	15	i.v./ q4dx3	-9%	11	0	--
	24.2	i.v./ q4dx3	-15%	14	0	--
Docetaxel	5.8	i.v./ q4dx3	-6%	11	0	--
	9.3	i.v./ q4dx3	-7%	14	0	--
	15	i.v./ q4dx3	-14%	11	0	--
	24.2	i.v./ q4dx3	-17%	14	0	--

Table 11 - Cabazitaxel and docetaxel antitumor activity in nude mice bearing DM77 osteosarcoma

Treatment	Dose (mg/kg)	Route/Schedule	Tumor Volume Data (Day 21)			MTTE (days)	pvalue**	T-C (days)	n	#PR/CR/TFS
			Median (mm ³)	$\Delta T/\Delta C$ %	pvalue*					
Control	--	i.v./ q4dx3	1102.5			25	--	--	10	--
Cabazitaxel	5.8	i.v./ q4dx3	333	14.1	p=0.0006	49	p=0.0132	24	9	0/0/0
	9.3	i.v./ q4dx3	131	0	p<0.0001	>60	p<.0001	>35	9	2/0/0
	15	i.v./ q4dx3	78	-9.3	p<0.0001	>60	p<.0001	>35	9	6/0/0
	24.2	i.v./ q4dx3	101.5	-6.9	p<0.0001	>60	p<.0001	>35	10	5/1/1
Docetaxel	5.8	i.v./ q4dx3	300	18.5	p=0.0056	53	p=0.0023	28	9	0/0/0
	9.3	i.v./ q4dx3	266	9.6	p<0.0001	>60	p=0.0014	>35	9	0/0/0
	15	i.v./ q4dx3	78	-5.9	p<0.0001	>60	p<.0001	>35	9	3/0/0
	24.2	i.v./ q4dx3	71.5	-6.1	p<0.0001	>60	p<.0001	>35	10	6/1/1

*: Contrasts analysis versus control with Bonferroni-Holm adjustment for multiplicity following a non parametric two-way Anova-Type on tumor volume changes from baseline

** : Log-Rank multiple comparisons test versus control on individuals time to event

Table 12 - Comparison of the tumor volumes of the groups treated with cabazitaxel and docetaxel at the same dose and at equi-toxic doses in nude mice bearing DM77 osteosarcoma

Median +/- nMAD (number of subject) and pvalue [*]								
	Cabazitaxel 5.8 mg/kg	Cabazitaxel 9.3 mg/kg	Cabazitaxel 15 mg/kg	Cabazitaxel 24.2 mg/kg	Docetaxel 5.8 mg/kg	Docetaxel 9.3 mg/kg	Docetaxel 15 mg/kg	Docetaxel 24.2 mg/kg
DAY 4	47 +/- 47 (n=9)	54 +/- 54 (n=9)	0 +/- 0 (n=9)	22 +/- 22 (n=10)	47 +/- 47 (n=9)	87 +/- 40 (n=9)	66 +/- 66 (n=9)	0 +/- 0 (n=10)
Comparison versus	Docetaxel 5.8 mg/kg	Docetaxel 9.3 mg/kg	Docetaxel 15 mg/kg	Docetaxel 24.2 mg/kg	Cabazitaxel 9.3 mg/kg	Cabazitaxel 15 mg/kg	Cabazitaxel 24.2 mg/kg	
	p=1.0000	p=1.0000	p=1.0000	p=1.0000	p=1.0000	p=1.0000	p=1.0000	
DAY 7	121 +/- 80 (n=9)	73 +/- 73 (n=9)	0 +/- 25 (n=9)	0 +/- 9.5 (n=10)	73 +/- 23 (n=9)	87 +/- 42 (n=9)	73 +/- 73 (n=9)	0 +/- 0 (n=10)
Comparison versus	Docetaxel 5.8 mg/kg	Docetaxel 9.3 mg/kg	Docetaxel 15 mg/kg	Docetaxel 24.2 mg/kg	Cabazitaxel 9.3 mg/kg	Cabazitaxel 15 mg/kg	Cabazitaxel 24.2 mg/kg	
	p=1.0000	p=1.0000	p=1.0000	p=1.0000	p=1.0000	p=0.5271	p=1.0000	
DAY 11	162 +/- 89 (n=9)	19 +/- 35 (n=9)	-53 +/- 19 (n=9)	-26.5 +/- 26.5 (n=10)	122 +/- 56 (n=9)	96 +/- 77 (n=9)	-41 +/- 41 (n=9)	-50 +/- 24 (n=10)
Comparison versus	Docetaxel 5.8 mg/kg	Docetaxel 9.3 mg/kg	Docetaxel 15 mg/kg	Docetaxel 24.2 mg/kg	Cabazitaxel 9.3 mg/kg	Cabazitaxel 15 mg/kg	Cabazitaxel 24.2 mg/kg	
	p=1.0000	p=1.0000	p=1.0000	p=1.0000	p=1.0000	p=0.0008	p=1.0000	
DAY 14	162 +/- 97 (n=9)	19 +/- 35 (n=9)	-53 +/- 27 (n=9)	-29.5 +/- 29.5 (n=10)	129 +/- 63 (n=9)	96 +/- 69 (n=9)	-41 +/- 41 (n=9)	-55.5 +/- 20 (n=10)
Comparison versus	Docetaxel 5.8 mg/kg	Docetaxel 9.3 mg/kg	Docetaxel 15 mg/kg	Docetaxel 24.2 mg/kg	Cabazitaxel 9.3 mg/kg	Cabazitaxel 15 mg/kg	Cabazitaxel 24.2 mg/kg	
	p=1.0000	p=1.0000	p=1.0000	p=1.0000	p=1.0000	p<0.0001	p=1.0000	
DAY 18	195 +/- 122 (n=9)	0 +/- 33 (n=9)	-73 +/- 20 (n=9)	-61.5 +/- 27 (n=10)	169 +/- 116 (n=9)	96 +/- 69 (n=9)	-53 +/- 17 (n=9)	-55.5 +/- 20 (n=10)
Comparison versus	Docetaxel 5.8 mg/kg	Docetaxel 9.3 mg/kg	Docetaxel 15 mg/kg	Docetaxel 24.2 mg/kg	Cabazitaxel 9.3 mg/kg	Cabazitaxel 15 mg/kg	Cabazitaxel 24.2 mg/kg	
	p=1.0000	p=0.1171	p=1.0000	p=1.0000	p=0.0302	p<0.0001	p=1.0000	
DAY 21	129 +/- 129 (n=9)	0 +/- 34 (n=9)	-85 +/- 13 (n=9)	-63 +/- 25.5 (n=10)	169 +/- 103 (n=9)	88 +/- 74 (n=9)	-54 +/- 12 (n=9)	-55.5 +/- 10.5 (n=10)
Comparison versus	Docetaxel 5.8 mg/kg	Docetaxel 9.3 mg/kg	Docetaxel 15 mg/kg	Docetaxel 24.2 mg/kg	Cabazitaxel 9.3 mg/kg	Cabazitaxel 15 mg/kg	Cabazitaxel 24.2 mg/kg	
	p=1.0000	p=0.1509	p=1.0000	p=1.0000	p=0.0175	p<0.0001	p=1.0000	
DAY 25	96 +/- 115 (n=9)	-19 +/- 26 (n=9)	-85 +/- 13 (n=9)	-69.5 +/- 24.5 (n=10)	217 +/- 151 (n=9)	124 +/- 93 (n=9)	-66 +/- 17 (n=9)	-55.5 +/- 10.5 (n=10)
Comparison versus	Docetaxel 5.8 mg/kg	Docetaxel 9.3 mg/kg	Docetaxel 15 mg/kg	Docetaxel 24.2 mg/kg	Cabazitaxel 9.3 mg/kg	Cabazitaxel 15 mg/kg	Cabazitaxel 24.2 mg/kg	
	p=1.0000	p=0.0028	p=1.0000	p=1.0000	p=0.0002	p<0.0001	p=1.0000	
DAY 28	96 +/- 115 (n=9)	-45 +/- 26 (n=9)	-85 +/- 13 (n=9)	-60 +/- 28.5 (n=10)	290 +/- 198 (n=9)	124 +/- 171 (n=9)	-66 +/- 17 (n=9)	-53.5 +/- 13 (n=10)
Comparison versus	Docetaxel 5.8 mg/kg	Docetaxel 9.3 mg/kg	Docetaxel 15 mg/kg	Docetaxel 24.2 mg/kg	Cabazitaxel 9.3 mg/kg	Cabazitaxel 15 mg/kg	Cabazitaxel 24.2 mg/kg	
	p=1.0000	p=0.0002	p=1.0000	p=1.0000	p<0.0001	p<0.0001	p=1.0000	
DAY 32	96 +/- 109 (n=9)	-45 +/- 26 (n=9)	-85 +/- 19 (n=9)	-60 +/- 28.5 (n=10)	332 +/- 266 (n=9)	154 +/- 201 (n=9)	-66 +/- 17 (n=9)	-53.5 +/- 33 (n=10)
Comparison versus	Docetaxel 5.8 mg/kg	Docetaxel 9.3 mg/kg	Docetaxel 15 mg/kg	Docetaxel 24.2 mg/kg	Cabazitaxel 9.3 mg/kg	Cabazitaxel 15 mg/kg	Cabazitaxel 24.2 mg/kg	
	p=1.0000	p<0.0001	p=1.0000	p=1.0000	p<0.0001	p<0.0001	p=1.0000	
DAY 35	169 +/- 182 (n=9)	-66 +/- 7 (n=9)	-85 +/- 19 (n=9)	-60 +/- 35 (n=10)	342 +/- 250 (n=9)	169 +/- 235 (n=9)	-66 +/- 13 (n=9)	-57.5 +/- 45.5 (n=10)
Comparison versus	Docetaxel 5.8 mg/kg	Docetaxel 9.3 mg/kg	Docetaxel 15 mg/kg	Docetaxel 24.2 mg/kg	Cabazitaxel 9.3 mg/kg	Cabazitaxel 15 mg/kg	Cabazitaxel 24.2 mg/kg	
	p=1.0000	p<0.0001	p=1.0000	p=1.0000	p<0.0001	p<0.0001	p=1.0000	

Median +/- nMAD (number of subject) and pvalue [*]								
	Cabazitaxel 5.8 mg/kg	Cabazitaxel 9.3 mg/kg	Cabazitaxel 15 mg/kg	Cabazitaxel 24.2 mg/kg	Docetaxel 5.8 mg/kg	Docetaxel 9.3 mg/kg	Docetaxel 15 mg/kg	Docetaxel 24.2 mg/kg
DAY 39	239 +/- 172.5 (n=8)	-66 +/- 7 (n=9)	-85 +/- 38 (n=9)	-60 +/- 35 (n=10)	342 +/- 121 (n=9)	202 +/- 268 (n=9)	-66 +/- 13 (n=9)	-57.5 +/- 45.5 (n=10)
Comparison versus	Docetaxel 5.8 mg/kg	Docetaxel 9.3 mg/kg	Docetaxel 15 mg/kg	Docetaxel 24.2 mg/kg	Cabazitaxel 9.3 mg/kg	Cabazitaxel 15 mg/kg	Cabazitaxel 24.2 mg/kg	
	p=1.0000	p<0.0001	p=1.0000	p=1.0000	p<0.0001	p<0.0001	p=1.0000	
DAY 42	240 +/- 162 (n=6)	-66 +/- 7 (n=9)	-85 +/- 38 (n=9)	-71 +/- 46.5 (n=10)	401 +/- 169.5 (n=8)	309 +/- 375 (n=9)	-66 +/- 13 (n=9)	-57.5 +/- 45.5 (n=10)
Comparison versus	Docetaxel 5.8 mg/kg	Docetaxel 9.3 mg/kg	Docetaxel 15 mg/kg	Docetaxel 24.2 mg/kg	Cabazitaxel 9.3 mg/kg	Cabazitaxel 15 mg/kg	Cabazitaxel 24.2 mg/kg	
	p=1.0000	p<0.0001	p=1.0000	p=0.9613	p<0.0001	p<0.0001	p=1.0000	
DAY 46	364.5 +/- 226 (n=6)	-66 +/- 7 (n=9)	-85 +/- 38 (n=9)	-71 +/- 46.5 (n=10)	546 +/- 185.5 (n=8)	309 +/- 375 (n=9)	-58 +/- 11 (n=9)	-57.5 +/- 45.5 (n=10)
Comparison versus	Docetaxel 5.8 mg/kg	Docetaxel 9.3 mg/kg	Docetaxel 15 mg/kg	Docetaxel 24.2 mg/kg	Cabazitaxel 9.3 mg/kg	Cabazitaxel 15 mg/kg	Cabazitaxel 24.2 mg/kg	
	p=1.0000	p<0.0001	p=1.0000	p=0.7558	p<0.0001	p<0.0001	p=1.0000	
DAY 49	402 +/- 254 (n=6)	-66 +/- 7 (n=9)	-85 +/- 38 (n=9)	-71 +/- 43 (n=10)	512 +/- 142 (n=7)	424.5 +/- 394.5 (n=8)	-58 +/- 11 (n=9)	-48 +/- 45.5 (n=10)
Comparison versus	Docetaxel 5.8 mg/kg	Docetaxel 9.3 mg/kg	Docetaxel 15 mg/kg	Docetaxel 24.2 mg/kg	Cabazitaxel 9.3 mg/kg	Cabazitaxel 15 mg/kg	Cabazitaxel 24.2 mg/kg	
	p=0.9989	p<0.0001	p=0.9989	p=0.4781	p<0.0001	p<0.0001	p=0.9989	
DAY 53	706 +/- 516 (n=6)	-47 +/- 25 (n=9)	-85 +/- 38 (n=9)	-64.5 +/- 45.5 (n=10)	657.5 +/- 211.5 (n=6)	542 +/- 447.5 (n=8)	-58 +/- 11 (n=9)	-48 +/- 69.5 (n=10)
Comparison versus	Docetaxel 5.8 mg/kg	Docetaxel 9.3 mg/kg	Docetaxel 15 mg/kg	Docetaxel 24.2 mg/kg	Cabazitaxel 9.3 mg/kg	Cabazitaxel 15 mg/kg	Cabazitaxel 24.2 mg/kg	
	p=0.7526	p<0.0001	p=0.7526	p=0.4742	p<0.0001	p<0.0001	p=0.7526	
DAY 56	878 +/- 602.5 (n=6)	-47 +/- 26 (n=9)	-85 +/- 38 (n=9)	-64.5 +/- 46.5 (n=10)	875.5 +/- 358.5 (n=6)	493 +/- 238 (n=7)	-58 +/- 11 (n=9)	-48 +/- 69.5 (n=10)
Comparison versus	Docetaxel 5.8 mg/kg	Docetaxel 9.3 mg/kg	Docetaxel 15 mg/kg	Docetaxel 24.2 mg/kg	Cabazitaxel 9.3 mg/kg	Cabazitaxel 15 mg/kg	Cabazitaxel 24.2 mg/kg	
	p=0.7397	p<0.0001	p=0.7397	p=0.6100	p<0.0001	p<0.0001	p=0.7397	

^{*}: Contrasts analysis with Bonferroni-Holm adjustment for multiplicity following a two-way ANOVA-TYPE on tumor volume changes from baseline to compare, at each day, the groups treated with Cabazitaxel or Docetaxel at the same dose or at equivalent doses.

Conclusion: Cabazitaxel and docetaxel demonstrated robust dose-dependent anti-tumor activity. Overall, dosing with 15 mg/kg and 9.3 mg/kg of cabazitaxel induces higher antitumor activity than docetaxel at an equivalent dose or a toxicity adjusted dose. Overall cabazitaxel is more efficacious than docetaxel at both mid doses, on a dose equivalent basis.

**Example 5: ANTITUMOR ACTIVITY OF CABAZITAXEL AND DOCETAXEL
AGAINST HUMAN OSTEOSARCOMA DM113 IN NUDE FEMALE MICE.**

In this second example, the better antitumor activity of cabazitaxel as compared to docetaxel for tumor growth inhibition was demonstrated *in vivo*.

The selected tumor model, DM113, was a low passage patient-derived tumor xenograft derived from an osteosarcoma taken from the lung of a 3 year old female patient.

The results of the experiments are reported below in Tables 13, 14 & 15 and in Figure 8.

The tumor doubling time (in days; Td) was 7.9 days.

The following end points were used:

- Toxicity was declared at dosages inducing $\geq 20\%$ body weight loss or $\geq 10\%$ drug death;

- Antitumor efficacy was determined by calculating the $\Delta T/\Delta C$ value in percent on day 28 post treatment initiation, according to the above mentioned formula;

- Individual tumor volume changes from baseline were analyzed by a non-parametric two-way ANOVA-TYPE (with factors: group and repeated day from 3 to 28) followed by a post-hoc contrasts analysis, with Bonferroni-Holm adjustment for multiplicity, comparing all treated groups to the control group on day 28. Additionally, a non parametric two-way ANOVA-TYPE (with factors: treated group and repeated day from 3 to 46) was performed and followed by a contrast analysis, with Bonferroni-Holm adjustment for multiplicity, to compare at each day the effects of docetaxel and cabazitaxel when administered at the same doses.

- At study completion, tumor growth delay (T-C) in days is calculated using the median time to endpoint (MTTE) value for each treatment (T) group versus control (C). The volume endpoint for T-C calculations was chosen to be 1600 mm^3 . A Log Rank multiple comparison test with Bonferroni-Holm adjustment for multiplicity was applied on individual TTE to compare the treated groups to the control group.

- Tumor regressions (as explained above).

Results:

Treatment with cabazitaxel and docetaxel had minor impacts for the health status of the animals though weight losses were noted at the higher doses of 24.2 (11% versus 13 %, respectively) and 15 mg/kg (9% and 8 %, respectively) (Table 13).

Both Cabazitaxel and docetaxel demonstrate anti-tumor effects compared to the control via either tumor volume changes from baseline or T-C analysis ($p < 0.05$ for both end-points), except at the 5.8 mg/kg dose level of docetaxel ($\Delta T/\Delta C = 42.9\%$, $p = 0.3938$; T-C = 9 days, $p = 0.1771$) (Figure 8 and Table 14).

As shown in Table 15, comparison of tumor volume changes from baseline at equivalent dose levels demonstrated significantly greater activity for cabazitaxel compared to docetaxel at 9.3 mg/kg (on days 14 to 38), 15 mg/kg (on days 11 to 46), and 24.2 mg/kg (on days 11, 24 and 31 to 46).

Additionally, as reported in Table 14, when comparing the numbers of PR between treatment groups, a greater activity of cabazitaxel compared to docetaxel has been observed at 15 mg/kg (4/10 PR versus 0/10 PR, respectively) and at 24.2 mg/kg (5/10 PR versus 1/10 PR, respectively).

Table 13 - Cabazitaxel and docetaxel toxicity in nude mice bearing DM113 osteosarcoma

Treatment	Dose (mg/kg)	Route/Schedule	Weight Nadir		Drug Deaths	
			%	Day	Total	Day (#)
Control	--	i.v./ q4dx3	-1%	3	--	--
Cabazitaxel	5.8	i.v./ q4dx3	--	--	0	--
	9.3	i.v./ q4dx3	-3%	3	0	--
	15	i.v./ q4dx3	-9%	14	0	--
	24.2	i.v./ q4dx3	-11%	11	0	--
Docetaxel	5.8	i.v./ q4dx3	-2%	3	0	--
	9.3	i.v./ q4dx3	-3%	17	0*	--
	15	i.v./ q4dx3	-8%	17	0	--
	24.2	i.v./ q4dx3	-13%	17	0	--

*one animal died on day 35 with no known cause of death following necropsy

Table 14 - Cabazitaxel and docetaxel antitumor activity in nude mice bearing DM113 osteosarcoma

Treatment	Dose (mg/kg)	Route/ Schedule	Tumor Volume Data (Day 28)				MTTE (days)	pvalue**	T-C (days)	n	#PR/CR/TFS
			Median (mm ³)	ΔT/ΔC %	pvalue*						
Control	--	i.v./ q4dx3	1258			31	--	--	--	10	--
Cabazitaxel	5.8	i.v./ q4dx3	512.5	29.4	p=0.0442	47	p=0.0206	16	10	0/0/0	
	9.3	i.v./ q4dx3	204	1.8	p<.0001	>59	p=0.0003	>28	10	0/0/0	
	15	i.v./ q4dx3	131	-4.4	p<.0001	>59	p<.0001	>28	10	4/0/0	
	24.2	i.v./ q4dx3	112	-3.6	p<.0001	>59	p<.0001	>28	10	5/0/0	
Docetaxel	5.8	i.v./ q4dx3	598	42.9	p=0.3938	41	p=0.1771	9	10	0/0/0	
	9.3	i.v./ q4dx3	442	27.4	p=0.0235	49	p=0.0206	17	9	1/0/0	
	15	i.v./ q4dx3	178	3.2	p<.0001	>59	p<.0001	>28	10	0/0/0	
	24.2	i.v./ q4dx3	131	0	p<.0001	>59	p<.0001	>28	10	1/0/0	

*: Contrasts analysis versus control with Bonferroni-Holm adjustment for multiplicity following a non parametric two-way Anova-Type on tumor volume changes from baseline

*: Log-Rank multiple comparisons test versus control on individuals time to event

Table 15 - Comparison of the tumor volumes of the groups treated with cabazitaxel and docetaxel at the same equi-toxic doses in nude mice bearing DM113 osteosarcoma

Median +/- MAD (number of subject) and pvalue *								
	Cabazitaxel 5.8 mg/kg	Docetaxel 5.8 mg/kg	Cabazitaxel 9.3 mg/kg	Docetaxel 9.3 mg/kg	Cabazitaxel 15 mg/kg	Docetaxel 15 mg/kg	Cabazitaxel 24.2 mg/kg	Docetaxel 24.2 mg/kg
DAY 3	58 +/- 21.5 (n=10)	22.5 +/- 22.5 (n=10)	29.5 +/- 27 (n=10)	56.5 +/- 26.5 (n=10)	13 +/- 13 (n=10)	26 +/- 26 (n=10)	9.5 +/- 9.5 (n=10)	29.5 +/- 13.5 (n=10)
comparison	p=1.0000		p=1.0000		p=1.0000		p=1.0000	
DAY 8	63.5 +/- 37 (n=10)	95 +/- 22.5 (n=10)	29.5 +/- 29.5 (n=10)	85.5 +/- 27 (n=10)	0 +/- 0 (n=10)	26 +/- 26 (n=10)	0 +/- 26.5 (n=10)	22.5 +/- 22.5 (n=10)
comparison	p=0.5005		p=0.3795		p=0.5005		p=0.1597	
DAY 11	63.5 +/- 21.5 (n=10)	117.5 +/- 45 (n=10)	29.5 +/- 29.5 (n=10)	73 +/- 42.5 (n=10)	-23.5 +/- 23.5 (n=10)	13 +/- 16.5 (n=10)	-40.5 +/- 34 (n=10)	0 +/- 22 (n=10)
comparison	p=0.3121		p=0.3121		p=0.0056		p=0.0240	
DAY 14	95 +/- 41.5 (n=10)	189 +/- 60.5 (n=10)	9 +/- 9 (n=10)	85.5 +/- 34.5 (n=10)	-40.5 +/- 30 (n=10)	13 +/- 16.5 (n=10)	-43.5 +/- 28.5 (n=10)	-9.5 +/- 35 (n=10)
comparison	p=0.1492		p=0.0253		p=0.0011		p=0.1105	
DAY 17	95 +/- 59 (n=10)	242.5 +/- 110 (n=10)	0 +/- 0 (n=10)	117.5 +/- 51.5 (n=10)	-40.5 +/- 30 (n=10)	13 +/- 16.5 (n=10)	-40.5 +/- 24.5 (n=10)	-9.5 +/- 26 (n=10)
comparison	p=0.1026		p=0.0057		p=0.0011		p=0.1026	
DAY 21	158.5 +/- 39.5 (n=10)	278.5 +/- 142 (n=10)	0 +/- 9 (n=10)	140.5 +/- 52 (n=10)	-40.5 +/- 30 (n=10)	0 +/- 19 (n=10)	-40.5 +/- 24.5 (n=10)	-9.5 +/- 26 (n=10)
comparison	p=0.1026		p=0.0005		p=0.0129		p=0.1026	
DAY 24	234 +/- 83.5 (n=10)	435 +/- 159 (n=10)	0 +/- 31 (n=10)	239 +/- 94.5 (n=10)	-50 +/- 36.5 (n=10)	22.5 +/- 23.5 (n=10)	-40.5 +/- 40.5 (n=10)	0 +/- 0 (n=10)
comparison	p=0.1050		p=0.0001		p=0.0018		p=0.0282	
DAY 28	334.5 +/- 96 (n=10)	487 +/- 231.5 (n=10)	20 +/- 39.5 (n=10)	311 +/- 75.5 (n=10)	-50 +/- 36.5 (n=10)	36.5 +/- 35.5 (n=10)	-40.5 +/- 40.5 (n=10)	0 +/- 9.5 (n=10)
comparison	p=0.1591		p=0.0002		p=0.0008		p=0.0704	
DAY 31	459.5 +/- 123 (n=10)	598 +/- 204 (n=9)	69 +/- 69 (n=10)	390 +/- 90.5 (n=10)	-53 +/- 36.5 (n=10)	42.5 +/- 29.5 (n=10)	-40.5 +/- 34 (n=10)	0 +/- 9.5 (n=10)
comparison	p=0.2301		p=0.0011		p=0.0004		p=0.0332	
DAY 35	579.5 +/- 228 (n=10)	813 +/- 367 (n=9)	87.5 +/- 70.5 (n=10)	545 +/- 52 (n=9)	-59.5 +/- 29 (n=10)	61 +/- 61 (n=10)	-51 +/- 41.5 (n=10)	0 +/- 9.5 (n=10)
comparison	p=0.2378		p=0.0132		p<0.0001		p=0.0118	
DAY 38	834.5 +/- 245 (n=10)	960 +/- 388 (n=8)	182 +/- 155.5 (n=10)	677 +/- 118 (n=9)	-59.5 +/- 39.5 (n=10)	61 +/- 81 (n=10)	-51 +/- 41.5 (n=10)	0 +/- 9.5 (n=10)
comparison	p=0.3251		p=0.0401		p<0.0001		p=0.0089	
DAY 42	1097 +/- 248 (n=10)	1032 +/- 326 (n=7)	311 +/- 248 (n=10)	827.5 +/- 293.5 (n=8)	-59.5 +/- 39.5 (n=10)	107 +/- 90 (n=10)	-51 +/- 41.5 (n=10)	0 +/- 9.5 (n=10)
comparison	p=0.4213		p=0.2684		p<0.0001		p=0.0057	
DAY 46	1548.5 +/- 438.5 (n=10)	1340 +/- 384 (n=6)	576 +/- 317.5 (n=10)	1187 +/- 347.5 (n=8)	-59.5 +/- 42.5 (n=10)	155 +/- 153 (n=10)	-51 +/- 41.5 (n=10)	50.5 +/- 47.5 (n=10)
comparison	p=0.6530		p=0.6530		p<0.0001		p<0.0001	

*: Contrasts analysis with Bonferroni-Holm adjustment for multiplicity following a two-way ANOVA-TYPE on tumor volume changes from baseline to compare, at each day, the groups treated with Cabazitaxel or Docetaxel at the same dose or at equi-toxic doses.

Conclusion: These results demonstrate that both cabazitaxel and docetaxel demonstrate robust anti-tumor activity in this model. Furthermore, cabazitaxel demonstrates higher efficacy than docetaxel at the 9.3, 15, and 24.2 mg/kg dose levels.

Example 6: ANTITUMOR ACTIVITY OF CABAZITAXEL AND DOCETAXEL AGAINST HUMAN EWING'S SARCOMA DM101 IN NUDE FEMALE MICE.

In this third example, the better antitumor activity of cabazitaxel as compared to docetaxel for tumor growth inhibition was demonstrated *in vivo*.

The selected tumor model, DM101, was a low passage patient-derived tumor xenograft derived from an Ewing's sarcoma taken from the bone of a 17 year old male patient.

The results of the experiments are reported below in Tables 16, 17 & 18 and in Figure 9.

The tumor doubling time (in days; Td) was 4 days.

The following end points were used:

- Toxicity was declared at dosages inducing $\geq 20\%$ body weight loss or $\geq 10\%$ drug death;

- Antitumor efficacy was determined by calculating the $\Delta T/\Delta C$ value in percent on day 11 post treatment initiation, according to the above mentioned formula;

- Individual tumor volume changes from baseline were analyzed by a non-parametric two-way ANOVA-TYPE (with factors: group and repeated day from 4 to 14) followed by a post-hoc contrasts analysis, with Bonferroni-Holm adjustment for multiplicity, comparing all treated groups to the control group on day 11. Additionally, a non parametric two-way ANOVA-TYPE (with factors: treated group and repeated day from 4 to 32) was performed and followed by a contrast analysis, with Bonferroni-Holm adjustment for multiplicity, to compare at each day the effects of docetaxel and cabazitaxel when administered at the same doses or at equi-toxic doses.

- At study completion, tumor growth delay (T-C) in days is calculated using the median time to endpoint (MTTE) value for each T group versus C. The volume endpoint for T-C calculations was chosen to be 2000 mm³. A Log Rank multiple

comparison test with Bonferroni-Holm adjustment for multiplicity was applied on individual TTE to compare the treated groups to the control group.

- Tumor regressions (as explained above).

Results:

Both cabazitaxel and docetaxel demonstrate significant anti-tumor effects compared to the control via $\Delta T/\Delta C$ on day 11 (Figure 6 and Table 17).

Using weight loss as a gross indicator of toxicity (Table 16), docetaxel is more toxic than cabazitaxel at 24.2 mg/kg (17% versus 5 % body weight loss).

At equivalent dose levels, the comparison of tumor volume changes from baseline shows no significant difference between the groups treated with cabazitaxel or docetaxel at dose 5.8 and 9.3 mg/kg. However, as shown in Table 18, starting from day 7, the groups treated with cabazitaxel at the 15 or 24.2 mg/kg doses were significantly different from the groups treated with docetaxel at the same dose (15 or 24.2 mg/kg, respectively) or at the equi-toxic dose (9.3 or 15mg/kg, respectively).

In addition, animals treated with 15 or 24.2 mg/kg of cabazitaxel induced more CR and TFS as compared to docetaxel (9/9 CR and 7/9 TFS for cabazitaxel *versus* 4/9 CR and 1/9 TFS for docetaxel at 15 mg/kg; 9/9 CR and 8/9 TFS for cabazitaxel *versus* 3/9 CR and 2/9 TFS for docetaxel at 24.2 mg/kg).

Table 16 - Cabazitaxel and docetaxel toxicity in nude mice bearing DM101 Ewing's sarcoma

Treatment	Dose (mg/kg)	Route/Schedule	Weight Nadir		Drug Deaths	
			%	Day	Total	Day (#)
Control	--	i.v./ q4dx3	--	--	--	--
Cabazitaxel	5.8	i.v./ q4dx3	--	--	0	--
	9.3	i.v./ q4dx3	-2%	7	0	--
	15	i.v./ q4dx3	-3%	7	0	--
	24.2	i.v./ q4dx3	-5%	11	0	--
Docetaxel	5.8	i.v./ q4dx3	-1%	4	0	--
	9.3	i.v./ q4dx3	-4%	7	0	--
	15	i.v./ q4dx3	-6%	14	0	--
	24.2	i.v./ q4dx3	-17%	14	0	--

Table 17 - Cabazitaxel and docetaxel antitumor activity in nude mice bearing DM101 Ewing's sarcoma

Treatment	Dose (mg/kg)	Route/Schedule	Tumor Volume Data (Day 11)				MTTE (days)	pvalue**	T-C (days)	n	#PR/CR/TFS
			Median (mm ³)	$\Delta T/\Delta C$ %	pvalue*						
Control	--	i.v./ q4dx3	940			16.9	--	--	--	10	--
Cabazitaxel	5.8	i.v./ q4dx3	204	8.9	p=0.0044	34.8	p=0.0576	17.9		9	0/0/0
	9.3	i.v./ q4dx3	255	9.4	p=0.0004	23.9	p=0.1185	7		9	1/1/1
	15	i.v./ q4dx3	0	-16	p<0.0001	>61	p=0.0002	>44.1		9	9/9/7
	24.2	i.v./ q4dx3	0	-18.3	p<0.0001	>61	p<0.0001	>44.1		9	9/9/8
Docetaxel	5.8	i.v./ q4dx3	366	24.7	p=0.0397	35	p=0.1185	18.1		9	0/0/0
	9.3	i.v./ q4dx3	505	36.8	p=0.0004	30.5	p=0.0576	13.6		9	4/4/1
	15	i.v./ q4dx3	204	8.9	p=0.0002	50.9	p=0.0562	34		9	4/4/1
	24.2	i.v./ q4dx3	300	14.9	p=0.0001	32.3	p=0.0576	15.4		9	4/3/2

*: Contrasts analysis versus control with Bonferroni-Holm adjustment for multiplicity following a non parametric two-way Anova-Type on tumor volume changes from baseline

** : Log-Rank multiple comparisons test versus control on individual time to event

Table 18 - Comparison of the tumor volumes of cabazitaxel and docetaxel at the same equi-toxic doses in nude mice bearing DM101 Ewing's sarcoma

Median +/- MAD (number of subject) and pvalue*								
	Cabazitaxel 5.8 mg/kg	Cabazitaxel 9.3 mg/kg	Cabazitaxel 15 mg/kg	Cabazitaxel 24.2 mg/kg	Docetaxel 5.8 mg/kg	Docetaxel 9.3 mg/kg	Docetaxel 15 mg/kg	Docetaxel 24.2 mg/kg
DAY 4	0 +/- 0 (n=9)	0 +/- 33 (n=9)	0 +/- 0 (n=9)	-19 +/- 19 (n=9)	51 +/- 38 (n=9)	25 +/- 25 (n=9)	26 +/- 25 (n=9)	26 +/- 40 (n=9)
Comparison versus	Docetaxel 5.8 mg/kg	Docetaxel 9.3 mg/kg	Docetaxel 15 mg/kg	Docetaxel 24.2 mg/kg	Cabazitaxel 9.3 mg/kg	Cabazitaxel 15 mg/kg	Cabazitaxel 24.2 mg/kg	
	p=1.0000	p=1.0000	p=1.0000	p=1.0000	p=1.0000	p=1.0000	p=1.0000	
DAY 7	34 +/- 34 (n=9)	13 +/- 41 (n=9)	-113 +/- 32 (n=9)	-150 +/- 52 (n=9)	98 +/- 79 (n=9)	96 +/- 172 (n=9)	73 +/- 109 (n=9)	122 +/- 184 (n=9)
Comparison versus	Docetaxel 5.8 mg/kg	Docetaxel 9.3 mg/kg	Docetaxel 15 mg/kg	Docetaxel 24.2 mg/kg	Cabazitaxel 9.3 mg/kg	Cabazitaxel 15 mg/kg	Cabazitaxel 24.2 mg/kg	
	p=1.0000	p=1.0000	p=0.0159	p=0.0042	p=0.6555	p=0.0174	p=0.0043	
DAY 11	73 +/- 73 (n=9)	77 +/- 118 (n=9)	-131 +/- 47 (n=9)	-150 +/- 38 (n=9)	202 +/- 183 (n=9)	301 +/- 223 (n=9)	73 +/- 186 (n=9)	122 +/- 184 (n=9)
Comparison versus	Docetaxel 5.8 mg/kg	Docetaxel 9.3 mg/kg	Docetaxel 15 mg/kg	Docetaxel 24.2 mg/kg	Cabazitaxel 9.3 mg/kg	Cabazitaxel 15 mg/kg	Cabazitaxel 24.2 mg/kg	
	p=1.0000	p=1.0000	p=0.0019	p=0.0019	p=0.5726	p=0.0015	p=0.0019	
DAY 14	155 +/- 136 (n=9)	188 +/- 241 (n=9)	-131 +/- 47 (n=9)	-150 +/- 38 (n=9)	446 +/- 393 (n=9)	472 +/- 550 (n=9)	73 +/- 251 (n=9)	122 +/- 215 (n=9)
Comparison versus	Docetaxel 5.8 mg/kg	Docetaxel 9.3 mg/kg	Docetaxel 15 mg/kg	Docetaxel 24.2 mg/kg	Cabazitaxel 9.3 mg/kg	Cabazitaxel 15 mg/kg	Cabazitaxel 24.2 mg/kg	
	p=1.0000	p=1.0000	p=0.0008	p=0.0012	p=0.4725	p=0.0003	p=0.0008	
DAY 17	306 +/- 152 (n=9)	498 +/- 485 (n=9)	-131 +/- 47 (n=9)	-150 +/- 38 (n=9)	640 +/- 621 (n=9)	750 +/- 828 (n=9)	169 +/- 347 (n=9)	122 +/- 234 (n=9)
Comparison versus	Docetaxel 5.8 mg/kg	Docetaxel 9.3 mg/kg	Docetaxel 15 mg/kg	Docetaxel 24.2 mg/kg	Cabazitaxel 9.3 mg/kg	Cabazitaxel 15 mg/kg	Cabazitaxel 24.2 mg/kg	
	p=1.0000	p=1.0000	p=0.0002	p=0.0003	p=0.6650	p<0.0001	p=0.0002	
DAY 20	489 +/- 199 (n=9)	766 +/- 713 (n=9)	-131 +/- 47 (n=9)	-150 +/- 38 (n=9)	813 +/- 756 (n=9)	813 +/- 891 (n=9)	290 +/- 468 (n=9)	394 +/- 407 (n=9)
Comparison versus	Docetaxel 5.8 mg/kg	Docetaxel 9.3 mg/kg	Docetaxel 15 mg/kg	Docetaxel 24.2 mg/kg	Cabazitaxel 9.3 mg/kg	Cabazitaxel 15 mg/kg	Cabazitaxel 24.2 mg/kg	
	p=1.0000	p=1.0000	p<0.0001	p<0.0001	p=0.7250	p<0.0001	p<0.0001	
DAY 25	696.5 +/- 295.5 (n=8)	1095 +/- 1023 (n=9)	-131 +/- 47 (n=9)	-150 +/- 38 (n=9)	766 +/- 478 (n=7)	-78 +/- 110 (n=7)	-78 +/- 100 (n=7)	351.5 +/- 463.5 (n=8)
Comparison versus	Docetaxel 5.8 mg/kg	Docetaxel 9.3 mg/kg	Docetaxel 15 mg/kg	Docetaxel 24.2 mg/kg	Cabazitaxel 9.3 mg/kg	Cabazitaxel 15 mg/kg	Cabazitaxel 24.2 mg/kg	
	p=0.9784	p=0.6388	p=0.0001	p<0.0001	p=0.7289	p<0.0001	p=0.0001	
DAY 28	1097 +/- 117 (n=8)	182.5 +/- 248 (n=6)	-131 +/- 47 (n=9)	-150 +/- 38 (n=9)	1140 +/- 564 (n=7)	-78 +/- 36 (n=6)	-84.5 +/- 70 (n=6)	681 +/- 793 (n=8)
Comparison versus	Docetaxel 5.8 mg/kg	Docetaxel 9.3 mg/kg	Docetaxel 15 mg/kg	Docetaxel 24.2 mg/kg	Cabazitaxel 9.3 mg/kg	Cabazitaxel 15 mg/kg	Cabazitaxel 24.2 mg/kg	
	p=0.9886	p=0.5325	p=0.0003	p<0.0001	p=0.5169	p<0.0001	p=0.0003	

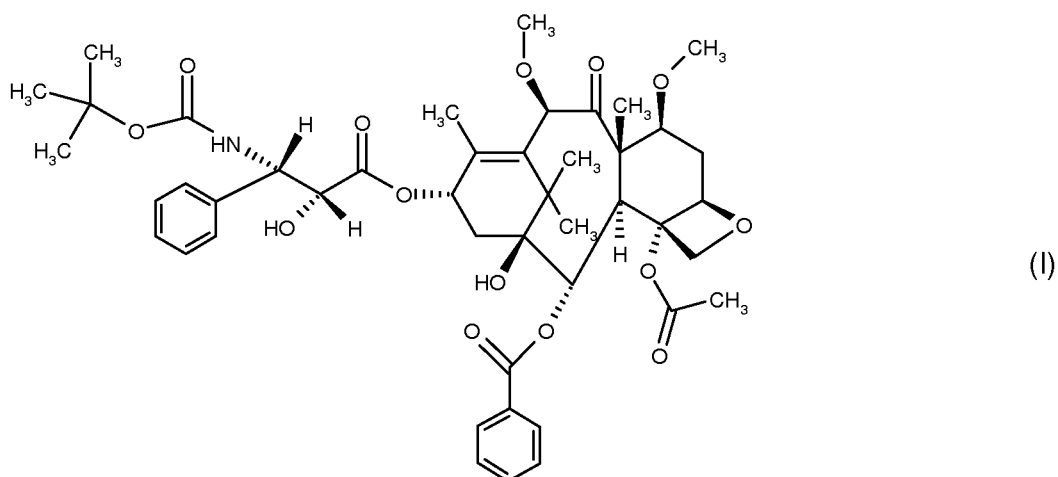
DAY 32	1396 +/- 182.5 (n=8)	385 +/- 414 (n=6)	-131 +/- 40 (n=9)	-150 +/- 38 (n=9)	1694 +/- 281 (n=7)	-78 +/- 34 (n=5)	-91 +/- 40 (n=5)	254 +/- 366 (n=5)
Comparison versus	Docetaxel 5.8 mg/kg	Docetaxel 9.3 mg/kg	Docetaxel 15 mg/kg	Docetaxel 24.2 mg/kg	Cabazitaxel 9.3 mg/kg	Cabazitaxel 15 mg/kg	Cabazitaxel 24.2 mg/kg	
	p=0.8900	p=0.5900	p=0.0018	p<0.0001	p=0.5900	p<0.0001	p=0.0016	

*: Contrasts analysis with Bonferroni-Holm adjustment for multiplicity following a two-way ANOVA-TYPE on tumor volume changes from baseline to compare, at each day, the groups treated with Cabazitaxel or Docetaxel at the same dose or at equi-toxic doses.

5 Conclusion: Both cabazitaxel and docetaxel demonstrate robust anti-tumor activity in this model. Cabazitaxel at the 15 or 24.2 mg/kg doses was significantly more active than docetaxel at the same dose (15 or 24.2 mg/kg, respectively) or at the equi-toxic dose (9.3 or 15 mg/kg, respectively).

CLAIMS

1. The compound of formula (I):



which may be in the form of an anhydrous base, a hydrate or a solvate,
for its use for the treatment of pediatric cancers.

2. The compound for the use of claim 1, for the treatment of pediatric solid tumors.

3. The compound for the use of claim 2, wherein the pediatric solid tumors are chosen from the group consisting of: anaplastic astrocytomas, glioblastomas, anaplastic oligodendrogliomas, oligoastrocytomas, anaplastic ependymomas, nephroblastoma, medulloblastomas, neuroblastomas, Wilm's tumors, rhabdomyosarcomas, chondrosarcomas, Ewing's sarcomas and osteosarcomas.

4. The compound for the use of any one of claims 1 to 3, for the treatment of rhabdomyosarcoma.

5. The compound for the use of any one of claims 1 to 3, for the treatment of Ewing's tumor.

6. The compound for the use of any one of claims 1 to 3, for the treatment of osteosarcoma.

7. The compound for the use of claim 1, for the treatment of high grade gliomas.

5 8. The compound for the use of any one of claims 1 to 7, wherein said compound is in the form of an acetone solvate.

9. The compound for the use of claim 8, wherein the acetone solvate comprises from 5% to 8% by weight of acetone.

10 10. The compound for the use of any one of claims 1 to 9, wherein said compound is administered by parenteral route.

15 11. The compound for the use of claim 10, wherein said compound is administered by intravenous route.

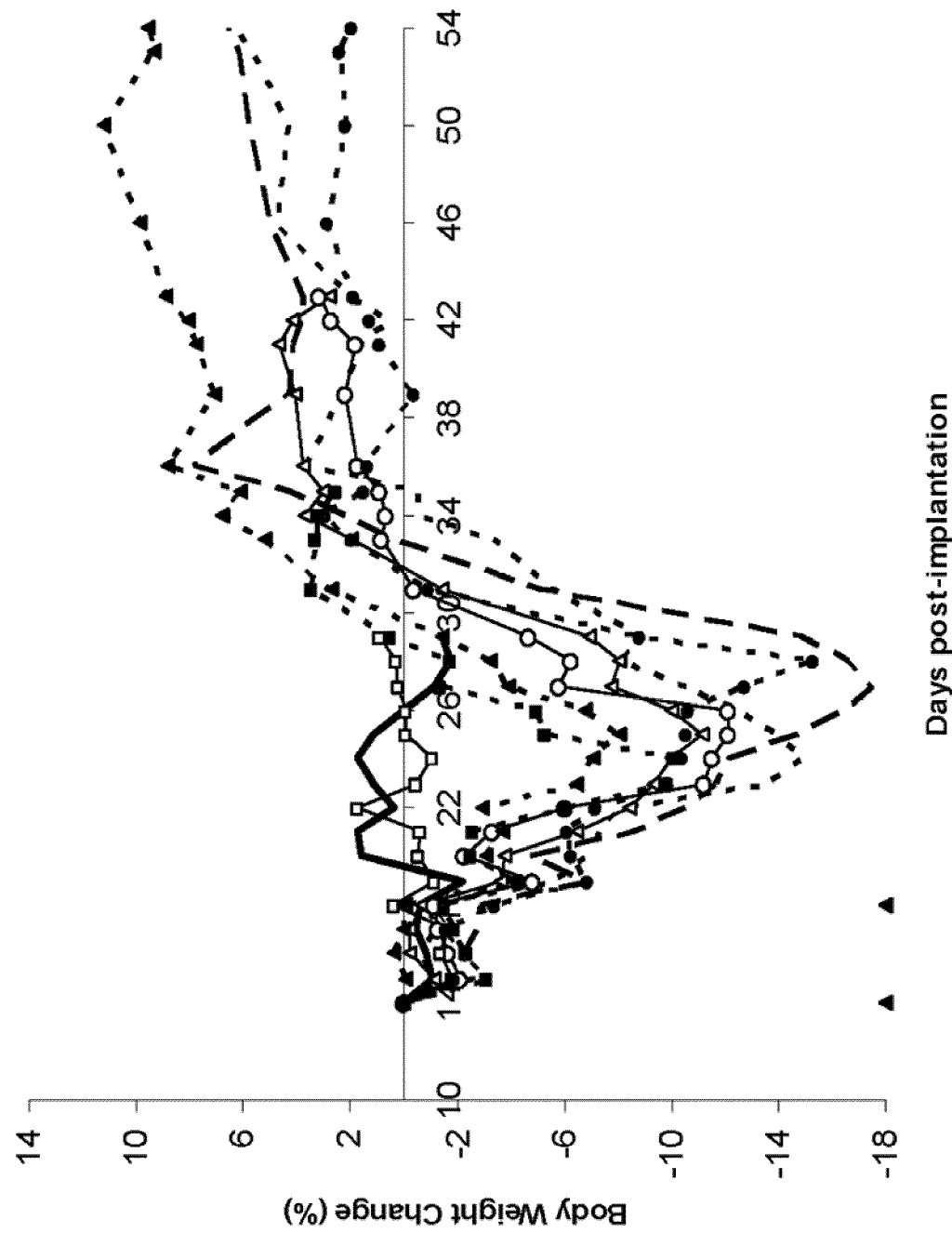


FIG.1

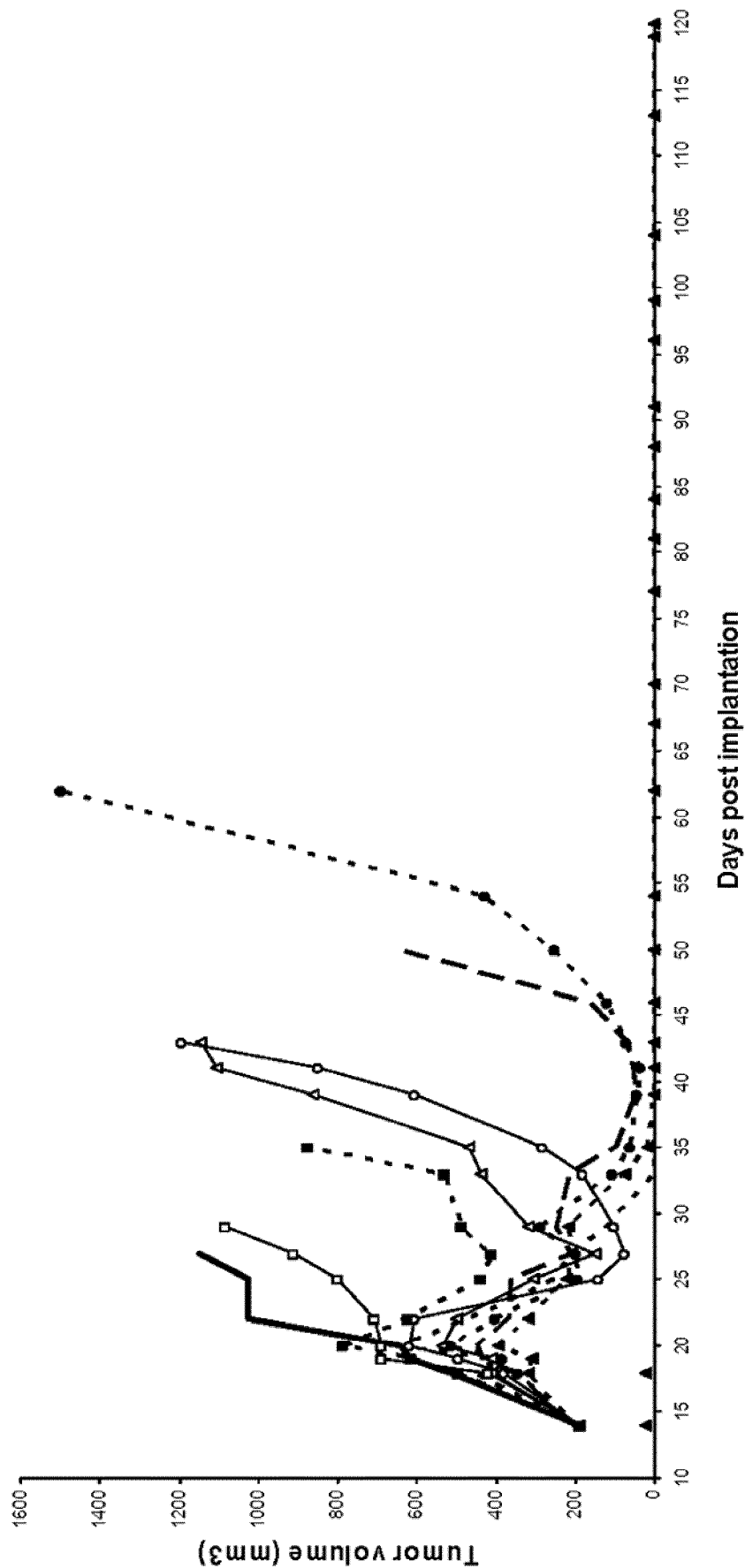


FIG.2

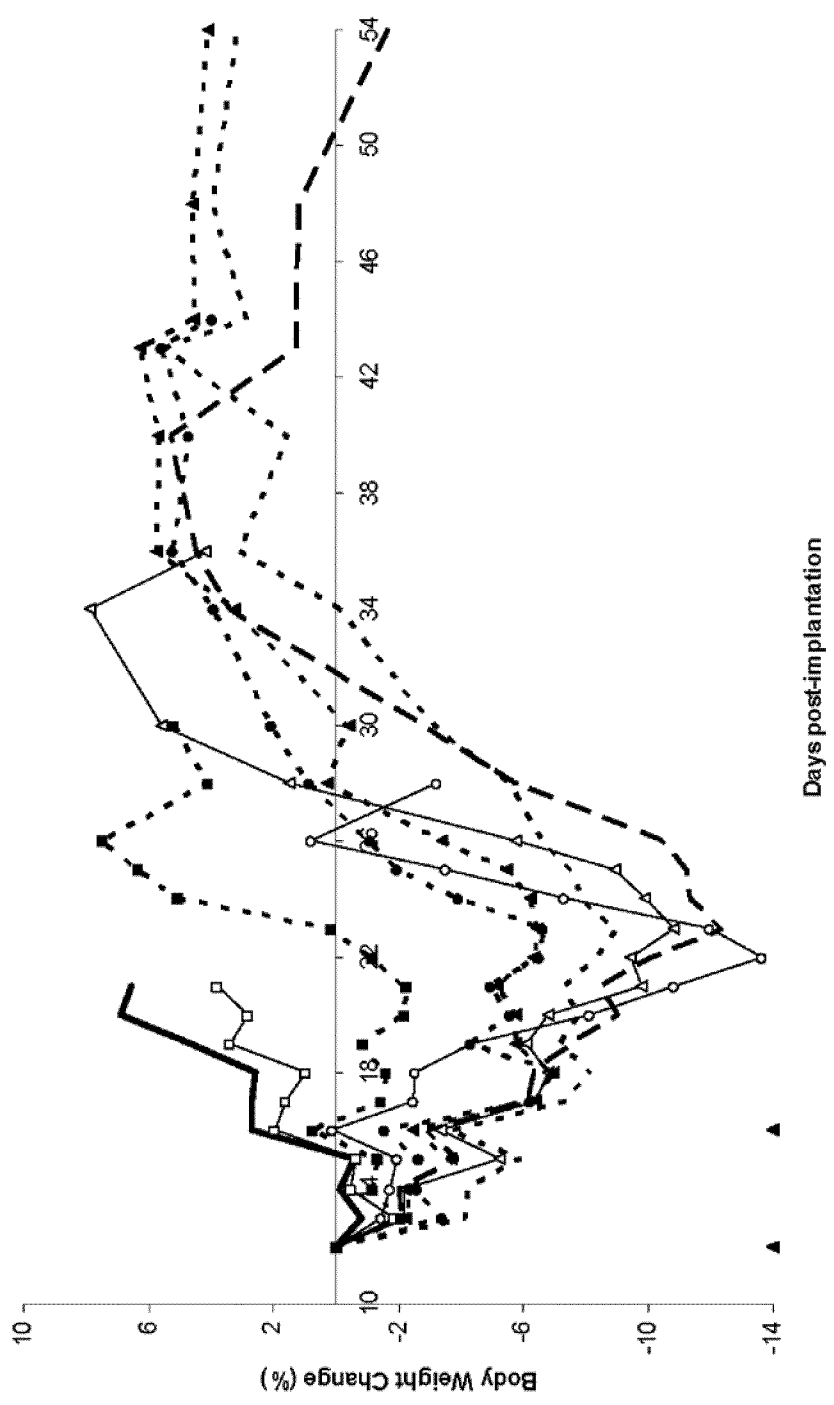


FIG.3

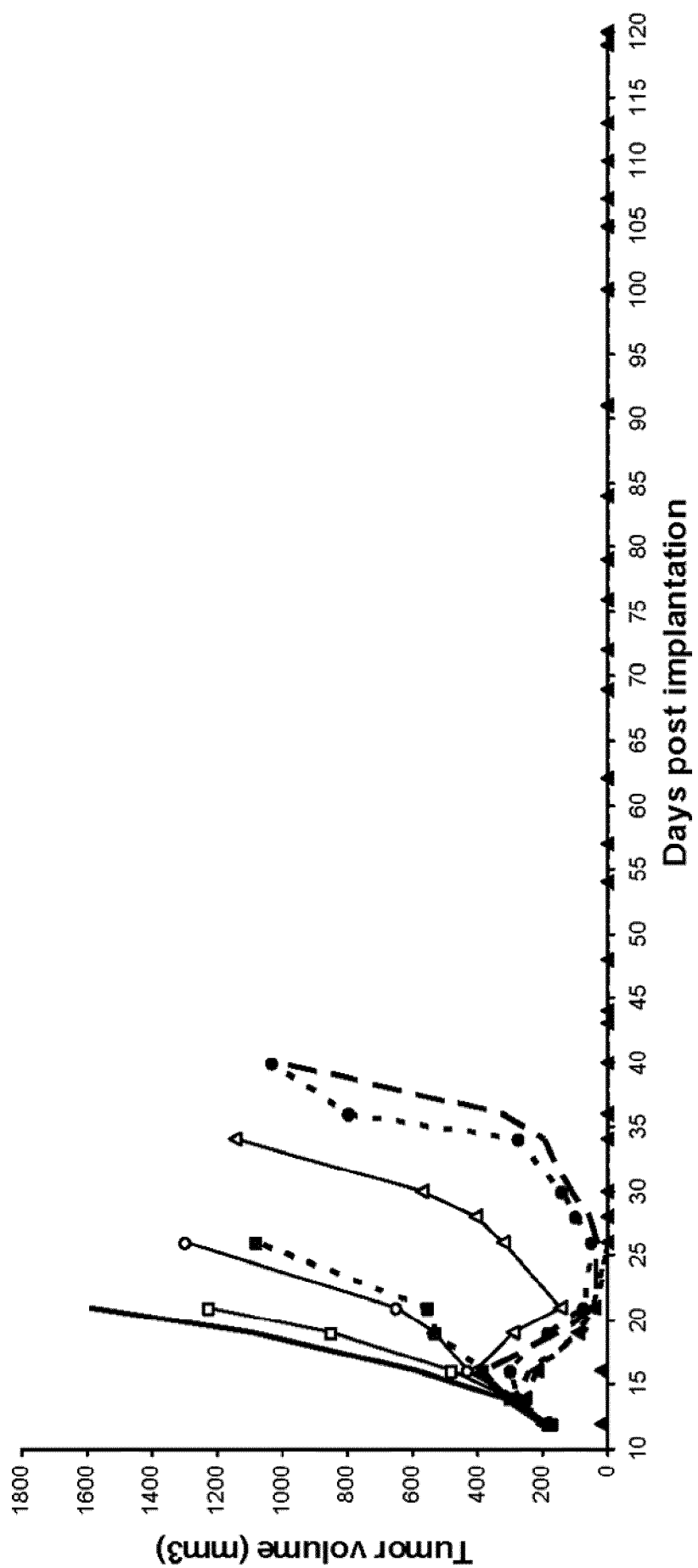


FIG. 4

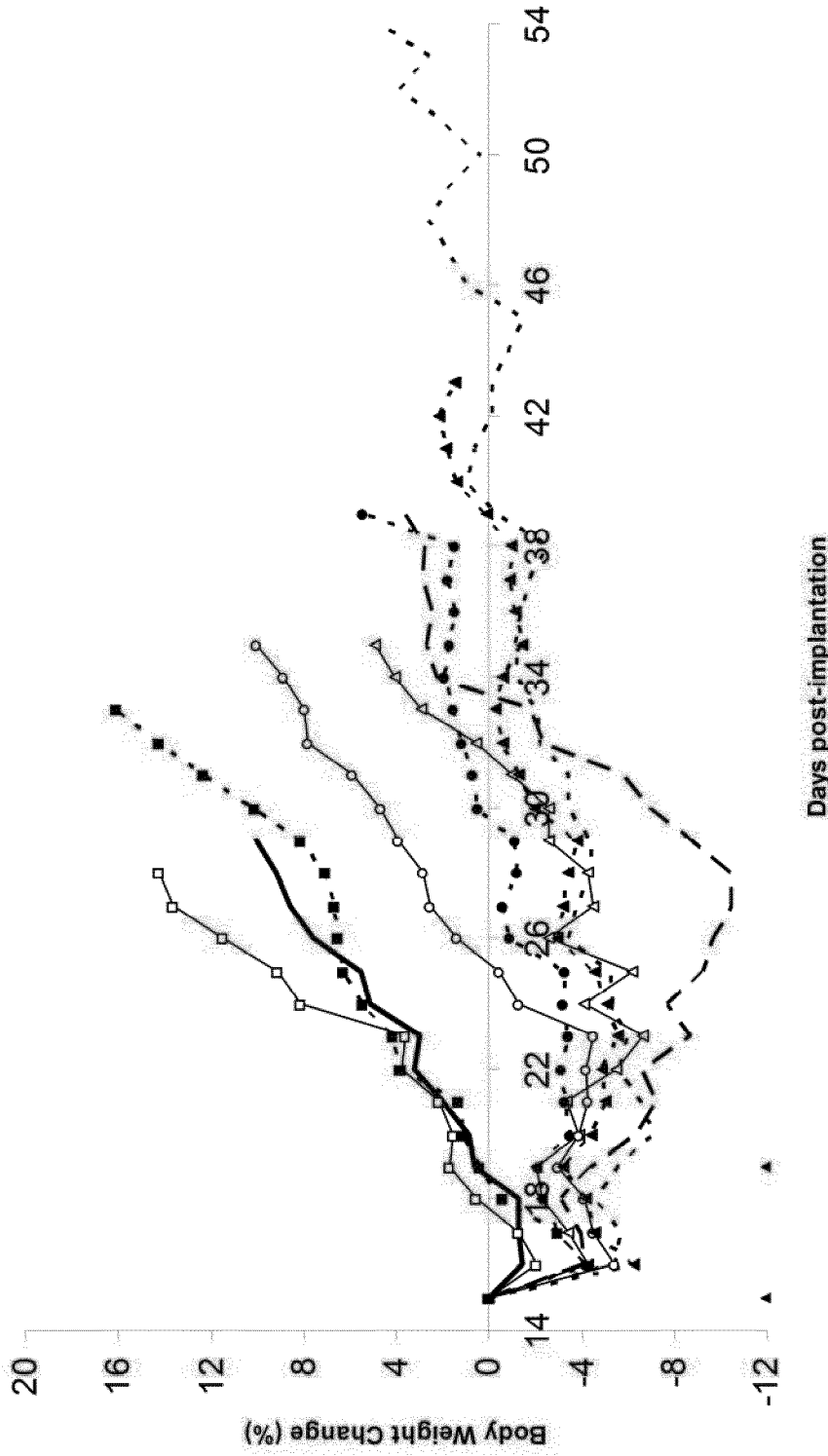


FIG.5

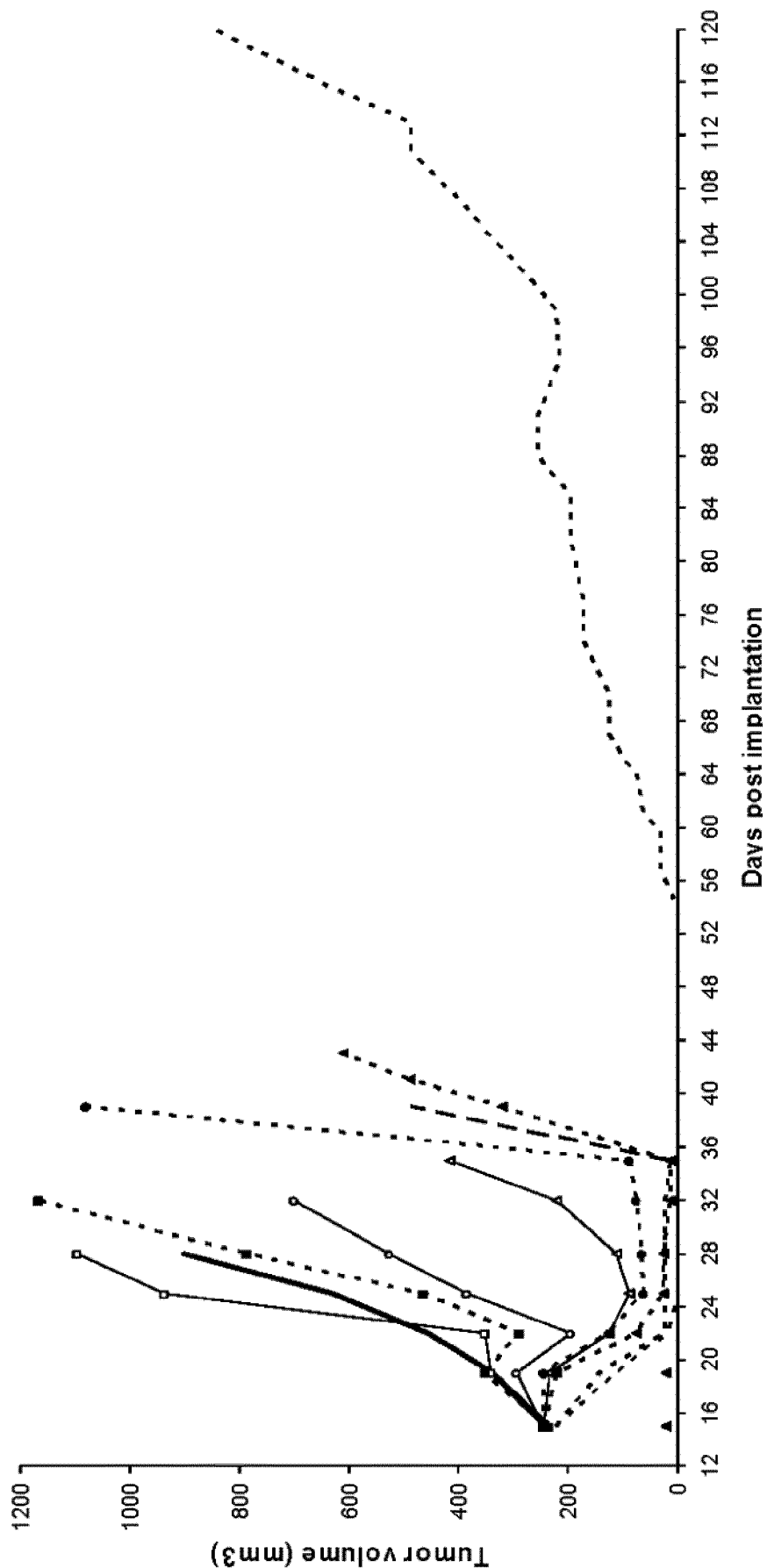


FIG.6

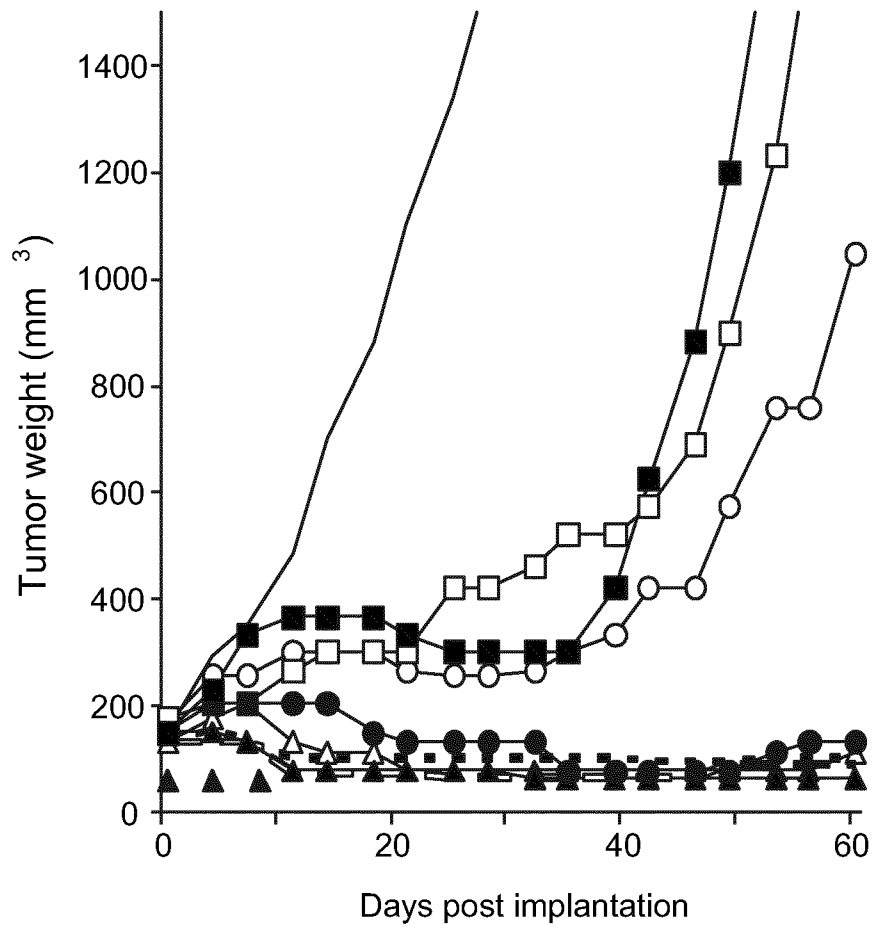
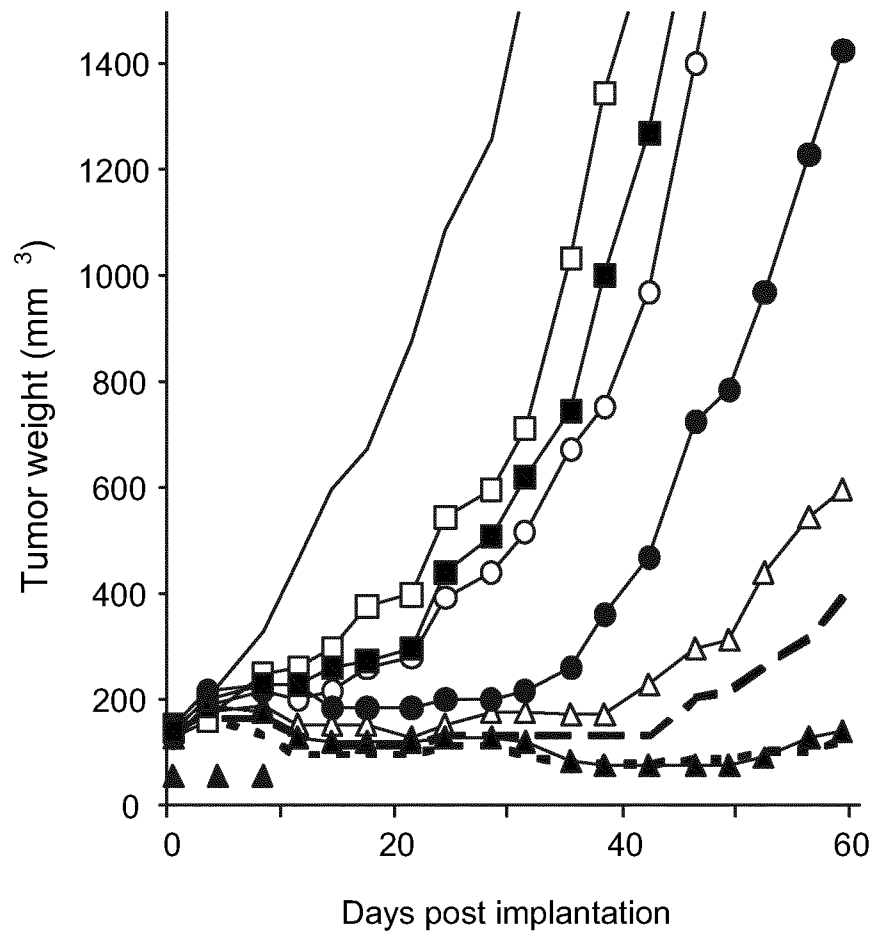


FIG.7

**FIG.8**

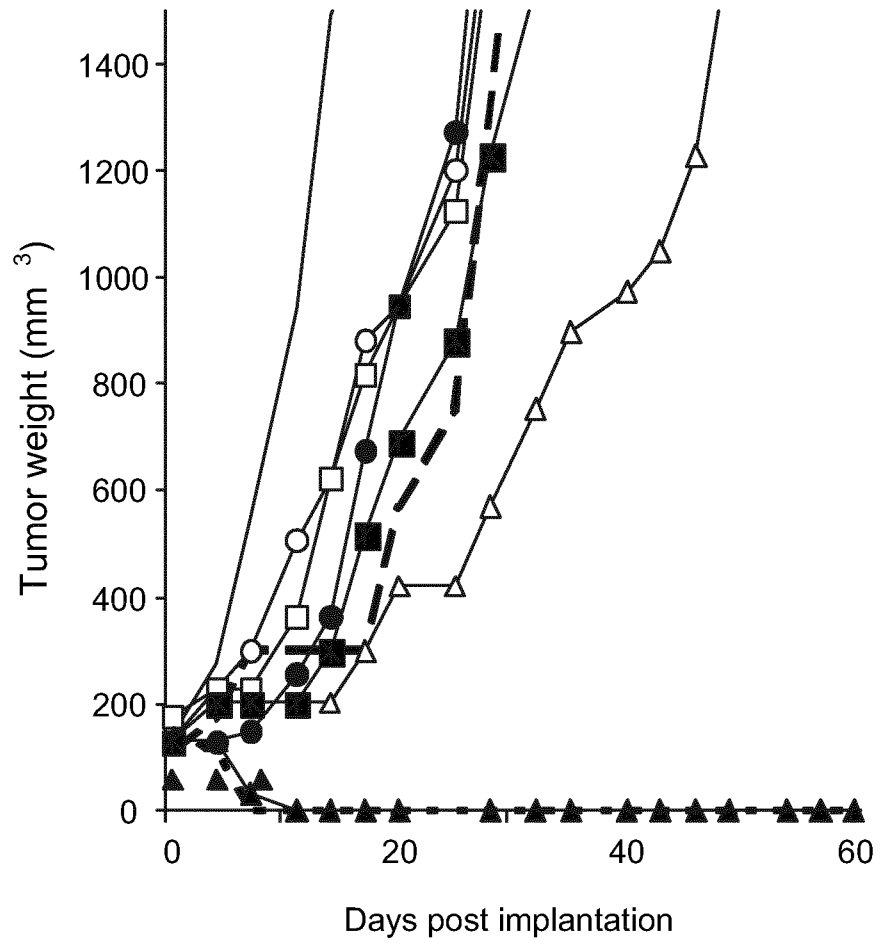


FIG.9

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2013/052518

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
INV. A61K31/337 A61P35/00
ADD.

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
A61K A61P

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

EPO-Internal, BIOSIS, EMBASE, WPI Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	ANDRE ET AL: "Taxanes in paediatric oncology: And now?", CANCER TREATMENT REVIEWS, SAUNDERS, US, vol. 32, no. 2, 1 April 2006 (2006-04-01), pages 65-73, XP005329572, ISSN: 0305-7372, DOI: 10.1016/J.CTRV.2005.12.010 the whole document page 71, left-hand column, last paragraph - right-hand column, paragraph 1 ----- -/--	1-11



Further documents are listed in the continuation of Box C.



See patent family annex.

* Special categories of cited documents :

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

5 March 2013

Date of mailing of the international search report

13/03/2013

Name and mailing address of the ISA/

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Loher, Florian

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/EP2013/052518

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	BOUCHET B P ET AL: "Cabazitaxel, a new taxane with favorable properties", DRUGS OF TODAY, PROUS SCIENCE, ES, vol. 46, no. 10, 1 October 2010 (2010-10-01), pages 735-742, XP002639754, ISSN: 1699-3993, DOI: 10.1358/DOT.2010.46.10.1519019 page 737, left-hand column, paragraphs 2,3 page 741, left-hand column, last paragraph - right-hand column, paragraph 1 -----	1-11
X	WO 00/09120 A1 (RHONE POULENC RORER SA [FR]; BISSERY MARIE CHRISTINE [FR]; VRIGNAUD PA) 24 February 2000 (2000-02-24)	1-3
Y	page 13, line 3 - line 7 tables 2,3 -----	1-11
Y	WO 2005/028462 A1 (AVENTIS PHARMA SA [FR]) 31 March 2005 (2005-03-31) cited in the application the whole document -----	1-11

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

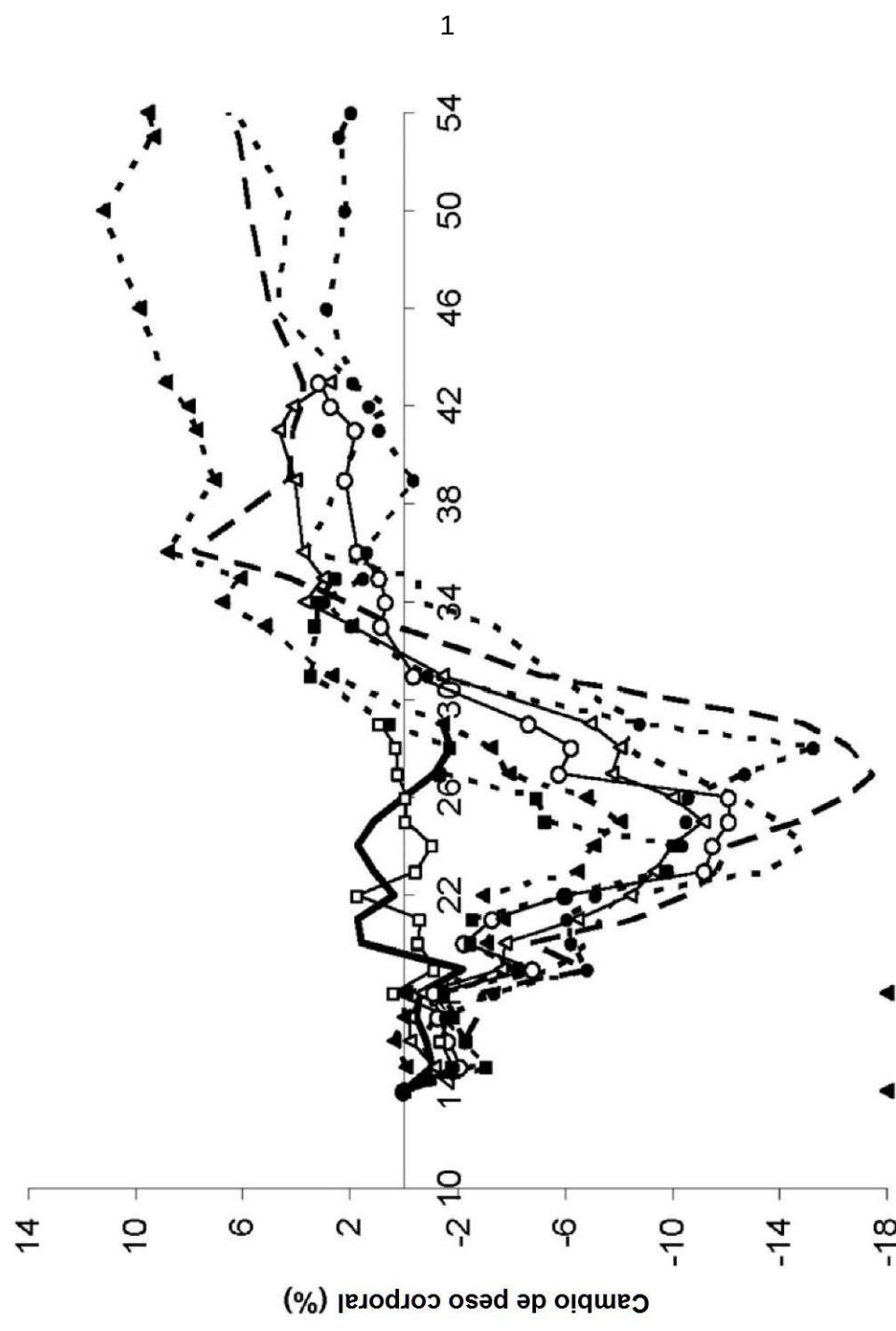
Information on patent family members

International application No

PCT/EP2013/052518

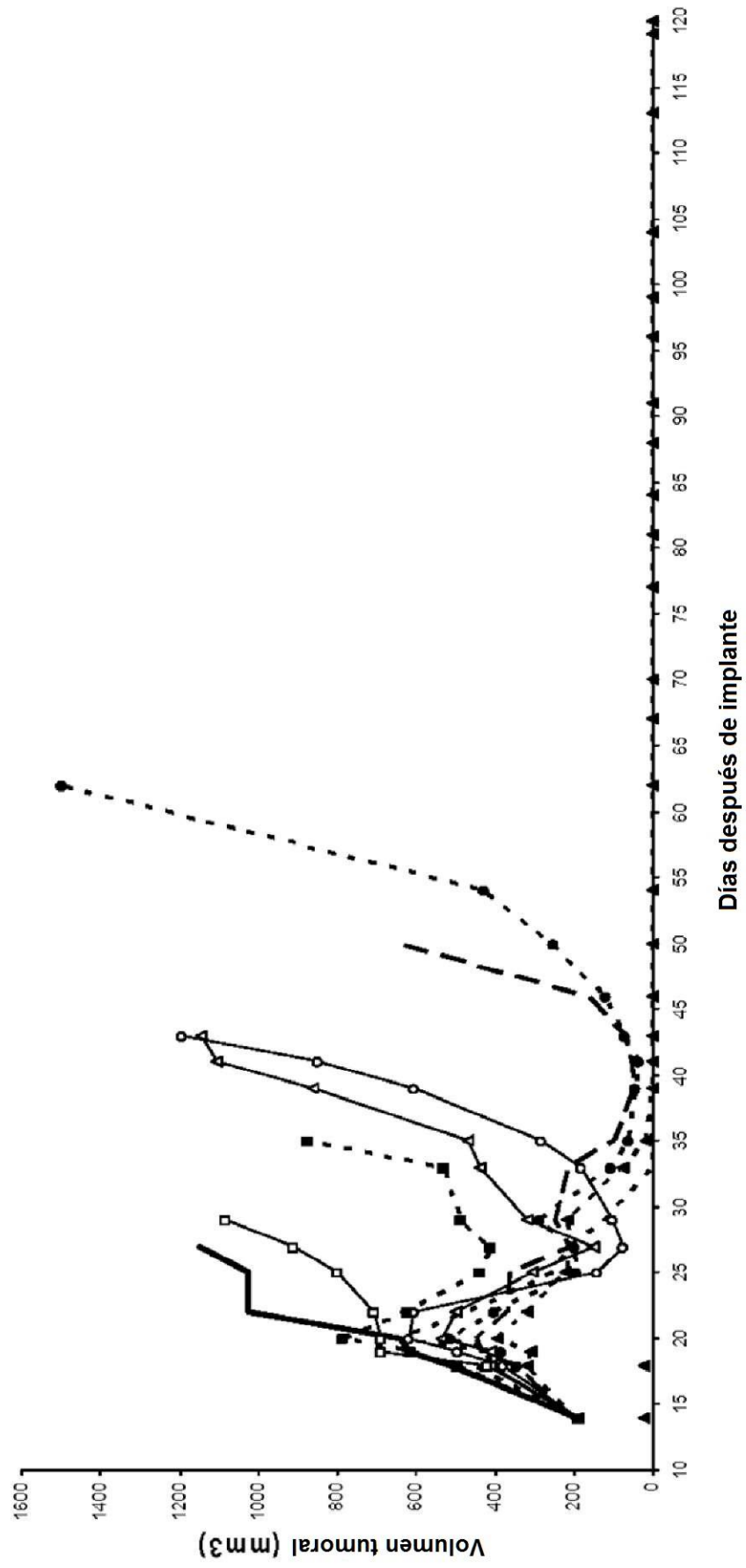
Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date			
WO 0009120	A1	24-02-2000	AU 766168 B2	09-10-2003			
			AU 5741999 A	06-03-2000			
			BG 65365 B1	30-04-2008			
			BG 105264 A	30-11-2001			
			CA 2340921 A1	24-02-2000			
			CZ 20010604 A3	13-06-2001			
			EE 200100079 A	15-08-2002			
			EP 1109547 A1	27-06-2001			
			HU 0103748 A2	29-04-2002			
			ID 27545 A	12-04-2001			
			JP 2002522490 A	23-07-2002			
			NO 20010654 A	07-02-2001			
			NZ 509965 A	26-09-2003			
			RS 52011 B	30-04-2012			
			SK 2302001 A3	11-09-2001			
			TR 200100557 T2	23-07-2001			
			US 6346543 B1	12-02-2002			
			WO 0009120 A1	24-02-2000			
			YU P7901 A	31-12-2003			

			WO 2005028462	A1	31-03-2005	AR 045667 A1	02-11-2005
						AU 2004274212 A1	31-03-2005
						BR PI0414492 A	14-11-2006
CA 2539309 A1	31-03-2005						
CN 1849311 A	18-10-2006						
CR 8292 A	15-10-2008						
EP 1667986 A1	14-06-2006						
FR 2859996 A1	25-03-2005						
HK 1093340 A1	19-06-2009						
IL 174240 A	30-12-2010						
JP 5010279 B2	29-08-2012						
JP 2007505866 A	15-03-2007						
KR 20060072147 A	27-06-2006						
MA 28045 A1	03-07-2006						
ME P11708 A	10-06-2010						
MX PA06002639 A	05-06-2006						
MY 136668 A	28-11-2008						
NZ 545835 A	30-10-2009						
PA 8612401 A1	04-08-2005						
PE 08702005 A1	21-11-2005						
RS 20060189 A	05-06-2008						
RU 2342373 C2	27-12-2008						
WO 2005028462 A1	31-03-2005						
ZA 200602255 A	25-07-2007						



Días después de implante

FIG.1

**FIG.2**

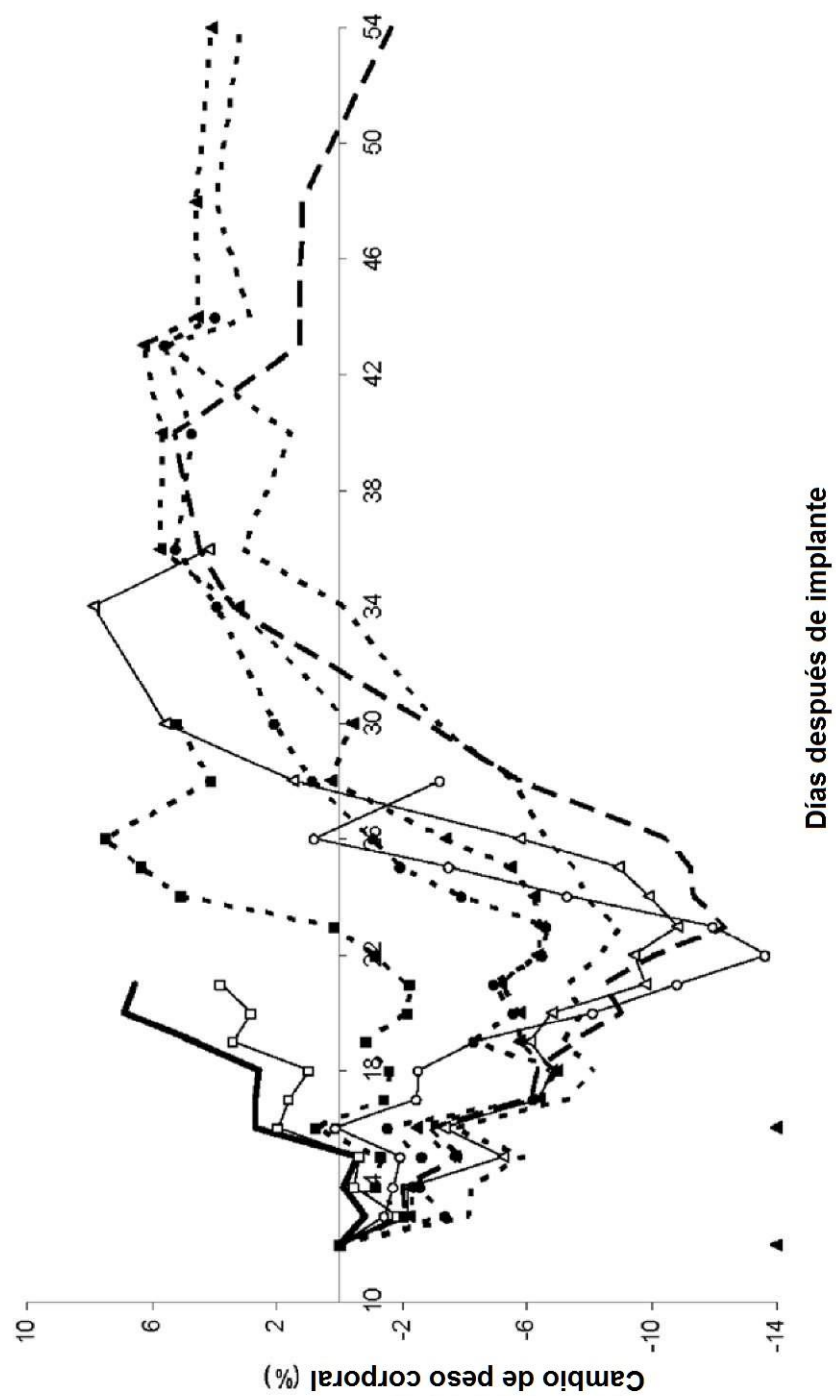


FIG.3

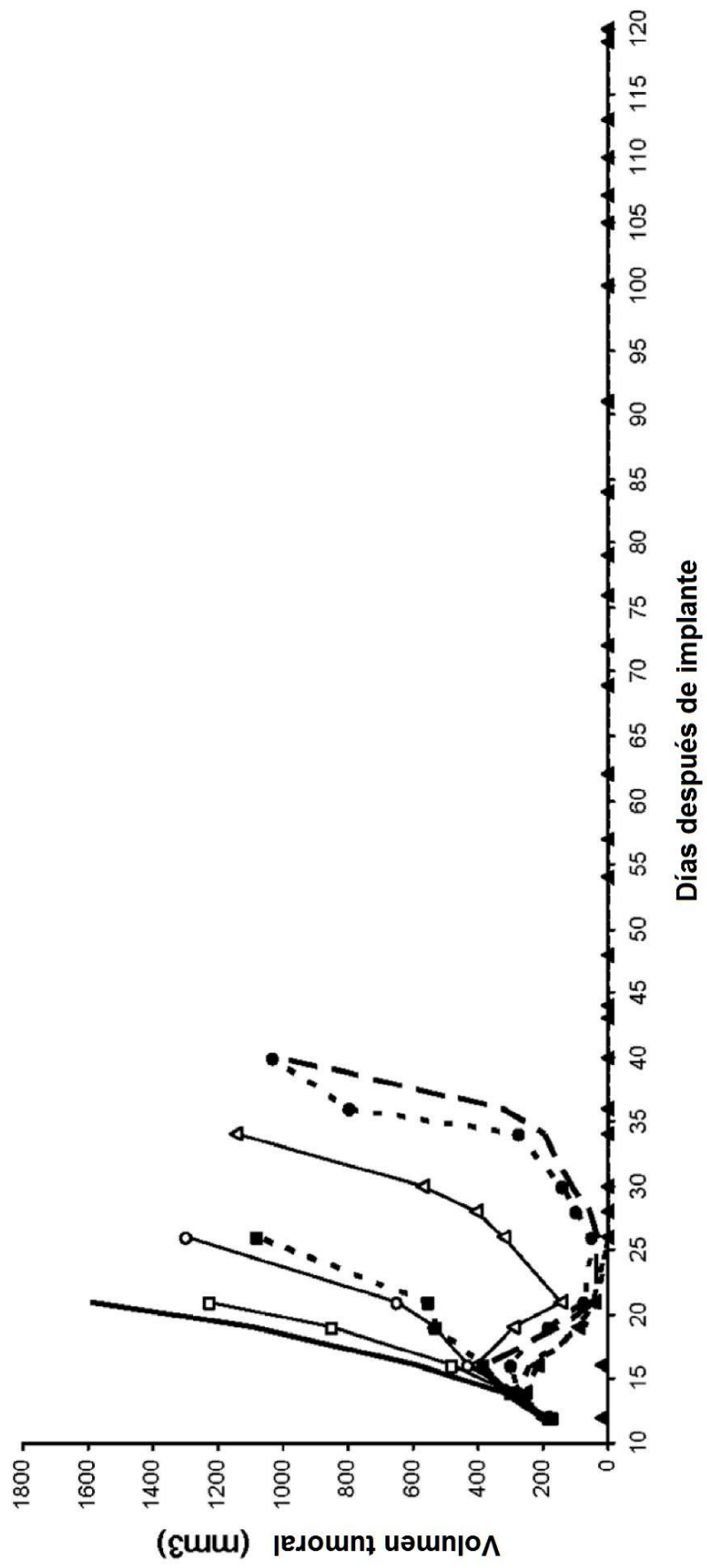


FIG. 4

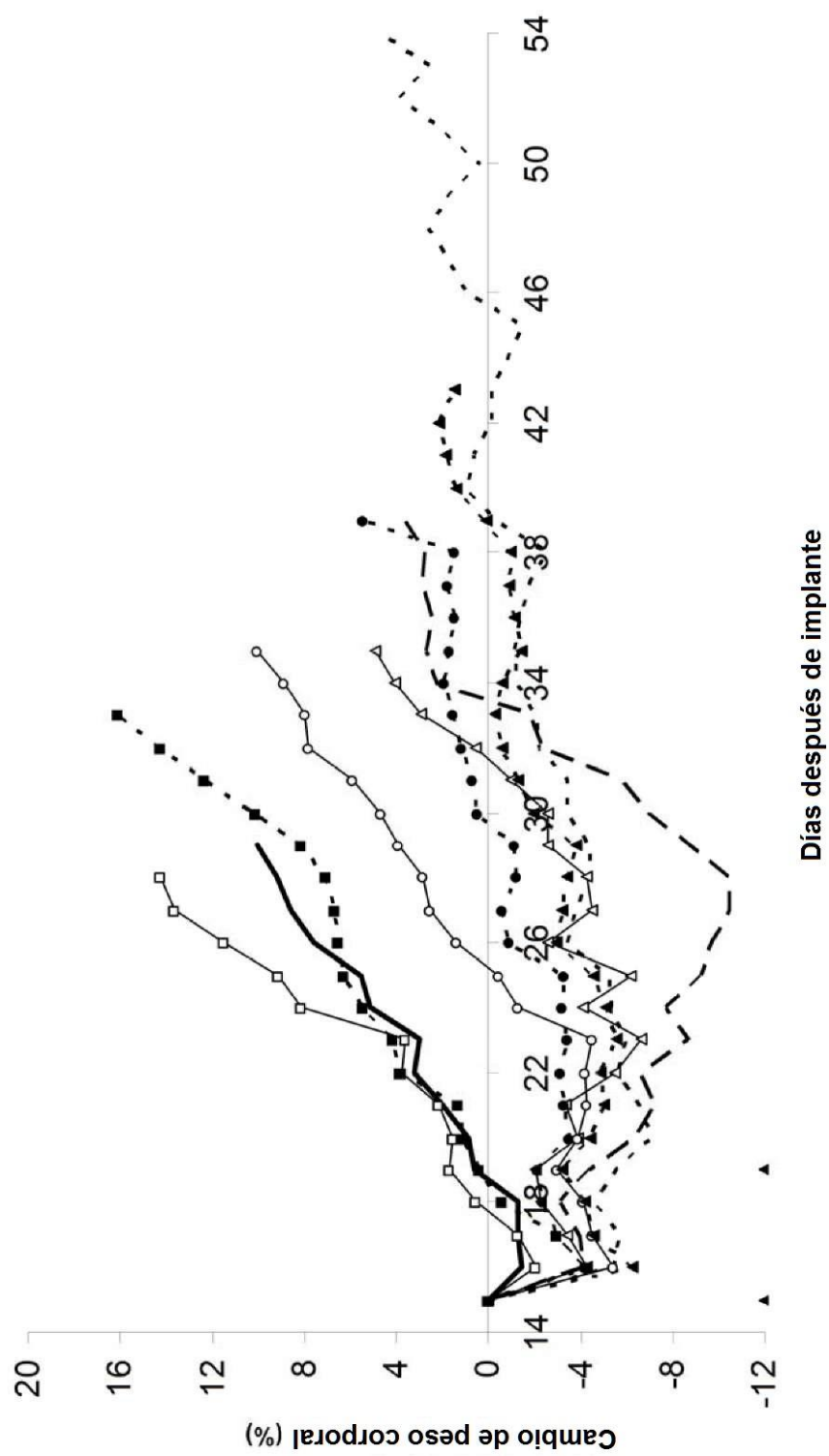


FIG.5

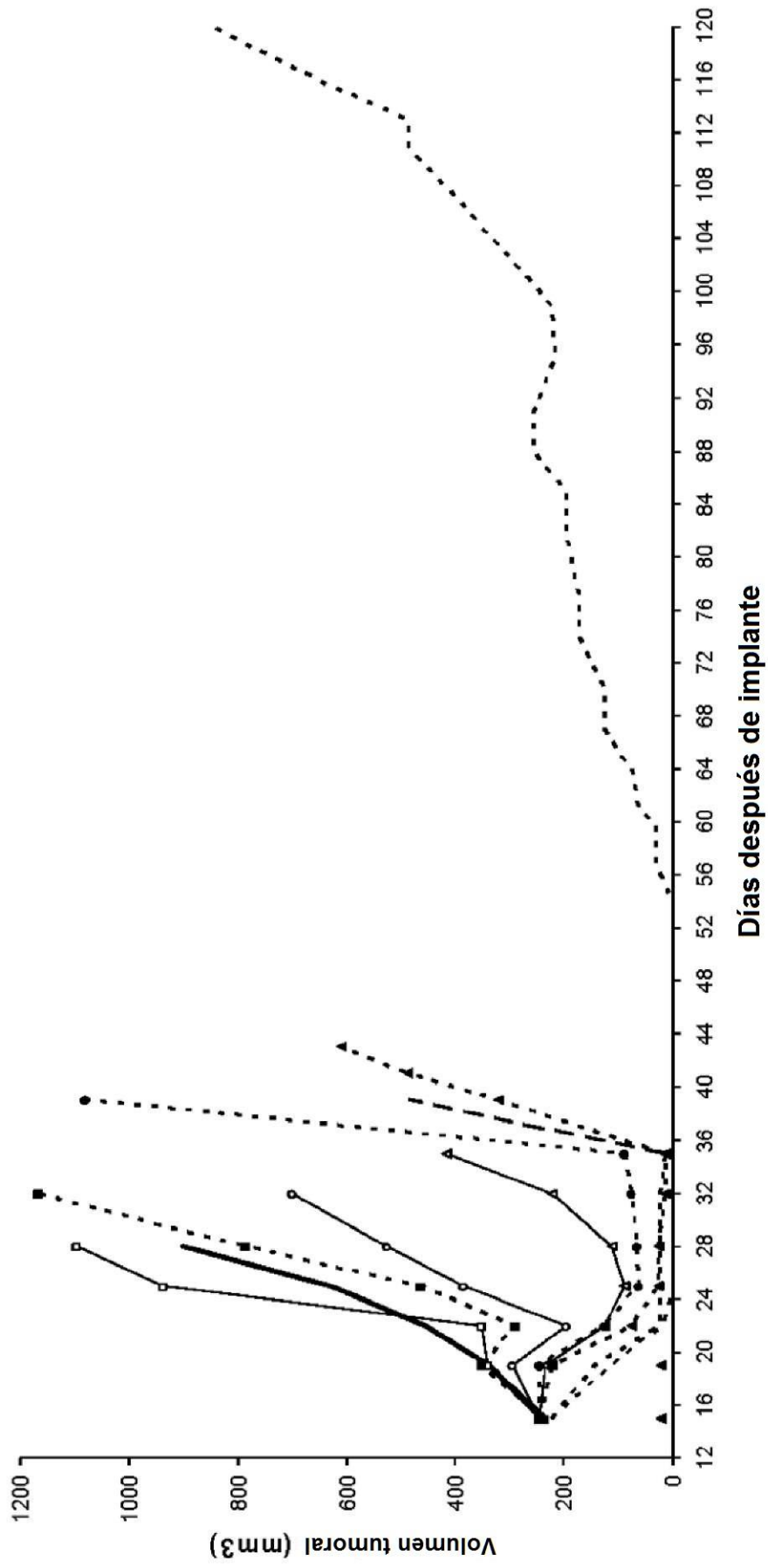


FIG.6

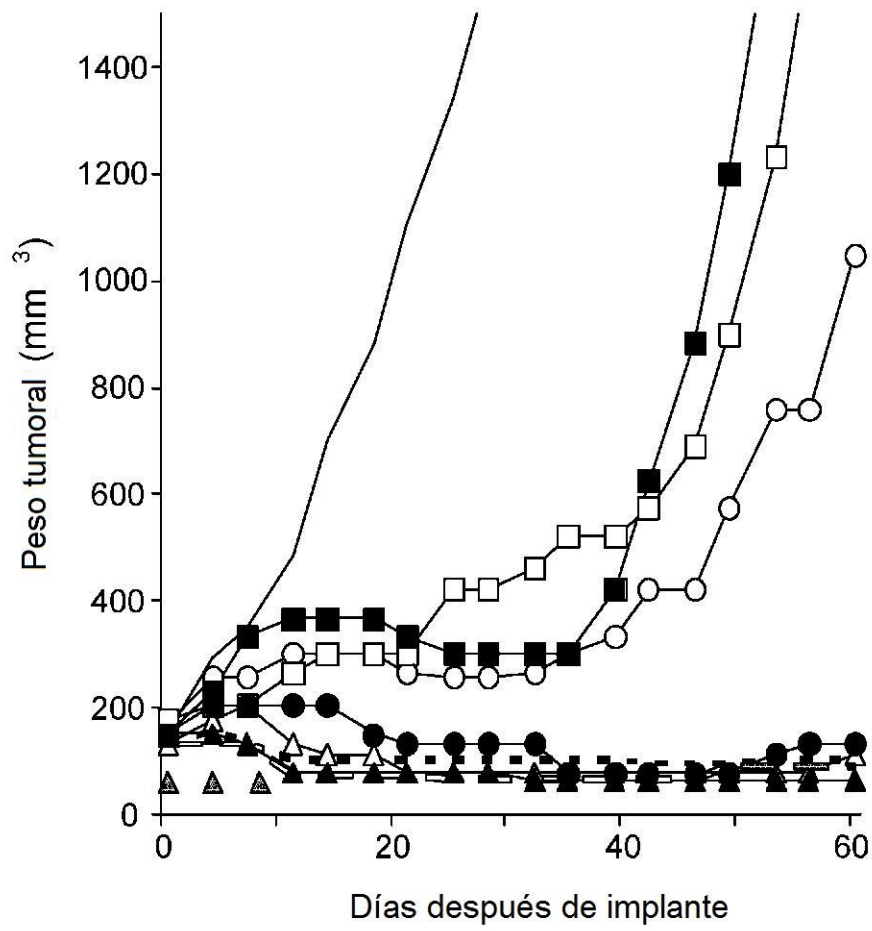


FIG.7

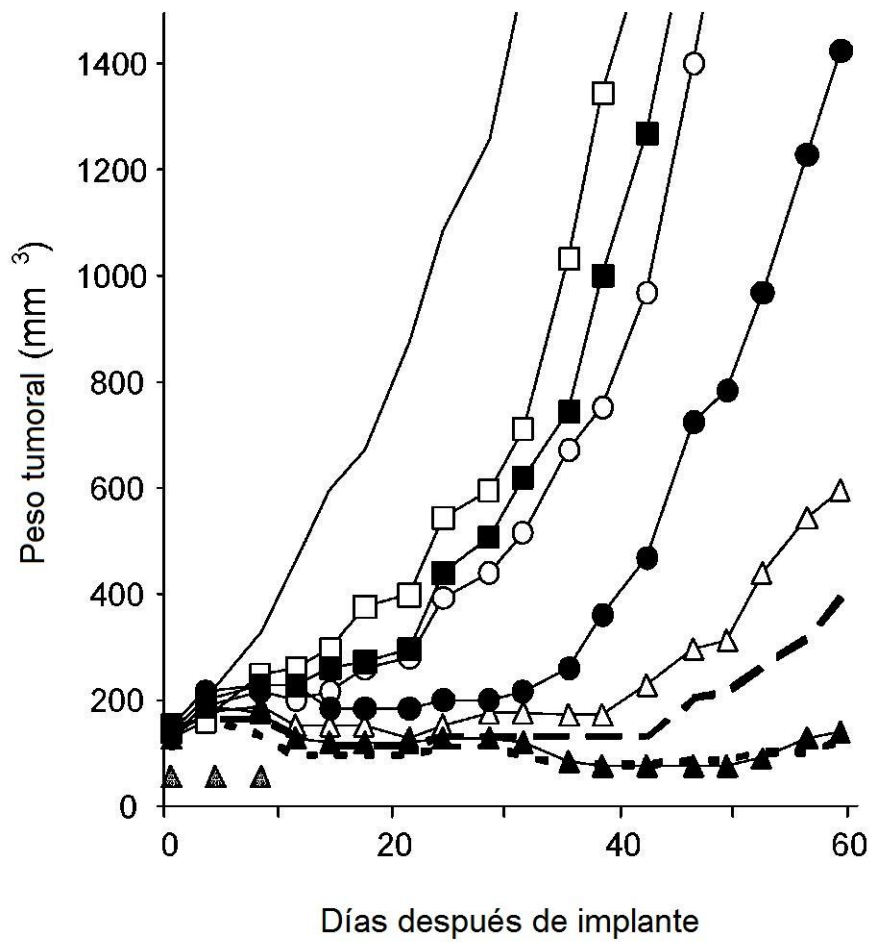


FIG.8

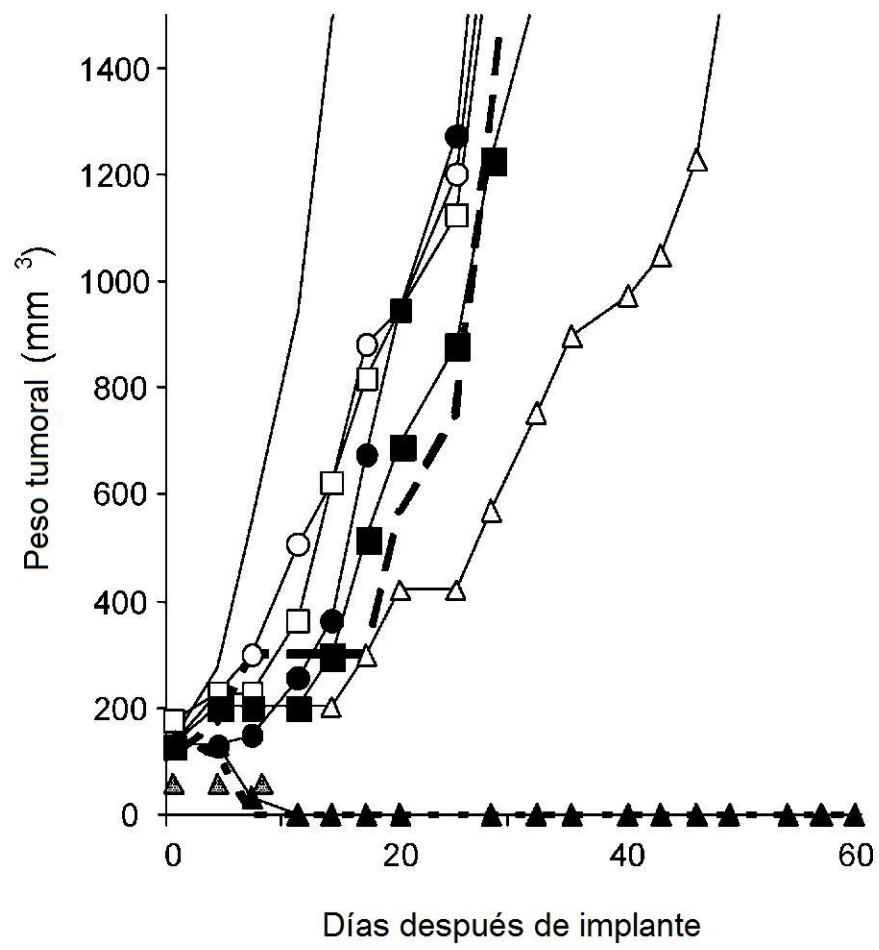


FIG.9



POUR LE PRÉSIDENT DE LA CHAMBRE
DE COMMERCE ET D'INDUSTRIE
DE PARIS

Thérèse LAM

COLOMBIA

4654

CHAMBRE DE COMMERCE ET D'INDUSTRIE DE PARIS BOBIGNY LE	
001748	09 JUL 2003
Vu exclusivement pour certifier la matérialité de la signature de M. DAVID exclusivement to certify the above signature	

PODER

El (los) **AVENTIS PHARMA S.A.**
Domiciliados en 20, Avenue Raymond Aron,
F-92160 Antony, Francia
Nombran por el presente a **XIMENA CASTELLANOS A. y/o
MARGARITA CASTELLANOS A.** abogadas con oficinas en la
Carrera 9 No. 93-09, Bogotá-Colombia para

y para obtener la protección de mi (nuestra) propiedad
Industrial y con este fin autorizamos a dichos apoderados para
que nos representen ante cualesquiera autoridades o personas
de los órdenes administrativo, contencioso -administrativo y
judicial en todo lo relacionado con los siguientes actos y
gestiones:

- Obtención de patentes de invención, modelos y dibujos
industriales; registro de marcas de fabrica, de servicio,
colectivas o defensivas y de denominaciones de origen,
depósito de nombres y enseñas comerciales; su
renovación, prórroga, inscripción de traspaso y cambio de
nombre o domicilio, cancelación voluntaria y el registro de
licencias de uso de esos derechos;
- Para la obtención de registros sanitarios;
- Acciones de oposición, observación, cancelación, nulidad,
medidas cautelares y en general los juicios civiles,
penales, administrativos o contencioso - administrativos
que promovamos o se nos promuevan.

Pudiendo en todos los actos y gestiones arriba mencionados
sustituir éste mandato, transigir, desistir, recibir, cancelar,
renunciar, aceptar notificaciones y nombrar apoderados
judiciales y extrajudiciales.

Dado y firmado hoy Julio 2 , 2003

en Antony

por AVENTIS PHARMA S.A.

(El notario debe suscribir el documento en la pagina siguiente)

(Se requiere legalización consular o mediante apostilla)

POWER OF ATTORNEY

I (we) the undersigned
Of

hereby grant(s) Power
CASTELLANOS A. and for MARGARITA CASTELLANOS a.
attorneys residing at Carrera 9 No. 93-09, Bogota- Colombia, to

and to obtain the protection of my (our) Industrial Property, for
which purpose we authorize the said attorneys to represent us
before any authorities, or persons, specially those,
administrative, contentious and judicial, in all matters
concerning the following:

- Obtainment of patents, models and designs, registration
of trademarks, service, collective and defensive marks,
and of designations of origin; the deposit of trade names
and ensings; its renewal, extension, recordal of
assignments, change of name or domicile, voluntary
cancellation, and the registration of licenses of use of the
above rights;
- For the obtention of Sanitary registrations;
- Actions of opposition, cancellation, nullity, infringement,
granting of licenses; and in general the civil, criminal and
administrative suits related to those rights; actions and
suits instituted by us or against us.

In all the above matters they may substitute this power of
attorney, compromise, desist, cancel, receive, renounce,
accept notifications and appoint attorneys in fact, in or out of
court.

Given and signed this

in Antony
by F. DAVID

(Notary shall execute on the other side)

(Consular legalization or apostille is required)

Aventis Pharma S.A.

Société Anonyme à Directoire
et Conseil de Surveillance
au Capital de 620 541 846 Euros
20, avenue Raymond Aron
F - 92160 Antony
R.C.S. Attorneys 304063

XIMENA

July 2, 2003

François DAVID
FONDE DE POUVOIR

ALVARO CASTELLANOS M. & CIA.

ABOGADOS COLOMBIA

Carrera 9 No. 93-09- P.O.Box 6349 - Bogotá, Colombia
Tels.: (571) 610 74 20 / 60 / 80 - Fax (571) 610 07 06 - e-mail acastell@impsat.net.co

XC/cm

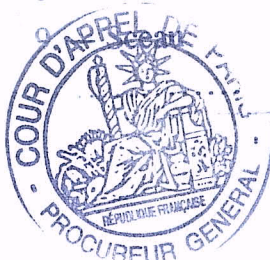
APOSTILLE
(Convention de La Haye du 5 Octobre 1961)

1. — République Française
Le présent acte public
2. — a été signé par *Lam*
3. — agissant en qualité de .. *attaché*
4. — est revêtu du sceau de .. *CCIF*

ATTESTE

5. — à Paris le .. 09/07/03.....
7. — Par le Procureur G^{al} près la Cour d'Appel
8. — Sous N° .. 20.332.....

Le..... signature



4654 2480/CO

COLOMBIA

CERTIFICADO NOTARIAL (Sociedad)

Hoy 23 de Jul. del año 2003
compareció (eron) personalmente

a quienes conozco como la(s) personas que firma(n) en
representación de la Sociedad (Compañía denominada
AVENTIS PHARMA S.A.

Certifico :

a) Que AVENTIS PHARMA S.A.

es

una sociedad/Compañía legalmente constituida y existente
de acuerdo con las leyes de Francia

b) Que el domicilio de dicha Sociedad/Compañía es
20, Avenue Raymond Aron F-92160 Antony, Francia

c) Que el objeto u objetos para los cuales se otorga el
presente poder están comprendidos dentro del objeto
social de la mencionada Sociedad /Compañía.

d) Que el Sr. Francois DAVID
esta autorizado para otorgar el presente poder. Lo anterior
esta probado por medio de los siguientes documentos, que
certifico he visto* Extracto de Registro de
Comercio

(Ciudad) Paris,

(Estado) Francia

Hoy 23 del mes de Julio del Año 2003

(Notario Público)

*Los documentos debe identificarse con fecha y origen.

NOTARIAL CERTIFICATION (Corporation)

On this 23 day of July of 2003
personally appeared François DAVID

whom I know to be the person(s) who signed this
document as representative(s) of the Corporation
/Company named AVENTIS PHARMA S.A.

I certify:

a) That AVENTIS PHARMA S.A.

is a corporation (Company legally constituted and in
existence in accordance with the laws of FRANCE

b) That the domicile of said Corporation/Company is
20, Avenue Raymond Aron F-92160 Antony, Francia

c) That the purpose or purposes for which the present
Power of Attorney is granted are comprised within the
object set forth in the charter of the mentioned
Corporation/Company.

d) That Mr. François DAVID
is (are) authorized to grant the present Power of Attorney.
The aforementioned was duly proven through the following
documents and I duly certify having seen them*:
Extract du Registre de Commerce

(City) Paris,

(State)

this 23 day of July of the year 2003

(Notary Public)

*Documents must be identified with date and origin

ALVARO CASTELLANOS M. & CIA.

ABOGADOS COLOMBIA

Carrera 9 No. 93-09- P.O. Box 6349 - Bogotá, Colombia
Tel's.: (571) 610 74 20 / 60 / 80 - Fax (571) 610 07 06 - e-mail acastell@jimpsat.net.co

XC/cm

APOSTILLE
(Convention de La Haye du 5 Octobre 1961)

-
1. — République Française
Le présent acte public
 2. — a été signé par *Billy*
 3. — agissant en qualité de .. *Notaire*
 4. — est revêtu du sceau de *Etude*

ATTESTE

5. — à Paris le... *24/07/02* ..
7. — Par le Procureur G^{al} près la Cour d'Appel
8. — Sous N° .. *33.45.7*



9. Le..... signature

.....

FIRMA Y SELLO DE LA CÁMARA DE INDUSTRIA Y COMERCIO DE PARIS
CERTIFICANDO QUE LA FIRMA QUE ANTECEDE ES CORRECTA Y
VERDADERA. JULIO 9 DE 2003

001748

POR EL PRESIDENTE DE LA CÁMARA DE INDUSTRIA Y COMERCIO DE PARIS

FIRMA (ILEGIBLE)

Thérèse LAM

APOSTILLA

(Convenio de la Haya de Octubre de 1961)

1. País: República Francesa

La presente acta Pública

2. Firmado por: LAM

3. Actuando en calidad de: Agregado

4. Lleva el sello de CCIP

CERTIFICA

5. En Paris

6. El 09/07/03

7. Por el Procurador General de la Corte de Apelaciones

8. Bajo el No. 70 332

9. Sello

10. Firma:

ilegible

Clemencia Paredes Tejada
TRADUCTORA OFICIAL INGLÉS - FRANCÉS - ESPAÑOL
RES. MIN. JUSTICIA 6694 de 1978

MINISTERIO DE RELACIONES
EXTERIORES

CC. en un par de...

53150

CUYA FIRMA APARECE EN EL
DOCUMENTO DESENPERA
LAS FIRMAS DE LOS

BU SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

2003 AUG -5 A 9:55

1805
JEFE DE LEGALIZACIONES
SANTAFE DE BOGOTA D.C.

APOSTILLA

(Convenio de la Haya de Octubre de 1961)

1. País: República Francesa

La presente acta Pública

2. Firmado por: Bailly

3. Actuando en calidad de: Notario

4. Lleva el sello de la Notaria

CERTIFICA

5. En Paris

6. El 24/07/03

7. Por el Procurador General de la Corte de Apelaciones

8. Bajo el No. 79457

9. Sello

10. Firma:

ilegible

Clemencia Paredes Tejada
TRADUCTORA OFICIAL INGLÉS - FRANCÉS - ESPAÑOL
RES. MIN. JUSTICIA 6934 de 1978

8

MINISTERIO DE RELACIONES
EXTERIORES

Cuando present

53149

CUYA FIRMA APARECE EN EL
DOCUMENTO DE CIERRE
LAS FIRMAS DE LOS

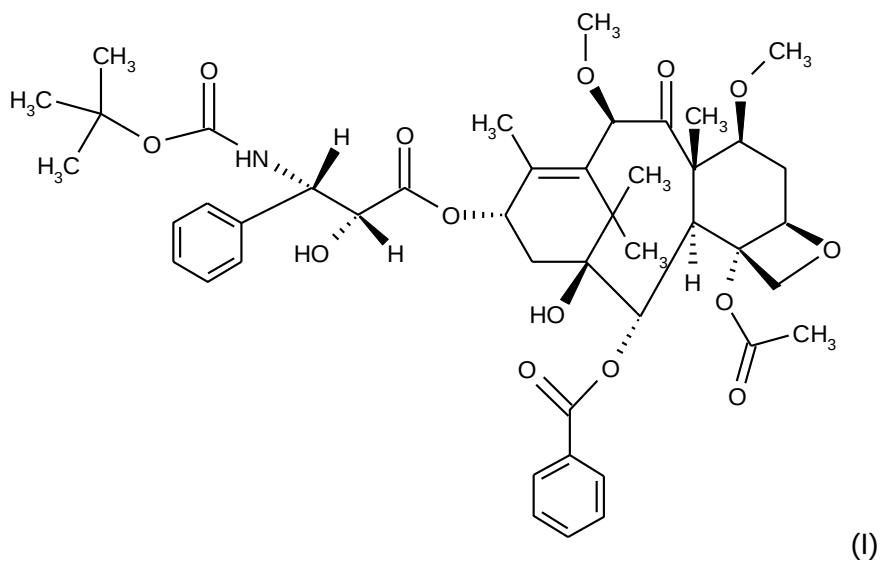
BOGOTÁ, 5 DE AGOSTO
DE 1963

1003 AUG - 5 A 9:55

PLS
JEFE DE LEGALIZACIONES
SANTO DOMINGO D.C.

RESUMEN

La presente invención se refiere al compuesto de fórmula (I):



que puede estar en forma de una base anhidra, un hidrato o un solvato,
para su uso para el tratamiento de cánceres pediátricos.