



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **110606** (13) **C2**  
(51) МПК (2016.01)

**A61K 31/164** (2006.01)

**A61K 31/56** (2006.01)

**A61K 45/06** (2006.01)

**A61P 35/00**

ДЕРЖАВНА СЛУЖБА  
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ  
ВЛАСНОСТІ  
УКРАЇНИ

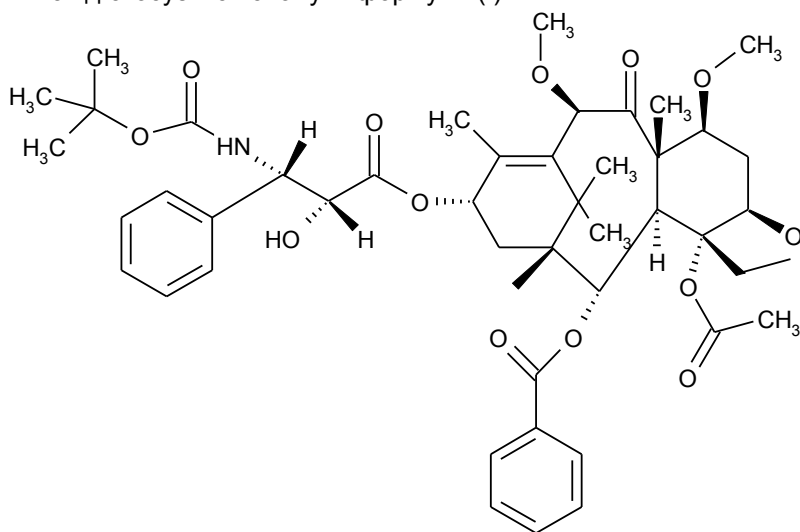
**(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД**

<b>(21)</b> Номер заявки:	<b>а 2012 06472</b>	<b>(72)</b> Винахідник(и):	<b>Гупта Суніл (US)</b>
<b>(22)</b> Дата подання заявки:	<b>27.10.2010</b>	<b>(73)</b> Власник(и):	<b>АВЕНТИС ФАРМА С.А.,</b> 20 Avenue Raymond Aron, F-92160 Antony, France (FR)
<b>(24)</b> Дата, з якої є чинними права на винахід:	<b>25.01.2016</b>	<b>(74)</b> Представник:	<b>Мошинська Ніна Миколаївна, реєстр. №115</b>
<b>(31)</b> Номер попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції:	<b>61/256,160, 61/293,903, 61/355,834, 61/355,888, 61/369,929, 61/383,933, 61/389,969</b>	<b>(56)</b> Перелік документів, взятих до уваги експертизою:	US 2005/065138 A1, 24.03.2005 EP 2 177 630 A1, 21.04.2010 MITA, ALAIN C. ET AL: "Phase I and Pharmacokinetic Study of XRP6258 (RPR 116258A), a Novel Taxane, Administered as a 1-Hour Infusion Every 3 Weeks in Patients with Advanced Solid Tumors", CLINICAL CANCER RESEARCH, 15(2), 723-730 TANNOCK IAN F ET AL: "Docetaxel plus prednisone or mitoxantrone plus prednisone for advanced prostate cancer.", THE NEW ENGLAND JOURNAL OF MEDICINE 7 OCT 2004 LNKD- PUBMED:15470213, vol. 351, no. 15, 7 October 2004 (2004-10-07), pages 1502- 1512 SOUTHWEST ONCOLOGY GROUP ET AL: "Quality of life and pain in advanced stage prostate cancer: results of a Southwest Oncology Group randomized trial comparing docetaxel and estramustine to mitoxantrone and prednisone.", JOURNAL OF CLINICAL ONCOLOGY : OFFICIAL JOURNAL OF THE AMERICAN SOCIETY OF CLINICAL ONCOLOGY 20 JUN 2006 LNKD- PUBMED:16782921, vol. 24, no. 18, 20 June 2006 (2006-06-20), pages 2828-2835 FOR THE TROPIC INVESTIGATORS ET AL: "Prednisone plus cabazitaxel or mitoxantrone for metastatic castration-resistant prostate cancer progressing after docetaxel treatment: a randomised open-label trial", LANCET THE, LANCET LIMITED. LONDON, GB, vol. 376, no. 9747, 2 October 2010 (2010-10-02), pages 1147-1154
<b>(32)</b> Дата подання попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції:	<b>29.10.2009, 11.01.2010, 17.06.2010, 17.06.2010, 02.08.2010, 17.09.2010, 05.10.2010</b>		
<b>(33)</b> Код держави-учасниці Паризької конвенції, до якої подано попередню заявку:	<b>US, US, US, US, US, US, US</b>		
<b>(41)</b> Публікація відомостей про заявку:	<b>27.08.2012, Бюл.№ 16</b>		
<b>(46)</b> Публікація відомостей про видачу патенту:	<b>25.01.2016, Бюл.№ 2</b>		
<b>(86)</b> Номер та дата подання міжнародної заявки, поданої відповідно до Договору РСТ	<b>PCT/IB2010/054866, 27.10.2010</b>		

UA 110606 C2

**(54) НОВЕ ПРОТИПУХЛИННЕ ЗАСТОСУВАННЯ КАБАЗИТАКСЕЛУ****(57) Реферат:**

Винахід стосується сполуки формули (I):



(I),  
яка може мати форму основи або форму гідрату, або сольвату, в комбінації з преднізоном або преднізолоном, для застосування при лікуванні раку простати, зокрема метастатичного раку простати, особливо для пацієнтів, у яких не дало задовільних результатів лікування з використанням таксанів.

Даний винахід стосується нового протипухлинного застосування кабазитакселу для лікування раку простати, який може бути метастатичним, в тому числі у пацієнтів, для яких не вдалося досягти задовільних результатів за допомогою лікування, ґрунтованого на застосуванні таксанів. Зокрема, даний винахід стосується застосування кабазитакселу для лікування пацієнтів з кастраційно-резистентним метастатичним раком простати, які раніше піддавалися лікуванню по схемі із застосуванням доцетакселу, що є незадоволеною потребою сучасної медицини.

#### ПРОБЛЕМИ ТЕХНІКИ ВІДОМОГО РІВНЯ

Рак простати вражає значну частину чоловічого населення у всьому світі: в 2002 р. на планеті було зареєстровано 680 000 випадків цього захворювання; прогнозується, що до 2010 р. щорічно буде виникати 900 000 нових випадків раку простати (CA Cancer J.Clin., 55, 74-108). Рак простати є раковим захворюванням, що найчастіше зустрічається у чоловіків після раку легенів.

Як правило, на першому етапі раку простати лікують усуненням андрогенних гормонів, тобто шляхом хірургічного видалення яєчок (The Current State of Hormonal Therapy for Prostate Cancer CA Cancer J. Clin., May 2002; 52: 154-179) або радіаційною терапією (External beam radiation therapy for prostate cancer CA Cancer J. Clin., Nov. 2000; 50: 349-375). Лікування із застосуванням антиандрогенів або гормонів приводять до нетривалої реакції і не спричиняють якого-небудь збільшення тривалості життя.

Застосування цитотоксичної хіміотерапії не є стандартним способом лікування, хоча встановлена роль подібних препаратів в полегшенні симптомів і зниженні рівнів PSA (простата-специфічного антигену). У випадку монотерапії не вдалося досягти ступеня реакції більшого ніж 30%; здійснювалося тестування комбінацій, що впливають на рівні PSA. Не було виявлено якого-небудь впливу на час виживаності і, більше того, проблематичною стала токсичність цих способів лікування, зокрема у пацієнтів старшого віку, оскільки, крім ракового захворювання, вони, як правило, страждали на пов'язані з ним проблем зі здоров'ям і мали обмежений резерв кісткового мозку.

До цього часу, застосовувані хіміотерапевтичні препарати обмежувалися циклофосфамідом, антрациклінами (доксорубіцином або мітоксантроном) і естрамустином, причому результати цього лікування були відносно посередніми. Паліативні ефекти спостерігалися у пацієнтів після введення кортикоїдів самих по собі або мітоксантрону в поєднанні з преднізоном або гідрокортизоном. Після клінічних випробувань фази II, комбінація мітоксантрону з кортикоїдами була визнана стандартним способом лікування гормон-резистентного раку простати. Пізніше, лікування із застосуванням доцетакселу в комбінації з етрамустином або преднізоном дало можливість лікувати форми раку, стійкі до усунення гормонів (Advances in Prostate Cancer Chemotherapy: A New Era Begins CA Cancer J.Clin., Sep.2005; 55:300-318), причому тривалість життя збільшилася на 2,4 місяці.

Загальноновизнано, що при раку простати на пізніх стадіях тяжко оцінити реакцію на лікування внаслідок різноманітності захворювання і відсутності консенсусу відносно критеріїв цієї реакції. У багатьох пацієнтів з метастатичним раком простати немає вимірної пухлини, але є симптоми, серед яких переважають кісткові метастази. Було виявлено, що вимірювання рівня PSA є засобом оцінки нових потенційних лікарських засобів, і, крім того, такими засобами є вимірювання розміру пухлини, якщо є така можливість, вимірювання кісткових пухлин, визначення якості життя і сили больових відчуттів.

Крім того, рак може набувати резистентності до застосовуваних засобів, зокрема, до таксанів, що обмежує можливості лікування. Було описано декілька механізмів резистентності до таксанів (експресія Р-глікопротеїну Р-gp, ген *mdr-1*, зміна метаболізму таксану, мутація гена тубуліну і т. д.): див.: Drug Resistance Update 2001, 4(1), 3-8; J.Clin.Onc. 1999, 17(3), 1061-1070.

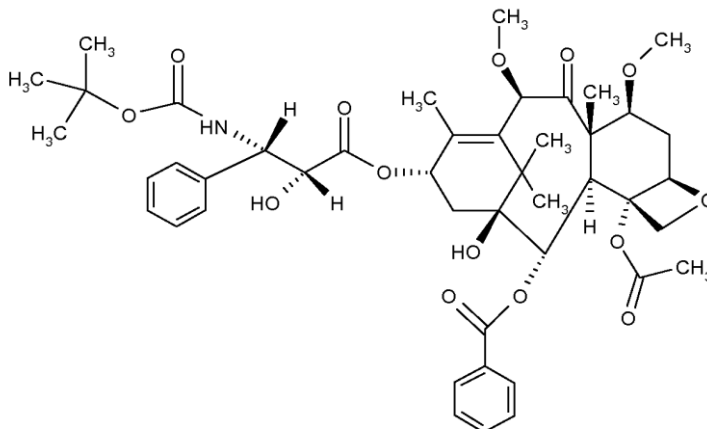
Проблема відомого рівня техніки, яку малося намір вирішити даним винаходом, полягала в розробці нових терапевтичних можливостей лікування раку простати, зокрема, у пацієнтів, яким не допомогло лікування на основі таксанів, наприклад, пацієнтів з кастраційно-резистентним метастатичним раком простати, які раніше піддавалися лікуванню по схемі, ґрунтованій на доцетакселі (який є в продажу під торговою маркою Taxotere®), причому потреба у вказаному лікуванні не задоволена в сучасній медицині.

Відомо, що з квітня 2006 г було проведено чотири клінічних випробування кабазитакселу. Три тести, проведені по схемі монотерапії, дали можливість визначити максимально переносиму дозу і токсичність при граничному дозуванні: ці тести були проведені на пухлинах грудей, простати і на саркомі. Застосовували дозування 10-30 мг/м<sup>2</sup> кожні три години. Клінічне випробування фази II проводили на пацієнтах з раком грудей, які до цього отримували таксани і антрацикліни як допоміжний засіб (тобто після хірургічної операції), або як лікування першої

лінії. Рівні реакції становили 14,6% при використанні як допоміжний засіб і 9,5% при використанні як лікування другої лінії.

#### КОРОТКИЙ ОПИС ВИНАХОДУ

Даний винахід стосується застосування нових протипухлинних фармацевтичних терапевтичних засобів, що включають кабазитаксел формули



Крім того, даний винахід стосується способів лікування пацієнтів з раком простати, що включає введення вказаному пацієнту ефективної кількості протипухлинного засобу кабазитакселу.

Вказаний протипухлинний засіб, призначений для лікування раку простати, зокрема, для лікування пацієнтів, яким не допомогло лікування на основі таксанів, наприклад, пацієнтів, яких раніше лікували по схемах, оснований на застосуванні доцетакселу, може мати форму безводної основи, гідрату або сольвату. Цю сполуку переважно вводять пацієнту з метастатичним захворюванням на пізній стадії. Зокрема, сполуку вводять пацієнту з кастраційно-резистентним раком простати. Кабазитаксел переважно вводять в комбінації з кортикоїдом, вибраним зокрема з преднізону і преднізолону. Цей кортикоїд переважно вводять перорально в дозуванні 10 мг/день.

У деяких аспектах даного винаходу, кабазитаксел вводять в комбінації з преднізоном при його застосуванні як лікарського засобу для лікування пацієнтів з гормон-рефрактерним раком простати, яких раніше лікували по схемах на основі доцетакселу.

У деяких аспектах даного винаходу, кабазитаксел вводять в дозі (що визначається для кожного введення) від 20 до 25 мг/м<sup>2</sup>. Кабазитаксел може мати форму сольвату з ацетоном. Більш конкретно, сольват ацетону і кабазитакселу містить від 5% до 8% і, переважно, від 5% до 7% ацетону по масі.

У деяких аспектах даного винаходу, кабазитаксел можна вводити внутрішньовенною інфузією в дозі від 15 до 25 мг/м<sup>2</sup>, і цей цикл введення протипухлинного засобу повторюють з інтервалом 3 тижня між кожним введенням кабазитакселу, причому вказаний інтервал може бути збільшений на 1-2 тижні, залежно від того, як пацієнт переніс попереднє введення кабазитакселу.

У деяких варіантах здійснення, ефективна кількість кабазитакселу дозволяє добитися як мінімум одного терапевтичного ефекту, вибраного з групи, що складається із збільшення підсумкової виживаності, часткової реакції, зменшення розміру пухлини, скорочення метастазів, повної ремісії, часткової ремісії, стабілізації захворювання або повної реакції.

Даний винахід стосується також фармацевтичної композиції, що застосовується для лікування пацієнтів з раком простати, що включає клінічно доведену безпечну і ефективну кількість кабазитакселу.

Інші варіанти здійснення даного винаходу включають способи застосування, лікування, сприяння застосуванню і поширення кабазитакселу.

Даний винахід стосується також упаковок і готових виробів.

#### КОРОТКИЙ ОПИС ІЛЮСТРАТИВНИХ МАТЕРІАЛІВ

На фіг. 1 зображені криві підсумкової виживаності Каплана-Мейєра в клінічному дослідженні кабазитакселу.

На фіг. 2 зображені криві виживаності без прогресування захворювання Каплана-Мейєра в клінічному дослідженні кабазитакселу.

На фіг. 3 показаний аналіз підсумкової виживаності в підгрупах пацієнтів, які починали проходити лікування, визначених за вихідними характеристиками. Відношення ризиків <1 говорить на користь групи кабазитакселу, тоді як відношення >1 говорить на користь групи мітоксантрону. СІ означає довірчий інтервал.

5 На фіг. 4 графічно зображена частка пацієнтів із змінами загального фізичного стану по шкалі ECOG від вихідного рівня під час лікування (популяція безпеки).

На фіг. 5 графічно зображена частка пацієнтів, у яких під час лікування сталися зміни результатів по інтенсивності больових відчуттів від вихідного рівня (ITT).

10 На фіг. 6 графічно показана середня площа під кривою для PPI і даних про споживання болезаспокійливих препаратів по циклах лікування.

На фіг. 7 графічно представлені середні AUC даних про споживання болезаспокійливих препаратів.

#### ОПИС ВИНАХОДУ

##### Визначення

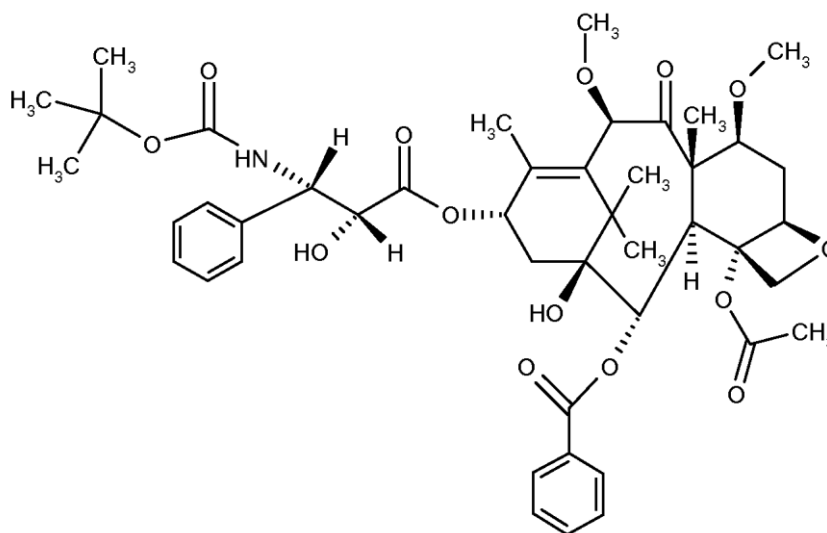
15 Термін "ефективна кількість" в даному описі означає кількість фармацевтичної сполуки, наприклад, кабазитакселу, що чинить вплив на ракове захворювання, яке підлягає лікуванню.

Термін "клінічно доведений" в даному описі означає дані по клінічній ефективності, які достатні для того, щоб задовольняти стандарти, необхідні для схвалення FDA.

20 Термін "кастраційно-резистентний рак простати" в даному описі є синонімом гормон-рефрактерного раку простати.

Термін "пацієнт" в даному описі включає як людину, так і тварину. У одному з варіантів здійснення пацієнт є людиною.

Кабазитаксел належить до сімейства таксоїдів і має формулу:



25

Кабазитаксел має наступне хімічне найменування: 4 $\alpha$ -ацетокси-2 $\alpha$ -бензоїлоксі-5 $\beta$ ,20-епокси-1 $\beta$ -гідрокси-7 $\beta$ ,10 $\beta$ -диметокси-9-оксо-11-таксен-13 $\alpha$ -іл (2R, 3S)-3-трет-бутоксикарбоніламіно-2-гідрокси-3-фенілпропіонат. Синонімічне найменування кабазитакселу (2 $\alpha$ ,5 $\beta$ ,7 $\beta$ ,10 $\beta$ ,13 $\alpha$ )-4-ацетокси-13-(((2R, 3S)-3-[(трет-бутоксикарбоніл)аміно]-2-гідрокси-3-фенілпропанол)окси)-1-гідрокси-7,10-диметокси-9-оксо-5,20-епокситакс-11-ен-2-іл бензоат.

30 Ця сполука і спосіб її отримання описані в WO 96/30355, EP 0 817 779 B1 і US 5 847 170, які включені в дану заявку за допомогою посилання. Кабазитаксел можна вводити в формі основи (порівняйте приведену вище формулу) або в формі гідрату. Крім того, кабазитаксел може мати форму сольвату, тобто молекулярного комплексу, який характеризується включенням кристалізаційного розчинника в кристал, що складається з молекул діючого начала (з цього питання див. стор. 1276 J. Pharm. Sci. 1975, 64(8), 1269-1288). Сольват може являти собою в тому числі сольват з ацетоном і, більш конкретно, може бути сольватом, описаним в WO 2005/02846. Сольват кабазитакселу з ацетоном може містити від 5% до 8% і переважно від 5% до 7% по масі ацетону (величина в % означає кількість ацетону/(кількість ацетону + кількість кабазитакселу)  $\times$  100). Середній вміст ацетону становить 7%, що приблизно відповідає стехіометричній кількості, яка дорівнює 6,5% для сольвату, що містить одну молекулу ацетону. Описана нижче методика дозволяє отримати сольват кабазитакселу і ацетону.

40

940 мл очищеної води при температурі  $20 \pm 5$  °C (кімнатна температура) додають до розчину 207 г 4α-ацетокси-2α-бензоїлокси-5β,20-епокси-1β-гідрокси-7β,10β-диметокси-9-оксо-11-таксен-13α-іл (2R,3S)-3-трет-бутоксикарбоніламіно-2-гідрокси-3-фенілпропіонату при приблизно 92% по вазі в приблизно 2 літрах ацетону, після чого вносять кристалічну затравку у вигляді суспензії 2 г 4α-ацетокси-2α-бензоїлокси-5β,20-епокси-1β-гідрокси-7β,10β-диметокси-9-оксо-11-таксен-13α-іл (2R,3S)-3-трет-бутоксикарбоніламіно-2-гідрокси-3-фенілпропіонату, виділеного з суміші ацетон/вода, в суміші 20 мл води і 20 мл ацетону. Отриману суміш перемішують протягом приблизно 10-22 годин і додають 1,5 літри очищеної води протягом 4-5 годин. Цю суміш перемішують протягом 60-90 хвилин і потім фільтрують отриману суспензію при зниженому тиску. Шар осаду промивають на фільтрі розчином, отриманим з 450 мл ацетону і 550 мл очищеної води, і потім сушать в печі при 55 °C і зниженому тиску (0,7 кПа) протягом 4 годин. Отримують 197 г сольвату 4α-ацетокси-2α-бензоїлокси-5β,20-епокси-1β-гідрокси-7β,10β-диметокси-9-оксо-11-таксен-13α-іл (2R, 3S)-3-трет-бутоксикарбоніламіно-2-гідрокси-3-фенілпропіонату з ацетоном, що містить 0,1% води і 7,2% ацетону (теоретична кількість для стехіометричного сольвату 6,5%).

Кабазитаксел можна вводити парентерально, наприклад, внутрішньовенним шляхом. Галенова форма кабазитакселу, прийнятна для введення за допомогою внутрішньовенної інфузії, являє собою таку форму, в якій кабазитаксел розчинений у воді в присутності ексципієнтів, вибраних з ПАР, співрозчинників глюкози або хлориду натрію і т. д. Наприклад, галенову форму кабазитакселу можна отримати розбавленням заздалегідь приготованого розчину кабазитакселу, що знаходиться в стерильному флаконі (80 мг кабазитакселу + 2 мл розчинника + Polysorbat 80), в 6 мл суміші води і етанолу (13% по масі 95% етанолу) в стерильному флаконі, з отриманням 8 мл розчину, придатного для повторного розбавлення в перфузійному мішку. Концентрація кабазитакселу в цьому придатному для повторного розбавлення розчині становить приблизно 10 мг/мл. Після цього отримують розчин для перфузії, вводячи відповідну кількість цього придатного для повторного розбавлення розчину в перфузійний мішок, що містить воду і глюкозу (приблизно 5%) або хлорид натрію (приблизно 0,9%).

Кабазитаксел можна вводити в комбінації з кортикоїдом, наприклад, преднізоном або преднізолоном, у вигляді двох окремих фармацевтичних препаратів.

Відповідно, один з аспектів даного винаходу стосується способу лікування раку простати, що включає введення пацієнта, потребуючого такого лікування, ефективною кількістю кабазитакселу в комбінації з кортикостероїдом, таким як преднізон або преднізолон.

Цю комбінацію вводять багато разів відповідно до протоколу, який залежить від пацієнта, що піддається лікуванню, (вік, маса тіла, історія лікування і т. д.), і може бути визначений кваліфікованим лікарем. У одному з аспектів даного винаходу, кабазитаксел вводять пацієнту за допомогою перфузії по дискретній програмі з інтервалом між введеннями, що дорівнюють 3 тижням, причому цей інтервал можна збільшити на 1 або 2 тижні залежно від того, як пацієнт переніс попереднє введення. Середнє число циклів дорівнює 6. Преднізон або преднізолон можуть вводитися щодня, наприклад, шляхом прийняття однієї дози на день, протягом всього курсу лікування. Приклади доз для двох цих протипухлинних агентів приведені в розділі "Приклади". Рекомендована в даний час доза кабазитакселу становить 25 мг/м<sup>2</sup> при введенні шляхом інфузії тривалістю одна година, і доза преднізону або преднізолону дорівнює 10 мг на день при пероральному введенні.

У деяких аспектах даного винаходу, у підлягаючого лікуванню пацієнта є рак простати, резистентний до гормональної терапії (тобто гормон-рефрактерний), і цього пацієнта раніше лікували доцетакселом. У деяких аспектах, у пацієнта є рак простати, який прогресував під час або після лікування доцетакселом. У деяких аспектах, пацієнта раніше лікували доцетакселом при його сумарній дозі не меншій ніж 225 мг/м<sup>2</sup>. У конкретному аспекті, у пацієнта спостерігалось прогресування захворювання протягом шести місяців після гормональної терапії або під час лікування доцетакселом, або після лікування доцетакселом. У іншому конкретному аспекті, у пацієнта було зафіксовано прогресування захворювання протягом трьох місяців після гормональної терапії або після лікування доцетакселом.

У деяких аспектах даного винаходу, у підлягаючого лікуванню пацієнта є пухлина, що вимірюється, і може спостерігатися прогресування захворювання за рахунок метастатичного ураження внутрішніх органів або м'яких тканин розміром не менше ніж 1 см згідно з даними MRI (ЯМР-томографії) або аксіального томографічного сканування (комп'ютерної томографії).

У деяких аспектах даного винаходу, у підлягаючого лікуванню пацієнта є пухлина, що не вимірюється, і може спостерігатися збільшення рівня PSA за результатами трьох вимірювань з 1-тижневим інтервалом або поява нових осередків ураження.

У деяких аспектах даного винаходу, підлягаючий лікуванню пацієнт піддався кастрації шляхом орхидектомії або за допомогою агоністів LHRH, усунення андрогенів або монотерапії із застосуванням естрамустину.

У переважному аспекті, очікувана тривалість життя підлягаючого лікуванню пацієнта повинна складати не менше 2 місяців.

У деяких аспектах, лікуванню не підлягають пацієнти, які раніше отримували мітоксантрон, або отримували менше ніж  $225 \text{ мг/м}^2$  доцетакселу, або піддавалися радіаційній терапії, яка привела до знищення більше ніж 40% кісткового мозку, або отримували лікування протягом 4 тижнів, що передують тесту, або мали невропатію або стоматит, що стосувалися головного мозку або оболонки головного мозку, або продемонстрували тяжку алергічну реакцію на полісорбати або преднізон, або аналіз крові яких показав помітне зменшення рівнів нейтрофілів, гемоглобіну або тромбоцитів, підвищений вміст білірубину і/або ферментів печінки і креатиніну, або у яких є проблеми з серцем, або інфекції, що вимагають застосування антибіотиків.

Один з аспектів даного винаходу стосується способу збільшення тривалості життя пацієнта з гормон-рефрактерним метастатичним раком простати, що включає введення пацієнту клінічно доведеної ефективної кількості кабазитакселу в комбінації з преднізоном або преднізолоном. У конкретному аспекті, пацієнт перед цим піддався лікуванню по схемі, що включає доцетаксел.

Кабазитаксел можна вводити в комбінації з лікарськими засобами, призначеними для запобігання або послаблення нудоти і блювання, або для запобігання або послаблення алергічної реакції на введення кабазитакселу. Переважно, щоб ці засоби вводилися пацієнту до введення основного препарату, наприклад, як мінімум за 30 хвилин до введення кожної дози кабазитакселу.

Один з аспектів даного винаходу стосується способу зниження ризику тяжкої алергічної реакції у пацієнта з раком простати, що піддається лікуванню кабазитакселом, що включає введення пацієнту лікарського засобу для запобігання алергічній реакції перед введенням кабазитакселу.

Можуть виникати тяжкі алергічні реакції на кабазитаксел, і ці реакції можуть включати генералізований висип/еритему, гіпотензію і бронхоспазм. Необхідно пильно спостерігати за алергічними реакціями пацієнта, особливо під час першої і другої інфузій. Алергічні реакції можуть виникати протягом декількох хвилин після початку інфузії кабазитакселу, тому повинні бути доступні засоби і обладнання для лікування гіпотензії і бронхоспазму. Якщо виникає тяжка алергічна реакція, необхідно негайно перервати інфузію кабазитакселу і ввести відповідний терапевтичний засіб. Приклади лікарських засобів, які можуть застосовуватися для профілактики алергічної реакції на лікування кабазитакселом, включають антигістамінні засоби, наприклад, дексхлорфенірамін (наприклад, 5 мг) і дифенгідрамін (наприклад, 25 мг) або еквівалентні антигістамінні засоби; а також кортикостероїди, наприклад, дексаметазон (наприклад, 8 мг) або еквівалентний стероїд.

Проте, кабазитаксел не треба давати, і він може бути протипоказаний пацієнтам, у яких є історія тяжких алергічних реакцій на кабазитаксел. У залежності від складу композиції, що вводиться, кабазитаксел може також бути протипоказаний пацієнтам, у яких є історія алергічних реакцій на інші лікарські засоби, до складу яких входить полісорбат 80.

Один з аспектів даного винаходу стосується готового промислового виробу, що включає:

- a) пакувальний матеріал;
- b) кабазитаксел, і
- c) етикетку або вкладку, поміщену в пакувальний матеріал, в якій є вказівка на можливість виникнення тяжких алергічних реакцій.

При лікуванні кабазитакселом можуть з'являтися шлунково-кишкові симптоми, наприклад, нудота, блювання і діарея. Повідомлялося про смертність, пов'язану з діареєю і порушенням балансу електролітів. Отже, пацієнтам може також біти потрібна регідратація і, при необхідності, лікування протидіарейними або протиблювотними засобами. Може потребуватися відкласти лікування або скоротити дози, якщо у пацієнта виникне діарея  $\geq 3$  ступеня.

Відповідно, способи за даним винаходом включають введення в комбінації з кабазитакселом лікарського засобу для профілактики алергічної реакції або лікарського засобу для профілактики або послаблення нудоти і блювання.

Приклади лікарських засобів, які можуть застосовуватися для профілактики або послаблення нудоти і блювання, включають антагоністи гістамінового рецептора  $H_2$  і протиблювотні засоби, такі як ондансетрон, гранісетрон і долесетрон.

Можливим побічним ефектом лікування кабазитакселом є нейтропенія, яка характеризується зниженою кількістю нейтрофілів. На жаль, повідомлялося про ряд випадків смерті від нейтропенії. Тому для моніторингу нейтропенії необхідно здійснювати часте

відбирання зразків крові і їх аналіз. При появі нейтропенії, лікування кабазитакселом може бути перерване і розпочате знову, коли кількість нейтрофілів повернеться на рівень  $>1500$  мм. Кабазитаксел не треба давати пацієнтам з кількістю нейтрофілів  $\leq 1500$  клітин/мм.

Тому даний винахід стосується також способу лікування раку простати кабазитакселом, що включає введення пацієнту кабазитакселу, моніторинг аналізів крові пацієнта і визначення рівня нейтрофілів. У одному з аспектів цей спосіб додатково включає припинення лікування кабазитакселом при виникненні нейтропенії і, необов'язково, відновлення лікування кабазитакселом при відновленні кількості нейтрофілів до рівнів  $>1500$ /мм. У одному з аспектів моніторинг включає відбирання зразків крові у пацієнта.

Визначення числа нейтрофілів може бути здійснено по методиках, добре відомих фахівцям в даній галузі техніки.

Один з аспектів даного винаходу стосується способу зниження ризику ускладнень нейтропенії, що включає введення кабазитакселу в комбінації з агентом, прийнятим для лікування нейтропенії. Цим агентом для лікування нейтропенії є, наприклад, гематопоетичний фактор росту, який регулює вироблення і діяльність нейтрофілів, такий як гранулоцитарний колонієстимулюючий фактор людини (G-CSF). У окремому аспекті винаходу, нейтропенія є ускладненою нейтропенією. Ускладнена нейтропенія включає фебрильну нейтропенію, тривалу нейтропенію або інфекції, супутні нейтропенії. У переважному варіанті здійснення, засіб для лікування нейтропенії вводять до введення кабазитакселу.

Окремий аспект винаходу включає спосіб зменшення ризику ускладнень нейтропенії у пацієнта з раком простати, якого лікують кабазитакселом, що включає моніторинг результатів аналізу крові у пацієнта через регулярні інтервали часу при лікуванні пацієнта кабазитакселом; зменшення дози кабазитакселу, якщо у пацієнта виникає фебрильна нейтропенія або тривала нейтропенія; припинення лікування кабазитакселом, якщо кількість нейтрофілів в крові пацієнта стає  $\leq 1500$  клітин/мм; і, необов'язково, відновлення лікування кабазитакселом, якщо кількість нейтрофілів у пацієнта відновлюється до рівня  $\geq 1500$  клітин/мм.

У окремому аспекті, необхідно розглянути первинну профілактику за допомогою G-CSF у пацієнтів з клінічними ознаками високого ризику (вік  $>65$  років, поганий стан здоров'я, епізоди фебрильної нейтропенії, що були раніше, обширні радіаційні ураження, що були раніше, поганий статус харчування або інші серйозні супутні патології), які схильють пацієнтів до ускладнень тривалої нейтропенії. Терапевтичне застосування G-CSF і повторної профілактики потрібно мати на увазі для всіх пацієнтів, які, як вважається, мають підвищений ризик ускладнень нейтропенії.

У іншому аспекті, моніторинг повного аналізу крові проводять на щотижневій основі під час 1-го циклу введення і перед кожним наступним циклом введення з тим, щоб при необхідності була можливість відрегулювати дозу. Отже, інший аспект способу зниження ризику ускладнень нейтропенії включає моніторинг аналізів крові пацієнта і регулювання дози кабазитакселу. Приклад зміни дози описаний в прикладі 2.

Один з аспектів даного винаходу стосується готового промислового виробу, що включає:

- a) пакувальний матеріал;
- b) кабазитаксел, і
- c) етикетку або вкладку, поміщену в пакувальний матеріал, в якій є вказівка, що кабазитаксел не треба давати пацієнтам з кількістю нейтрофілів  $\leq 1500$  клітин/мм.

Необхідно виявляти випадки ниркоподібної недостатності і вживати проти них енергійні заходи, відповідно до способів, відомих фахівцям в даній галузі. Ниркоподібна недостатність може бути пов'язана з сепсисом, зневодненням або обструктивною уропатією. Крім того, порушення функцій печінки (наприклад, загальний білірубін  $\geq \text{ULN}$ , або AST і/або ALT  $\geq 1,5 \times \text{ULN}$ ) може приводити до збільшення концентрації кабазитакселу, і кабазитаксел не треба давати пацієнтам з порушенням функції печінки.

Кабазитаксел може заподіювати шкоду плоду при введенні вагітним жінкам.

Преднізон або преднізолон при введенні в кількості 10 мг на день не впливають на фармакокінетику кабазитакселу.

Первинний метаболізм кабазитакселу відбувається під дією CYP3A. Одночасне введення сильних інгібіторів CYP3A (наприклад, кетоконазолу, ітраконазолу, кларитроміцину, атазанавіру, індінавіру, нефазодону, нелфінавіру, ритонавіру, саквінавіру, телітроміцину, вориконазолу) може збільшити концентрації кабазитакселу. Тому потрібно уникати спільного введення кабазитакселу з сильними інгібіторами CYP3A. Необхідно попереджати про обережність при спільному застосуванні кабазитакселу з інгібіторами CYP3A помірної сили. Один з аспектів даного винаходу стосується способу лікування пацієнта з раком простати, що включає



визначення, чи піддавався пацієнт лікуванню інгібітором СУР3А, припинення лікування інгібітором СУР3А і потім введення кабазитакселу пацієнту.

Одночасне введення з сильним стимулятором СУР3А (наприклад, фенітоїном, карбамазепіном, рифампіном, рифабутиним, рифапентином, фенобарбіталом) може зменшити концентрації кабазитакселу. Тому потрібно уникати спільного введення кабазитакселу з сильними стимуляторами СУР3А. Отже, один з аспектів даного винаходу стосується способу лікування пацієнта від раку простати, що включає визначення того, чи піддавався пацієнт лікуванню стимулятором СУР3А, припинення лікування стимулятором СУР3А і введення кабазитакселу пацієнту.

Крім того, пацієнти повинні стримуватися від вживання препаратів звіробою.

У деяких аспектах даного винаходу, кабазитаксел вводять в такій кількості, яка забезпечує АUC приблизно 991 нг·ч/мл (CV 34%).

У деяких аспектах даного винаходу, кабазитаксел вводять в такій кількості, яка забезпечує  $C_{\max}$  приблизно 226 нг·ч/мл (CV 107%).

У деяких аспектах даного винаходу, кабазитаксел вводять в такій кількості, яка забезпечує плазмовий кліренс 48,5 л/ч (CV 39%).

Один з аспектів даного винаходу стосується упаковки, що включає кабазитаксел і етикетку, розташовану в місці, помітному потенційному покупцеві, що включає надруковане твердження, яке інформує потенційних покупців, що середнє значення  $C_{\max}$  кабазитакселу у пацієнтів з метастатичним раком простати становить 226 нг/мл (CV 107%).

Інший аспект даного винаходу стосується упаковки, що включає кабазитаксел і етикетку, розташовану в місці, помітному потенційному покупцеві, що включає надруковане твердження, яке інформує потенційних покупців, що середнє значення АUC кабазитакселу у пацієнтів з метастатичним раком простати становить 991 нг·ч/мл (CV 34%).

Ще один аспект даного винаходу стосується упаковки, що включає кабазитаксел і етикетку, розташовану в місці, помітному потенційному покупцеві, що включає надруковане твердження, яке інформує потенційних покупців, що кабазитаксел має плазмовий кліренс 48,5 л/ч (CV 39%).

Для забезпечення належного призначення і відпускання лікарських засобів, а також згоди пацієнта на лікування способами, описаними в даний заявці, може застосовуватися ряд освітніх матеріалів. Наприклад, в літературі і ряді інших матеріалів, наприклад, в інструкції по застосуванню, листівках-вкладишах в упаковки, інформації для пацієнта, інформаційних листках для лікарів, інформаційних листках для працівників охорони здоров'я, рекламі в медичних журналах і на веб-сайтах продуктів, можуть бути описані ризики і користь від застосування кабазитакселу.

Даний винахід стосується також упаковки, що включає кабазитаксел і етикетку, де вказана етикетка містить одне або декілька повідомлень про те, що:

а) ефективність і безпека кабазитакселу в комбінації з преднізоном були оцінені для пацієнтів з гормон-рефрактерним метастатичним раком простати, яких раніше лікували по схемі, що включає доцетаксел; або

б) загалом 775 пацієнтів були випадковим чином розподілені по групах і отримували або кабазитаксел в кількості 25 мг/м<sup>2</sup> кожні три тижні, максимум 10 циклів введення, спільно з преднізоном в дозуванні 10 мг перорально щодня, або мітоксантрон 12 мг/м<sup>2</sup> внутрішньовенно кожні три тижні максимум 10 циклів, спільно з преднізоном в дозуванні 10 мг перорально щодня; або

с) середнє число циклів в групі, що отримувала кабазитаксел, дорівнювало 6, і в групі, що отримувала мітоксантрон, це число дорівнювало 4.

Крім того, даний винахід стосується упаковки, що включає кабазитаксел і етикетку, де вказана етикетка містить одне або декілька повідомлень про те, що:

а) є повідомлення про смерть від нейтропенії; або

б) необхідно здійснювати часті аналізи крові для спостереження за розвитком нейтропенії; або

с) не треба приймати кабазитаксел, якщо кількість нейтрофілів складає  $\leq 1500$  клітин/мм.

Далі, даний винахід стосується способу сприяння застосуванню кабазитакселу, де вказаний спосіб включає етап доведення до реципієнта принаймні одного інформаційного повідомлення, вибраного з:

а) є повідомлення про смерть від нейтропенії; або

б) необхідно здійснювати часті аналізи крові для спостереження за розвитком нейтропенії; або

с) не треба приймати кабазитаксел, якщо кількість нейтрофілів складає  $\leq 1500$  клітин/мм;

д) можливий розвиток тяжкої алергічної реакції; або

е) можливий розвиток тяжкої алергічної реакції, яка може включати генералізований висип/еритему, гіпотензію і бронхоспазм; або

ф) негайно припинити введення кабазитакселу при появі тяжкої реакції; або

5 г) негайно припинити введення кабазитакселу при появі тяжкої реакції і провести необхідне лікування; або

h) кабазитаксел протипоказаний пацієнтам з історією тяжких алергічних реакцій на кабазитаксел, і лікарські препарати, до складу яких входить полісорбат 80.

Крім того, даний винахід стосується способу поширення кабазитакселу, де згаданий кабазитаксел супроводжується інформацією, в якій указано, що:

10 а) є повідомлення про смерть від нейтропенії; або

б) необхідно здійснювати часті аналізи крові для спостереження за розвитком нейтропенії; або

с) не треба приймати кабазитаксел, якщо кількість нейтрофілів складає  $\leq 1500$  клітин/мм;

д) можливий розвиток тяжкої алергічної реакції; або

15 е) можливий розвиток тяжкої алергічної реакції, яка може включати генералізований висип/еритему, гіпотензію і бронхоспазм; або

ф) негайно припинити введення кабазитакселу при появі тяжкої реакції; або

г) негайно припинити введення кабазитакселу при появі тяжкої реакції і провести необхідне лікування; або

20 h) кабазитаксел протипоказаний пацієнтам з історією тяжких алергічних реакцій на кабазитаксел і лікарські препарати, до складу яких входить полісорбат 80.

Приклад 1

Проводили клінічне дослідження, в ході якого пацієнтам або вводили кабазитаксел, або здійснювали стандартне лікування на основі мітоксантрону, де кожний зі вказаних препаратів застосовували в комбінації з преднізоном або преднізолоном.

Більш конкретно, пацієнтів у віці понад 18 років з метастатичним кастраційно-резистентним раком простати, вимірним по критеріях RECIST, або невимірним з підвищеними рівнями PSA або наявністю нових осередків ураження, із загальним фізичним станом по шкалі ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group - Східної Об'єднаної Онкологічної Групи США) 0-2 і належним функціонуванням органів (кількість нейтрофілів у пацієнта повинна було становити  $>1500$  клітин/мм, тромбоцитів  $>100\ 000$  клітин/мм, гемоглобін  $>10$  г/дл, креатинін  $<1,5 \times$  верхня межа норми (ULN), загальний білірубін  $<1 \times$  ULN, AST  $<1,5 \times$  ULN і ALT  $<1,5 \times$  ULN), які повинні були раніше піддаватися гормонотерапії, хіміотерапії і радіотерапії, але у яких було прогресуюче захворювання під час або після лікування доцетакселом (сукупна доза  $\geq 225$  мг/м<sup>2</sup>), випадковим чином розподіляли по групах, що отримували 10 мг/день преднізону в комбінації з мітоксантроном 12 мг/м<sup>2</sup> або кабазитакселом 25 мг/м<sup>2</sup>, де обидва вказані препарати вводили кожні 3 тижні.

У дослідження не включали пацієнтів з історією застійної серцевої недостатності, випадками інфаркту міокарда протягом останніх 6 місяців, або пацієнтів з некерованою серцевою аритмією, стенокардією і/або гіпертензією.

У клінічне дослідження планували включити 720 пацієнтів: по 360 в кожен з груп кабазитаксел + преднізон і мітоксантрон + преднізон. Фактично в досліджувані списки було включено сімсот п'ятдесят п'ять (755) пацієнтів (середній вік 68 років, 84% білих), 378 чоловік в групу кабазитаксел і преднізон/преднізолон, і 377 чоловік в групу мітоксантрон і преднізон/преднізолон. Максимальна кількість циклів введення становила 10 для кабазитакселу і 10 для мітоксантрону. Середнє число циклів введення було таке, що дорівнює 6 для кабазитакселу і 4 для мітоксантрону. Середня доза під час попереднього лікування доцетакселом становила 576 мг/м<sup>2</sup> для групи, що отримувала кабазитаксел, і 529 мг/м<sup>2</sup> для групи, що отримувала мітоксантрон. Середній час подальшого спостереження становив 12,8 місяців.

Вимірювання результатів проводили на основі тих же тестів, по яких відбирали пацієнтів для включення в дослідження. Переважно використовували дані MRI і спіральні скани комп'ютерної томографії (СТ).

55 Результати оцінювали згідно з наступними критеріями (порівняйте з рекомендаціями RECIST):

підсумкова тривалість життя (OS): час від включення в дослідження до дати смерті;

повна реакція (CR): зникнення пухлинних уражень;

часткова реакція (PR): скорочення найбільшого діаметра пухлини як мінімум на 30%;

60 прогресування захворювання (PD): як мінімум 20% збільшення суми найбільшого діаметра пухлин або виникнення одного або декількох нових осередків пухлинного ураження;

стійкий стан захворювання (SD): зменшення пухлини недостатнє для віднесення до PR, і збільшення пухлини недостатнє для віднесення до PD.

Підтвердження вимірювань проводили як мінімум через 4 тижні після першого виявлення відповідності критеріям реакції.

5 Час виживання без прогресування захворювання (PFS) означає час від включення в дослідження до дати реєстрації прогресування захворювання або смерті, де прогресування означає або збільшення PSA, або збільшення пухлини, або зростання больових відчуттів.

10 Було виявлено, що комбінація кабазитакселу і преднізону є добре переносимою комбінацією з профілем безпеки таксанів. При дослідженні в цьому клінічному випробуванні дозі (LD2: 25 мг/м<sup>2</sup> кабазитакселу + 10 мг/м<sup>2</sup>/день преднізону), пацієнти, що отримували кабазитаксел, продемонстрували статистично значуще збільшення підсумкової тривалості життя (OS) в порівнянні з мітоксантроном (p<0,0001). Відношення ризиків становило 0,70 (95% CI: 0,59-0,83) на користь кабазитакселу, що відповідає 30% зменшенню ризику смерті. Середня тривалість життя для пацієнтів з групи кабазитакселу становила 15,1 міс. в порівнянні з 12,7 міс. в групі мітоксантрону. Примітно, що збільшення тривалості життя спостерігалось незалежно від загального фізичного стану по шкалі ECOG, числа попередніх курсів хіміотерапії і віку. Користь від застосування кабазитакселу помітна також у третини пацієнтів, які були несприйнятливі до доцетакселу, але продемонстрували поліпшення при лікуванні кабазитакселом.

15 Дані про результати лікування пацієнтів приведені в таблиці 1:

20

Таблиця 1

Аналіз ефективності лікування (для тих, що розпочали лікування)

		CbzP N=378 середн. знач. (місяці)	MP N=377 середн. знач. (місяці)
Підсумк. тривалість життя середнє значення (місяці)		15,1	12,7
відношення ризиків (95% CI)		0,70 (0,59; 0,83)	
значення p <sup>1</sup>		0,0001	
PFS	середнє значення (місяці)	2,8	1,4
відношення ризиків (95% CI)		0,74 (0,64-0,86)	
значення p <sup>1</sup>		0,0001	
Частка пухлин, що продемонстрували реакцію		14,4%	4,4%
значення p <sup>2</sup>		0,0005	
Середній час до прогресування пухлини (місяці)		8,8	5,4
значення p		<0,001	
Частка пухлин, що продемонстрували зниження PSA		39,2%	17,8%
значення p <sup>2</sup>		0,0002	
PSA PFS	середнє значення (місяці)	6,4	3,1
	відношення ризиків (95% CI)	0,75 (0,63-0,90)	
	значення p <sup>1</sup>	0,0010	
Частка хворих, у яких зменшився біль		9,2%	7,8%
значення p <sup>2</sup>		0,6526	
середнє значення (місяці)		не досягнуто	11,1
PFS для болю	відношення ризиків (95% CI)	0,91 (0,69-1,19)	
	значення p <sup>1</sup>	0,5192	

<sup>1</sup>логарифмічний ранговий критерій, <sup>2</sup>критерій хі-квадрат

CbzP: кабазитаксел з преднізоном;

MP: мітоксантрон з преднізоном

25 Час виживання без прогресування захворювання (PFS) визначали по найбільш ранній реєстрації прогресування пухлини, по критеріях PSA або больових відчуттів, група, що отримувала кабазитаксел, також статистично значуще продемонструвала більш тривалі терміни, в порівнянні з групою мітоксантрону (p<0,0001, відношення ризиків = 0,74 (95%CI: 0,64, 0,86), і середній час виживання без прогресування захворювання становив 2,8 місяці проти 1,4 місяця. Кількість хворих, у яких спостерігалася реакція, і PFS для PSA і оцінки пухлин виявилися

статистично значущими на користь кабазитакселу, тоді як кількість хворих, у яких спостерігалася реакція, і PFS для болю не продемонстрували статистично значущої відмінності.

Найбільш часті випадки токсичної дії 3/4 ступеня являли собою нейтропенію, що частіше спостерігається в групі кабазитакселу з результатом 81,7% в порівнянні з групою мітоксантрону з результатом 58,0%. Частка випадків фебрильної нейтропенії становила 7,5% в групі кабазитакселу і 1,3% в групі мітоксантрону.

Найбільш частими ( $\geq 20\%$ ) небажаними реакціями 1-4 ступеня були анемія, лейкопенія, нейтропенія, тромбоцитопенія, діарея, втома, нудота, блювання, астения і закрп.

Найбільш частими ( $\geq 5\%$ ) небажаними реакціями 3-4 ступеня у пацієнтів, що отримували кабазитаксел, були нейтропенія, лейкопенія, анемія, фебрильна нейтропенія, діарея, втома і астения.

Аналіз підгруп по факторах ризику і багатофакторний аналіз показали, що результати по OS узгоджено і стійко демонструють перевагу кабазитакселу, як показано в приведеній нижче по тексту таблиці:

Таблиця 2

	MP		CbzP		CbzP проти MP
	N(%)	Середня OS (міс)	N(%)	Середня OS (міс)	
ITT	377(100)	12,7	378(100)	15,1	0,70(0,59-0,83)
PD при лікуванні D	103(27)	12,0	113(30)	14,2	0,65(0,47-0,90)
PD після останн. дози D, $\leq 3$ міс	180(48)	10,3	158(42)	13,9	0,70(0,54-0,90)
PD після останн. дози D, $> 3$ міс	91(24)	17,7	103(27)	17,5	0,78(0,53-1,14)

міс = місяці; D = доцетаксел

Таблиця 3

Частота появи вказаних небажаних реакцій<sup>1</sup> і гематологічних аномалій у  $\geq 5\%$  пацієнтів, які отримували кабазитаксел в комбінації з преднізоном або міоксантрон в комбінації з преднізоном

	Кабазитаксел 25 мг/м <sup>2</sup> кожні 3 тижні з преднізоном 10 мг щоденно n=371		Мітоксантрон 12 мг/м <sup>2</sup> кожні 3 тижні з преднізоном 10 мг щоденно n=371	
	Ступінь 1-4 n(%)	Ступінь 3-4 n(%)	Ступінь 1-4 n(%)	Ступінь 3-4 n(%)
Будь-які небажані реакції				
Розлади крові і лімфатичної системи				
Нейтропенія <sup>2</sup>	347(94%)	303(82%)	325(87%)	215(58%)
Фебрильна нейтропенія	27(7%)	27(7%)	5(1%)	5(1%)
Анемія <sup>2</sup>	361(98%)	39(11%)	302(82%)	18(5%)
Лейкопенія <sup>2</sup>	355(96%)	253(69%)	343(93%)	157(42%)
Тромбоцитопенія <sup>2</sup>	176(48%)	15(4%)	160(43%)	6(2%)
Серцеві розлади				
Аритмія <sup>3</sup>	18(5%)	4(1%)	6(2%)	1(<1%)
Шлунково-кишкові розлади				
Діарея	173(47%)	23(6%)	39(11%)	1(<1%)
Нудота	127(34%)	7(2%)	85(23%)	1(<1%)
Блювання	83(22%)	6(2%)	38(10%)	0
Закреп	76(20%)	4(1%)	57(15%)	2(<1%)
Біль в животі <sup>4</sup>	64(17%)	7(2%)	23(6%)	0
Диспепсія <sup>5</sup>	36(10%)	0	9(2%)	0

## Продовження таблиці 3

Частота появи вказаних небажаних реакцій<sup>1</sup> і гематологічних аномалій у  $\geq 5\%$  пацієнтів, які отримували кабазитаксел в комбінації з преднізоном або мітоксантрон в комбінації з преднізоном

	Кабазитаксел 25 мг/м <sup>2</sup> кожні 3 тижні з преднізоном 10 мг щоденно n=371		Мітоксантрон 12 мг/м <sup>2</sup> кожні 3 тижні з преднізоном 10 мг щоденно n=371	
	Ступінь 1-4 n(%)	Ступінь 3-4 n(%)	Ступінь 1-4 n(%)	Ступінь 3-4 n(%)
Загальні розлади і стани в місці введення				
Втома	136(37%)	18(5%)	102(27%)	11(3%)
Астенія	76(20%)	17(5%)	46(12%)	9(2%)
Підвищена температура	45(12%)	4(1%)	23(6%)	1(<1%)
Периферичний набряк	34(9%)	2(<1%)	34(9%)	2(<1%)
Запалення слизових оболонок	22(6%)	1(<1%)	10(3%)	1(<1%)
Біль	20(5%)	4(1%)	18(5%)	7(2%)
Інфекції і зараження				
Інфекції сечовивідних шляхів <sup>5</sup>	29(8%)	6(2%)	12(3%)	4(1%)
Пневмонія <sup>7</sup>	12(3%)	9(2%)	4(1%)	3(<1%)
Контрольні параметри				
Зниження маси тіла	32(9%)	0	28(8%)	1(<1%)
Розлади метаболізму і харчування				
Анорексія	59(16%)	3(<1%)	39(11%)	3(<1%)
Зневоднення	18(5%)	8(2%)	10(3%)	3(<1%)
Розлади скелетно-м'язових і сполучних тканин				
Біль у спині	60(16%)	14(4%)	45(12%)	11(3%)
Артралгія	39(11%)	4(1%)	31(8%)	4(1%)
Біль в кінцівках	30(8%)	6(2%)	27(7%)	4(1%)
М'язові спазми	27(7%)	0	10(3%)	0
Кістковий біль	19(5%)	3(<1%)	19(5%)	9(2%)
Скелетно-м'язовий біль	18(5%)	2(<1%)	20(5%)	3(<1%)
Розлади нервової системи				
Периферична невропатія <sup>8</sup>	50(13%)	3(<1%)	12(3,2%)	3(<1%)
Порушення смакових відчуттів	41(11%)	0	15(4%)	0
Запаморочення	30(8%)	0	21(6%)	2(<1%)
Головний біль	28(8%)	0	19(5%)	0
Розлади нирок і сечовивідного тракту				
Гематурія	62(17%)	7(2%)	13(4%)	1 (<1%)
Дизурія	25(7%)	0	5(1%)	0
Дихальні, грудні і медіастинальні розлади				
Диспное	43(12%)	4(1%)	16(4%)	2(<1%)
Кашель	40(11%)	0	22(6%)	0
Розлади шкіри і підшкірних тканин				
Випадіння волосся	37(10%)	0	18(5%)	0
Судинні розлади				
Гіпотензія	20(5%)	2(<1%)	9(2%)	1(<1%)
Середня тривалість лікування	6 циклів		4 цикли	

<sup>1</sup> Ступені присвоювалися з використанням NCI CTCAE версії 3.

<sup>2</sup> На основі даних лабораторних досліджень, кабазитаксел: n=369, мітоксантрон: n=370.

<sup>3</sup>Включаючи фібриляцію передсердь, тріпотіння передсердь, тахікардію передсердь, повну атріовентрикулярну блокаду, брадикардію, прискорене серцебиття, надшлуночкову тахікардію, тахіаритмію і тахікардію.

5 <sup>4</sup>Включаючи дискомфорт в очеревинній порожнині, біль в нижній частині очеревинної порожнини, біль у верхній частині очеревинної порожнини, хворобливість в очеревинній порожнині і GI (шлунково-кишковий) біль.

<sup>5</sup>Включаючи шлунково-стравохідний рефлюкс і рефлюксний гастрит.

<sup>6</sup>Включаючи інфекції сечовипускного тракту, викликані ентерококами і грибами.

10 <sup>7</sup>Включаючи бронхопневмонію, часткову пневмонію і пневмонію, викликану паличкою *klebsiella*.

<sup>8</sup>Включаючи периферичну рухову невропатію і периферичну сенсорну невропатію.

Таблиця 4

## Характеристики пацієнтів

		MP (n=377)	CbzP (n=378)
Вік (років)			
	Середній [діапазон]	67 [47-89]	68 [46-92]
	≥65(%)	57,0	64,9
ECOG PS (%)			
	0, 1	91,2	92,6
	2	8,8	7,4
PSA* (нг/мл)			
	Середн. зн. [діапазон]	127,5[2-11220]	143,9[2-7842]
Вимірюваність пухлини (%)			
	Вимірювана	54,1	53,2
	Не вимірювана	45,9	46,8
Місце локалізації пухлини (%)			
	Кістки	87,0	80,2
	Лімфатичні вузли	44,8	45,0
	Внутр. органи	24,9	24,9
Біль на початку лікування, к-ть (%)		168(44,6)	174(46,0)
Попередня терапія, к-ть (%)			
	Гормональна	375(99,5)	375(99,2)
	К-ть курсів хіміотерапії		
	1	268(71,1)	260(68,8)
	2	79(21,0)	94(24,9)
	>2	30(8,0)	24(6,3)
	Опромінення	222(58,9)	232(61,4)
	Хірургія	205(54,4)	198(52,4)
	Біологічні агенти	36(9,5)	26(6,9)
Попередні курси лікування доцетакселом, к-ть (%)			
	1	327(86,7)	316(83,6)
	2	43(11,4)	53(14,0)
	>2	7(1,9)	9(2,4)
Введена раніше середня сумарна доза доцетакселу, (мг/м <sup>2</sup> )		529,2	576,6
Прогресування захворювання відносно курсу доцетакселу, к-ть (%)			
	Під час лікування	104(27,6)	115(30,4)
	<3 міс. із введення останн. дози	181(48,0)	158(41,8)
	≥3 міс. із введення останн. дози	90(23,9)	102(27,0)
	Невідомо	2(0,5)	3(0,8)
Середній час від введення останн. дози доцетакселу до прогресування захворювання (місяці)		0,7	0,8

15 Основною причиною припинення лікування в обох групах було прогресування захворювання (Таблиця 5). Середня відносна інтенсивність дози, що вводиться, становила 96,1% в групі

- кабазитакселу і 97,3% в групі мітоксантрону. У групі кабазитакселу >75% пацієнтів отримували >90% запланованої інтенсивності дози. Загалом в 5,1% курсів лікування мітоксантроном була знижена доза, в порівнянні з 9,8% курсів лікування кабазитакселом; в 6,3% і 7% всіх курсів лікування введення чергової дози відкладалося на 9 днів або менше, і в 1,6% і 2,3% курсів введення чергової дози відкладалося більше, ніж на 9 днів для мітоксантрону і кабазитакселу, відповідно (див. таблицю 5).

Таблиця 5

Лікування, що проводиться, і причини його припинення для популяції пацієнтів, які розпочали участь в дослідженні\*

	Мітоксантрон (N=377)	Кабазитаксел (N=378)
Пацієнти, які отримували препарат в рамках клінічного дослідження, число (%)	371 (98,4)	371 (98,1)
Пацієнти, які завершили заплановані 10 циклів введення препарату, число (%)	46 (12,2)	105 (27,8)
Припинили введення препарату, число (%)	325 (86,2)	266 (70,4)
Причини припинення введення препарату в рамках клінічного дослідження, число (%)		
Прогресування захворювання	267 (70,8)	180 (47,6)
Небажані явища	32 (8,5)	67 (17,7)
Недотримання протоколу	0	1 (0,3)
Випали з поля зору дослідників	2 (0,5)	0
Прохання пацієнта	17 (4,5)	8 (2,1)
Інші причини	7 (1,9)	10 (2,7)
Число циклів введення, середнє (діапазон) <sup>†</sup>	4 (1-10)	6 (1-10)
Відносна інтенсивність дози, середня % (діапазон) <sup>†</sup>	97,3 (42,5-106,0)	96,1 (49,0-108,2)
Відстрочка введення, число циклів (%) <sup>‡</sup>		
≤9 днів	110 (6,3)	157 (7,0)
>9 днів	28 (1,6)	51 (2,3)
Зменшення дози, число циклів (%) <sup>‡</sup>	88 (5,1)	221 (9,8)

Результати проведеного дослідження додатково проілюстровані на фіг. 1, 2 і 3

#### Приклад 2

У таблиці 6 показаний приклад зміни дозування внаслідок небажаних реакцій у пацієнтів, яким вводили кабазитаксел

Таблиця 6

Токсичність	Зміна дозування
Тривала нейтропенія ≥3 ступеня (більше ніж 1 тиждень, незважаючи на введення необхідних препаратів, в т. ч. G-CSF)	Відстрочка введення до досягнення кількості нейтрофілів >1500 клітин/мм, потім зменшення дозування кабазитакселу до 20 мг/м <sup>2</sup> . Застосування G-CSF для повторної профілактики
Фебрильна нейтропенія	Відстрочка введення до поліпшення або припинення даного стану і до досягнення кількості нейтрофілів >1500 клітин/мм, потім зменшення дозування кабазитакселу до 20 мг/м <sup>2</sup> . Застосування G-CSF для повторної профілактики
Діарея ступеня ≥3 або діарея, що не припиняється, незважаючи на введення відповідних препаратів, заповнення рідини і електролітів	Відстрочка введення до поліпшення або припинення даного стану, потім зменшення дозування кабазитакселу до 20 мг/м <sup>2</sup> .

Введення кабазитакселу припиняли, якщо у пацієнта продовжувалася будь-яка з перерахованих небажаних реакцій при дозуванні 20 мг/м<sup>2</sup>.

#### Приклад 3

Загальний фізичний стан і оцінка больових відчуттів при введенні препаратів

5      Методики:

- ECOG PS, визначення больових відчуттів і споживання анальгетиків оцінювали перед кожним циклом введення і в кінці клінічного дослідження.

10      - Оцінка больових відчуттів: шкала інтенсивності больових відчуттів (PPI), що є, з опитувача McGill-Melzack (Melzack R. Pain 1975; 1:277-99). Оцінку середнього споживання анальгетиків (AS), отриману на основі споживання анальгетиків (в морфіновому еквіваленті), обчислювали для 1-тижневого періоду перед проведенням кожної оцінки. Площу під кривою (AUC) для PPI і AS розраховували по формулі трапецій. Кумулятивну величину AUC для PPI і AS розраховували аж до отримання даних для останнього циклу, доступних для кожного з пацієнтів. Середні значення AUC для груп по кожному з препаратів порівнювали, починаючи з

15      циклу 1 до циклу 10.

#### Результати

- Фізичний стан залишався стабільним у більшості пацієнтів в період введення препаратів, і був схожим у представників обох груп. ДІВ. фіг. 4.

20      - Результати PPI загалом були порівнянні; поліпшення від вихідного рівня становило 21,3 % для пацієнтів з групи CbzP і 18,2 % для пацієнтів з групи MP. ДІВ. Фіг.5.

- Для пацієнтів з групи CbzP спостерігалися менші середні площі під кривою (AUC) PPI, що передбачає менш сильні больові відчуття, особливо під час циклів 7-10. ДІВ. фіг. 6.

- Споживання анальгетиків було порівнянне для обох груп (нижче середнє значення AUC AS означає менше споживання безпечніших препаратів). ДІВ. фіг. 7.

25      Висновки

Незважаючи на більш тривале введення CbzP, не спостерігалось погіршення PS по шкалі ECOG.

30      Результати по інтенсивності больових відчуттів в даному дослідженні поліпшилися на 21 % у пацієнтів з групи CbzP в порівнянні з 18 % для групи MP. Оцінка результатів по інтенсивності больових відчуттів дає основу передбачити про менш сильні больові відчуття у пацієнтів в групі, якій вводили CbzP.

Споживання безпечніших медикаментів було схоже в обох групах.

#### Приклад 4

35      Популяційний фармакокінетичний аналіз проводили у 170 пацієнтів з солідними пухлинами при дозуванні в діапазоні від 10 до 30 мг/м<sup>2</sup> щотижня або раз на три тижні.

40      За результатами популяційного фармакокінетичного аналізу, після внутрішньовенного введення кабазитакселу в дозуванні 25 мг/м<sup>2</sup> раз на три тижні, середнє значення C<sub>max</sub> у пацієнтів з метастатичним раком простати становило 226 нг/мл (CV 107 %) і досягалося в кінці 1-годинної інфузії (T<sub>max</sub>). Середнє значення AUC у пацієнтів з метастатичним раком простати становило 991 нг·ч/мл (CV 34 %). У пацієнтів з солідними пухлинами на пізніх стадіях не спостерігалось значних відхилень від пропорційності цих параметрів дозі, що вводиться, в діапазоні від 10 до 30 мг/м<sup>2</sup>. Об'єм розподілу в рівноважному стані (Vss) становив 4864 л (2642 л/м<sup>2</sup> для пацієнтів зі середнім значенням BSA 1,84 м<sup>2</sup>).

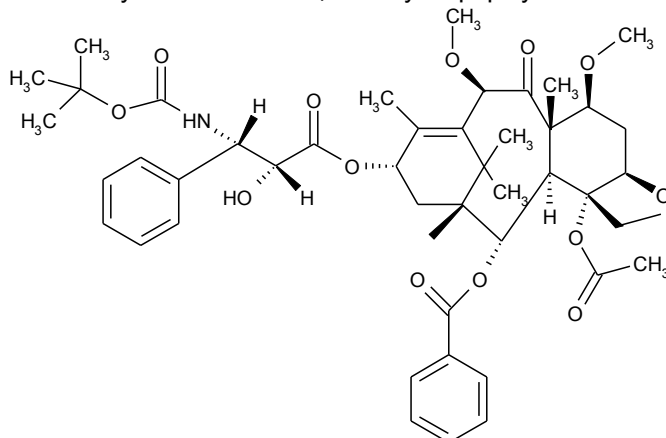
45      За результатами популяційного фармакокінетичного аналізу, плазмовий кліренс кабазитакселу у пацієнтів з метастатичним раком простати становить 48,5 л/ч (CV 39 %; 26,4 л/ч/м<sup>2</sup> для пацієнтів зі середнім значенням BSA 1,84 м<sup>2</sup>). Після 1-годинної внутрішньовенної інфузії, концентрація кабазитакселу в плазмі може бути описана 3-компаратментною фармакокінетичною моделлю з періодами півжиття α-, β- і γ- 4 хвилини, 2 години і 95 годин, відповідно.

50



### ФОРМУЛА ВИНАХОДУ

### 1. Застосування комбінації сполуки формули



5

яка може мати форму основи або форму гідрату або сольову, з преднізоном або преднізолоном як лікарського засобу для лікування пацієнта з раком простати.

2. Застосування за п. 1, де у пацієнтів, що піддаються лікуванню, не вдалося досягти задовільних результатів при лікуванні, що базується на застосуванні таксанів.

10 3. Застосування за п. 1 або 2, де пацієнтів, які піддаються лікуванню, раніше лікували згідно зі схемами, що базуються на застосуванні доцетакселу.

4. Застосування за будь-яким з пп. 1-3, де рак простати є метастатичним захворюванням на пізній стадії.

5. Застосування за п. 3 або 4, де рак простати являє собою кастраційно-резистентний рак простати або гормонорефрактерний рак простати.

6. Застосування за будь-яким з пп. 1-5, де вказана сполука знаходиться в формі сольвату з ацетоном.

7. Застосування за п. 6, де вказаний сольват з ацетоном містить від 5 до 8 % мас. і переважно від 5 до 7 % мас. ацетону.

20 8. Застосування за будь-яким з пп. 1-7, де вказану сполуку вводять в дозі від 15 до 25 мг/м<sup>2</sup>, причому преднізон або преднізолон вводять в дозі 10 мг/день.

9. Застосування за п. 8, де вказану сполуку вводять в дозі 25 мг/м<sup>2</sup>.

10. Застосування за будь-яким з пп. 1-9, де лікування включає повторне введення вказаної сполуки у вигляді нового циклу кожні 3 тижні.

25 11. Застосування за п. 10, де середня кількість циклів складає 6.

12. Застосування за будь-яким з пп. 1-11, де комбінація містить вказану сполуку і преднізон і призначена для застосування як лікарського засобу для лікування пацієнтів з кастраційно-резистентним метастатичним раком простати або гормонорефрактерним раком простати, яких раніше лікували згідно зі схемами, що базуються на застосуванні доцетакселу.

30 13. Застосування за будь-яким з пп. 1-12, де вказану сполуку вводять в такій кількості, щоб забезпечити AUC приблизно 991 нг·год./мл (CV 34 %).

14. Застосування за будь-яким з пп. 1-13, де вказану сполуку вводять в такий кількості, щоб забезпечити  $C_{\max}$  приблизно 226 нг·год./мл (CV 107 %).

15. Застосування за будь-яким з пп. 1-14, де вказану сполуку вводять в такий кількості, щоб забезпечити плазмовий кліренс 48.5 л/год. (CV 39 %).

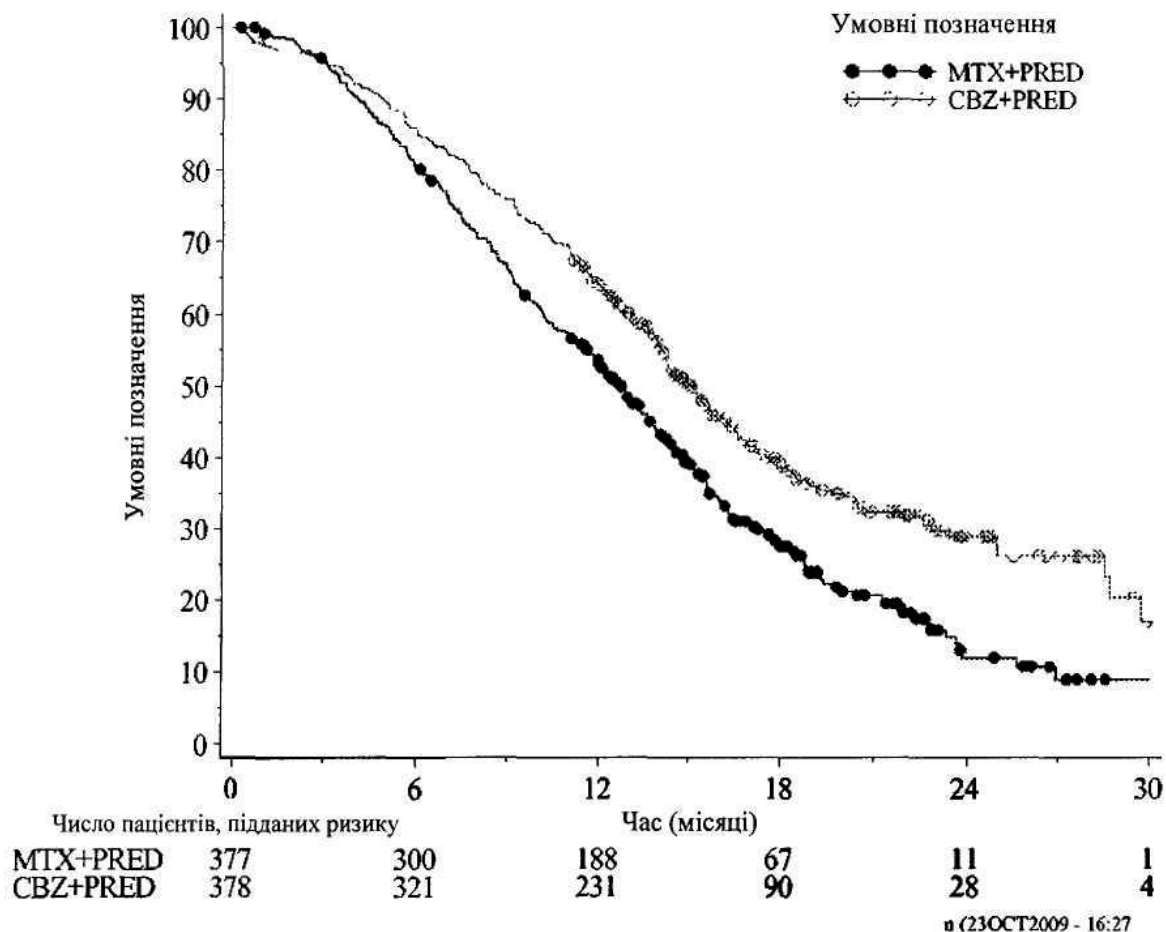
16. Застосування за будь-яким з пп. 1-15, де в процесі лікування додатково здійснюють моніторинг аналізів крові і вимірювання рівнів нейтрофілів у пацієнта.

17. Застосування за п. 16, де вказаний моніторинг включає відбирання зразків крові у пацієнта.

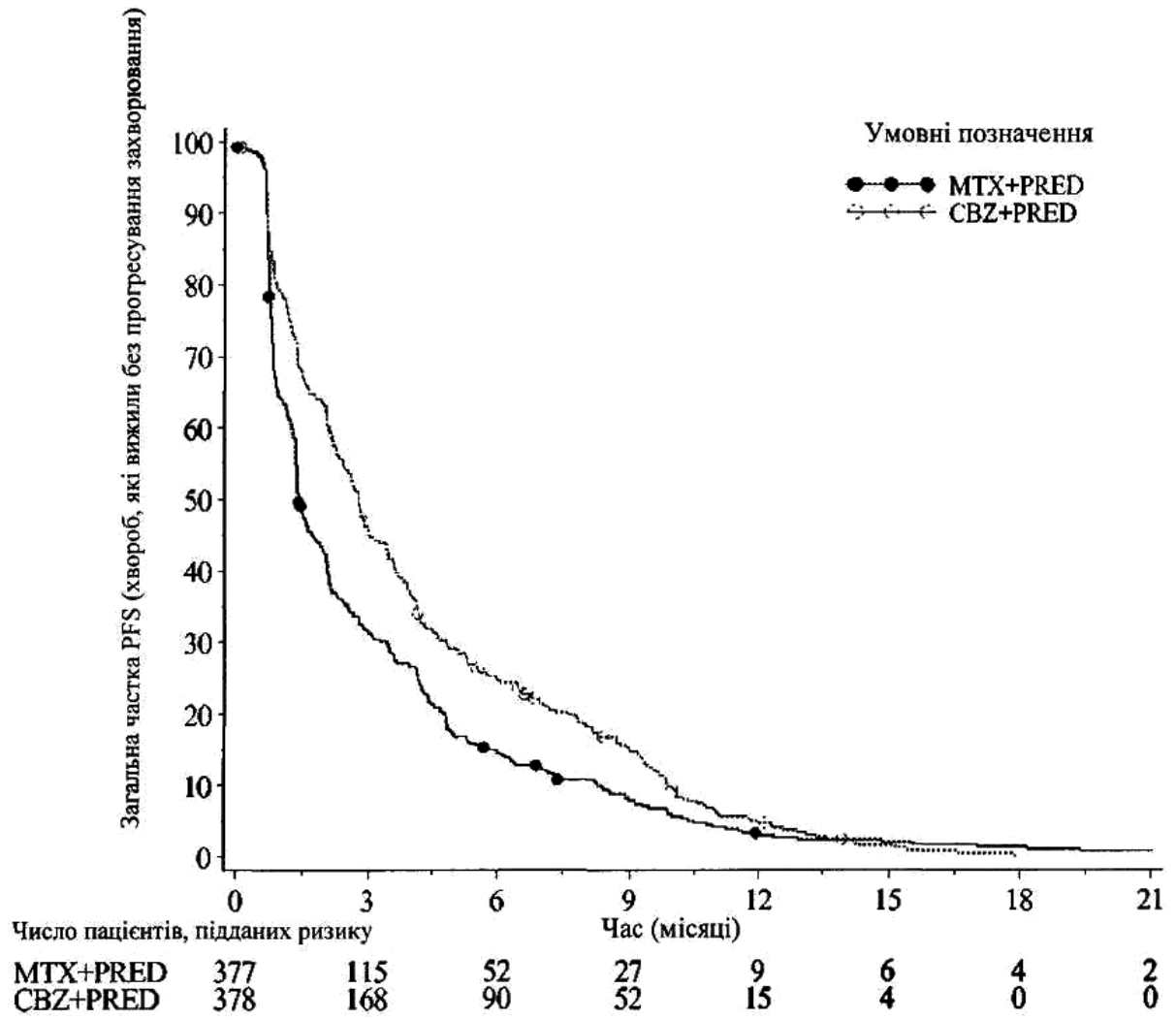
18. Застосування за п. 17, де додатково припиняють введення кабазитакселу пацієнту з  
40 кількістю нейтрофілів  $\leq 1500$  клітин/мм<sup>3</sup>.

19. Застосування за будь-яким з пп. 1-10, яке додатково включає зменшення дози сполуки, якщо у пацієнта виникла фебрильна нейтропенія або тривала нейтропенія; припинення лікування, якщо кількість нейтрофілів у пацієнта  $\leq 1500$  клітин/мм<sup>3</sup>; і, необов'язково, відновлення лікування, коли кількість нейтрофілів у пацієнта повертається на рівень  $\geq 1500$  клітин/мм<sup>3</sup>.

20. Застосування за будь-яким з пп. 1-10, де лікування додатково включає введення пацієнту G-CSF перед введенням вказаної сполуки, де вважається, що для вказаного пацієнта є підвищений ризик ускладнень, пов'язаних з нейтропенією.
21. Застосування за будь-яким з пп. 1-10, де пацієнту вводять лікарський засіб для попередження алергії до введення кабазитакселу.
- 5 22. Набір для лікування пацієнта з раком простати, який включає:
- а) кабазитаксел і преднізон або преднізолон;
  - б) пакувальний матеріал, і
  - с) інструкцію із застосування лікарського засобу.

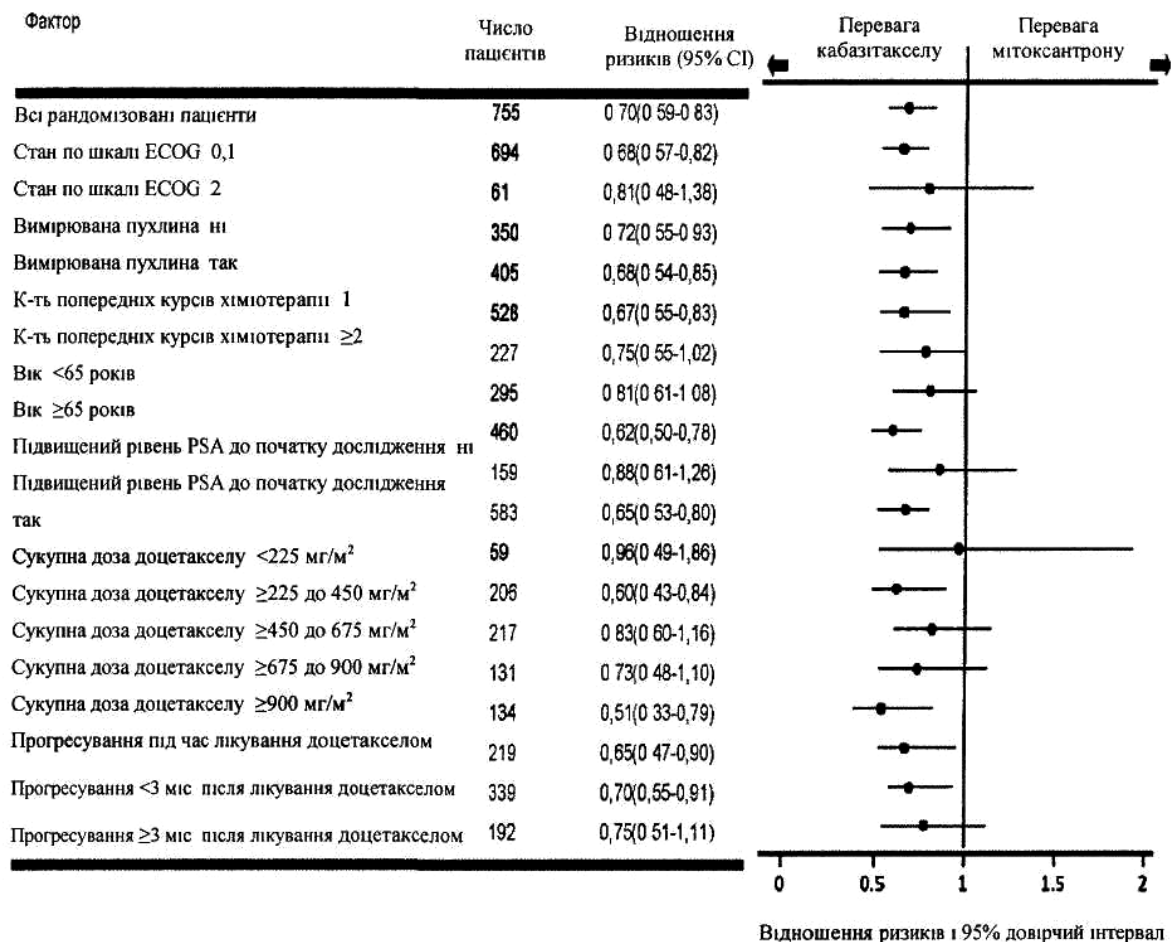


Фіг. 1



- 13:54

Фіг. 2



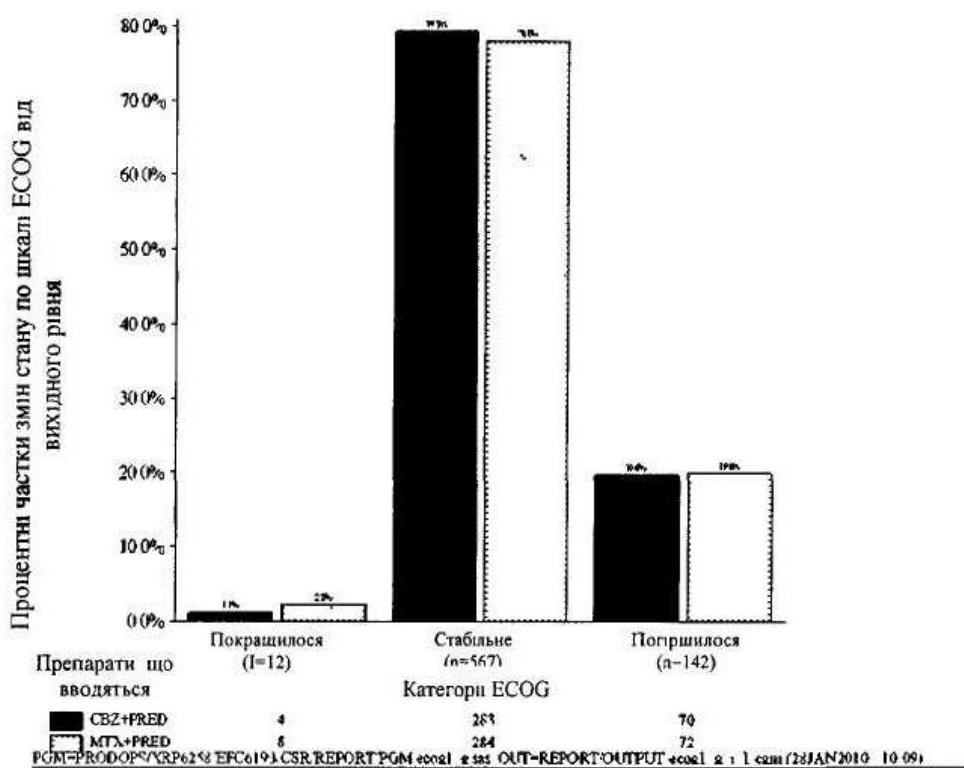
Фіг. 3

Частка пацієнтів із змінами фізичного стану по шкалі ECOG під час введення препаратів від вихідного рівня (популяція безпеки)

Стан поліпшився PS2 за час введення препаратів змінилося до 0 або 1

Стабільний стан: зміни відсутні

Стан погіршився: вихідний стан PS2 змінився до  $\geq 3$ , або вихідний стан 0 або 1 змінився до  $\geq 2$  під час введення препаратів



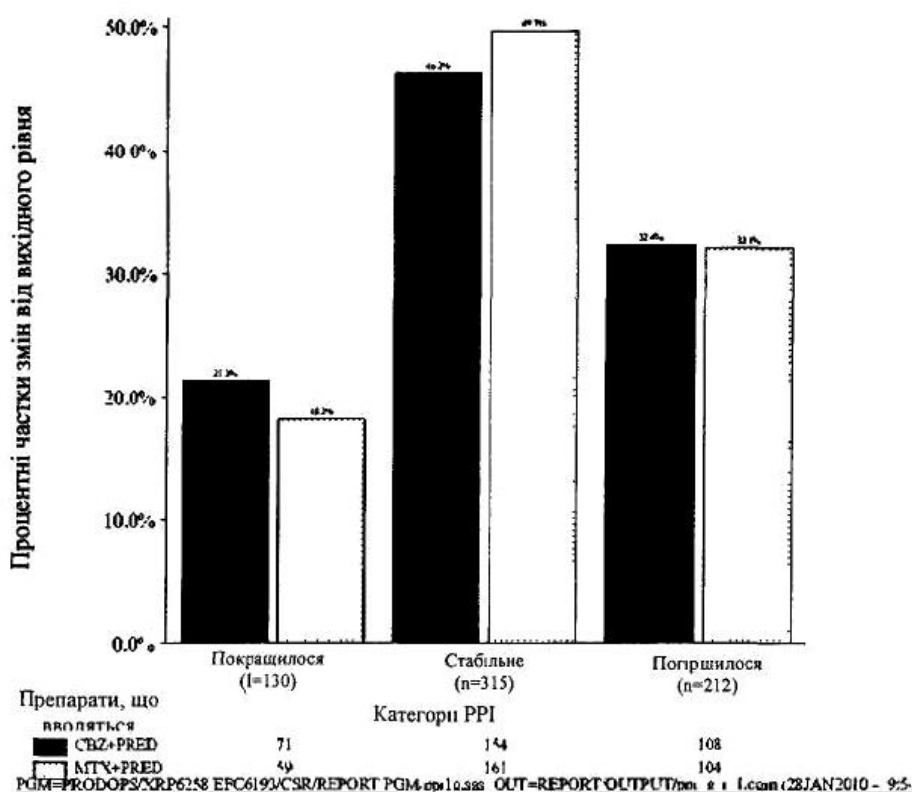
Фіг. 4

Частка пацієнтів із змінами результатів оцінки інтенсивності больових відчуттів  
під час введення препаратів від вихідного рівня (ITT)

Покращення: Результат RPI під час введення препарату був нижчий вихідного рівня

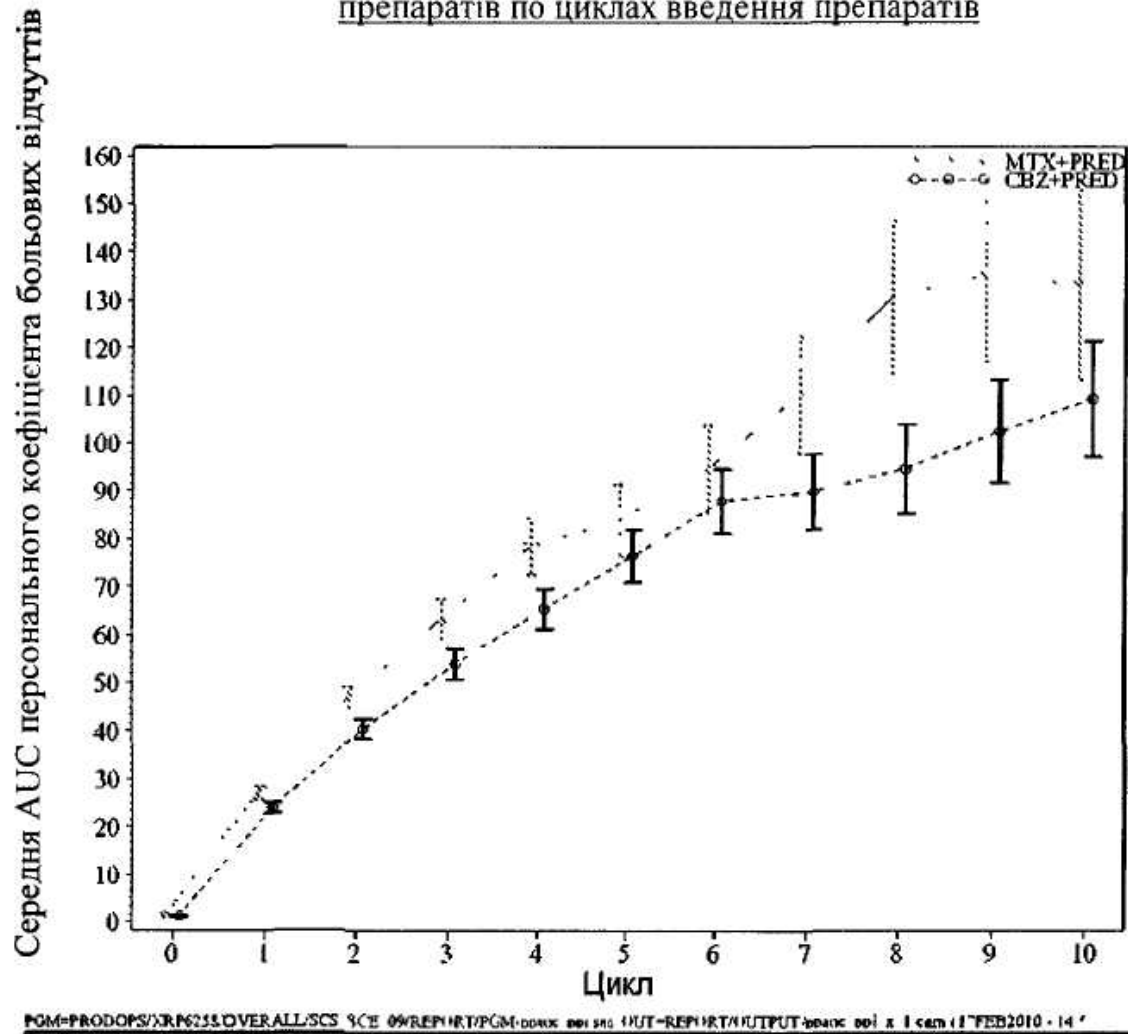
Стабільний: зміни відсутні

Погіршення: збільшення результату RPI за час введення препаратів >1 одиниці в порівнянні з вихідним рівнем



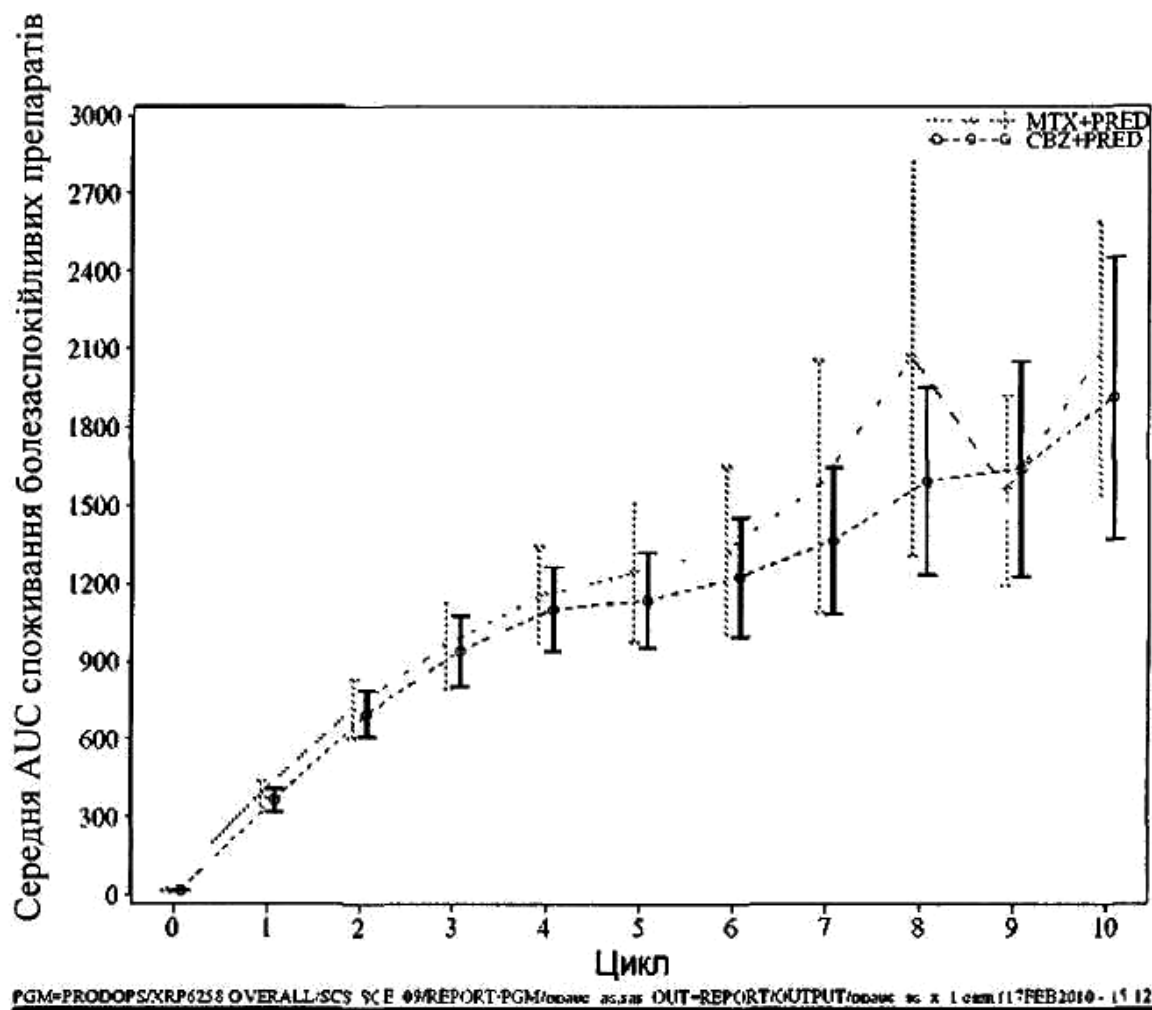
**Фіг. 5**

Середня площа під кривими для РРІ і споживання болезаспокійливих препаратів по циклах введення препаратів



Фіг. 6

### Середня AUC споживання болезаспокійливих препаратів



**Фіг. 7**

Комп'ютерна верстка Л. Ціхановська

Державна служба інтелектуальної власності України, вул. Василя Липківського, 45, м. Київ, МСП, 03680, Україна

ДП "Український інститут інтелектуальної власності", вул. Глазунова, 1, м. Київ – 42, 01601