

ROYAUME DU MAROC

OFFICE MAROCAIN DE LA PROPRIÉTÉ (19)
INDUSTRIELLE ET COMMERCIALE



المملكة المغربية

المكتب المغربي
للملكية الصناعية والتجارية

(12) FASCICULE DE BREVET

(11) N° de publication : **MA 28533 B1** (51) Cl. internationale : **A61K 31/4745; A61P 35/00; A61P 35/04**
(43) Date de publication : **03.04.2007**

(21) N° Dépôt : **29387**

(22) Date de Dépôt : **13.10.2006**

(30) Données de Priorité : **26.03.2004 US 60/556,729**

(86) Données relatives à l'entrée en phase nationale selon le PCT : **PCT/EP2005/003183 24.03.2005**

(71) Demandeur(s) : **NOVARTIS AG., LICHTSTRASSE 35 CH-4056 BALE (CH)**

(72) Inventeur(s) : **WOO, Margaret, Ma ; SCHRAN, Horst, F.**

(74) Mandataire : **SABA & CO**

(54) Titre : **REGIME THERAPEUTIQUE POUR DERIVES DE LA CAMPTOTHECINE**

(57) Abrégé : SELON L'INVENTION, DES INHIBITEURS DE LA TOPOISOMÉRISE I SONT ADMINISTRÉS EN VUE DE TRAITER DES MALADIES À ÉVOLUTION CHRONIQUE, SELON DES SCHÉMAS POSOLOGIQUES FIXES DE PRISE UNE FOIS TOUS LES TROIS JOURS. L'INVENTION CONCERNE L'UTILISATION D'INHIBITEURS DE LA TOPOISOMÉRISE POUR FABRIQ

RESUME

Selon l'invention, des inhibiteurs de la topoisomérase I sont administrés en vue de traiter des maladies à évolution chronique, selon des schémas posologiques fixes de prise une fois tous les trois jours. L'invention concerne l'utilisation d'inhibiteurs de la topoisomérase pour fabriquer un médicament pouvant être utilisé selon un schéma posologique fixe.

SCHEMA DE TRAITEMENT POUR DES DERIVES DE CAMPTOTHECINE

La présente invention concerne l'utilisation d'un schéma amélioré pour l'administration d'inhibiteurs de topoisomérase I, en particulier de gimatécan, pour le traitement de patients souffrant de maladies prolifératives. Conformément au schéma de l'invention, un inhibiteur de topoisomérase I peut être administré sous forme d'une dose fixe, une fois tous les trois jours, ce qui adapte la longue demi-vie terminale du gimatécan au but consistant à maintenir l'efficacité et au potentiel consistant à réduire la toxicité résultant de l'accumulation du médicament par comparaison avec une fréquente administration de doses une fois par jour. En variante, la présente invention couvre un schéma de traitement dans lequel un inhibiteur de topoisomérase I est administré en une dose située dans l'intervalle de 0,5 mg à 2,0 mg une fois tous les trois jours. Les schémas posologiques de l'invention fournissent un niveau adéquat d'exposition médicamenteuse, par exemple supérieur à environ 200 - 240 ng*h/ml, qui est inférieur à l'intervalle auquel un effet secondaire indésirable peut apparaître. Ce schéma doit être administré de manière continue de telle sorte que des cellules tumorales se trouvent sous une exposition médicamenteuse relativement constante.

Des dérivés de camptothécine qui sont des inhibiteurs sélectifs de la topoisomérase I, des formulations pharmaceutiques les contenant et des procédés de préparation de ces composés sont décrits, par exemple, dans le brevet des Etats-Unis d'Amérique n° 6 242 457, qui est incorporé à titre de référence dans le présent mémoire. Il a été rapporté que ces composés présentent une activité antitumorale et sont efficaces pour traiter des maladies prolifératives. Dans le schéma posologique de l'invention, le dérivé de camptothécine est la 7-(t-butoxy)-iminométhyl-camptothécine, ou gimatécan.

L'approche classique pour déterminer la dose d'un agent anticancéreux repose sur la surface corporelle spécifique et la découverte de la dose maximale tolérée (MTD). On utilise une approche à dosage fixe car la clairance du gimatécan n'est pas prédite par la surface corporelle spécifique, comme déterminé chez 78 patients recevant différents schémas de gimatécan dans l'essai en phase I achevée. En outre, en raison de sa

demi-vie, l'administration de doses journalières du dérivé de camptothécane gimatécan engendre l'accumulation de niveaux toxiques du médicament dans le corps. On a découvert qu'une dose fixe, déterminée à partir de l'intervalle d'exposition médicamenteuse putative, peut fournir une dose plus inoffensive et plus efficace que des doses déterminées à partir de l'intervalle d'exposition médicamenteuse putative plutôt que par l'approche de MTD classique. De plus, l'approche d'administration de doses fixes réduit les erreurs relatives à l'administration et apporte aux patients une facilité du procédé d'administration du médicament. Le raisonnement qui se trouve derrière cette stratégie d'administration de doses utilise l'effet anti-angiogène de ce médicament, les mécanismes d'action cytotoxiques du médicament, tout en adaptant le profil pharmacologique clinique du gimatécan (par exemple une longue demi-vie terminale). En raison de la toxicité réduite, l'administration du gimatécan conformément au présent schéma posologique permet une thérapie combinatoire améliorée avec d'autres agents anticancéreux.

La dose optimale et le schéma du gimatécan sont issus principalement de la fenêtre thérapeutique putative identifiée à partir de l'analyse PK/PD des résultats de la phase I achevée. L'intervalle cible de l'exposition cumulée du cycle du gimatécan ($AUC = 5\,000\text{--}10\,000\text{ (ng)(h)/ml}$) a été choisi car il produit des réponses partielles et se trouve néanmoins en dessous de l'exposition au cours de laquelle des événements néfastes de neutropénie et de thrombocytopénie aux stades III/IV deviennent évidents (figure 1). En utilisant un schéma posologique journalier, la limite journalière supérieure d'exposition projetée donnera, de manière simplifiée, $AUC = 2\,000\text{ (ng)(h)/ml}$ pour D5, $AUC = 1\,000\text{ (ng)(h)/ml}$ pour D10, et 666 (ng)(h)/ml pour D15, toutes ces valeurs dépassant de 1,5 à 5 fois l'exposition journalière efficace putative identifiée ($AUC = 200\text{--}400\text{ (ng)(h)/ml}$) (figure 2), également connue sous le nom de fenêtre thérapeutique. Ceci peut expliquer pourquoi la toxicité ne pouvait être différenciée parmi les trois schémas ; chacun des trois schémas dépassait l'exposition journalière efficace putative et se trouvait dans un intervalle potentiellement toxique. Ceci suggère que la dose optimale et le schéma doivent utiliser une dose efficace minimale qui cible une exposition journalière à une valeur non supérieure à 400 (ng)(h)/ml , avec pour but une

exposition médicamenteuse continue, tout en prenant en considération la demi-vie terminale de 86 heures du gimatécan. La dose plateau est administrée tous les troisièmes jours, ou une fois tous les trois jours, ou toutes les 72 heures, ou à une demi-vie, pour éviter une accumulation potentielle. Les doses de départ sont choisies pour cibler une exposition systémique de 200-400 (ng)(h)/ml (la "fenêtre thérapeutique") une fois tous les trois jours.

On préfère une dose fixe car l'administration au patient de doses conformément à la surface corporelle spécifique qui sert de support au raisonnement ne tient pas dans le cas de l'inhibiteur de topoisomérase I gimatécan, et une dose fixe permet une facilité d'administration et des erreurs réduites en relation avec l'administration qui peuvent survenir lorsque la dose doit être calculée et arrondie.

Il est hautement souhaitable de fournir un schéma posologique pour un agent cytotoxique tel qu'un inhibiteur de topoisomérase I, sous forme d'une dose fixe ; de préférence une dose orale. On a également découvert que, conformément à la présente invention, un agent cytotoxique tel qu'un inhibiteur de topoisomérase I peut être administré sous forme d'une dose fixe selon un schéma d'administration tous les trois jours, de manière continue sans différenciation de cycle.

Résumé de l'invention

Ainsi, la présente invention concerne un procédé d'administration à un patient de dérivés de camptothécine, tels que le gimatécan, qui comprend l'administration au patient d'une dose fixe d'une quantité pharmaceutiquement efficace du dérivé de camptothécine, ou de l'un de ses sels pharmaceutiquement acceptables, selon un schéma d'administration une fois tous les trois jours, de manière continue sans différenciation de cycle. La dose est déterminée sur la base de la fenêtre thérapeutique, et non de la dose maximale tolérée (MTD).

Description des dessins

La figure 1 montre que l'exposition journalière efficace putative au gimatécan se situe entre 200 et 400 (ng)(h)/ml.

La figure 2 montre que la fenêtre thérapeutique putative du gimatécan, telle que définie par exposition cumulée, se situe dans l'intervalle de 5 000 à 10 000 (ng)(h)/ml.

La figure 3 montre la disposition du gimatécan en utilisant quatre schémas posologiques différents. La concentration de gimatécan est comparée au temps.

La figure 4 montre l'absence de corrélation entre la surface corporelle spécifique et la clairance orale du gimatécan. La clairance orale du gimatécan est comparée à la surface corporelle spécifique (BSA).

Description détaillée de l'invention

La présente invention concerne un procédé d'administration d'un dérivé de camptothécine à un patient, qui comprend l'administration au patient d'une dose fixe d'une quantité pharmaceutiquement efficace du dérivé de camptothécine, ou de l'un de ses sels pharmaceutiquement acceptables, selon un schéma d'administration une fois tous les trois jours (ou une fois toutes les 72 heures), de manière continue sans différenciation de cycle.

En variante, la présente invention concerne un procédé d'administration d'un dérivé de camptothécine à un patient, qui comprend l'administration au patient du dérivé de camptothécine, ou de l'un de ses sels pharmaceutiquement acceptables, selon un schéma à une dose fixe dans l'intervalle de 0,5 mg à 2,0 mg une fois tous les trois jours, en particulier une dose de 0,5 mg à 1,5 mg une fois tous les trois jours, de manière continue sans différenciation de cycle. Dans des formes de réalisation préférées, la dose peut être de 0,5, 1,0, 1,5 ou 2 mg tous les trois jours.

Dans une autre forme de réalisation, la présente invention concerne un procédé d'administration d'un dérivé de camptothécine à un patient, qui comprend l'administration au patient du composé, ou de l'un de ses sels pharmaceutiquement acceptables, selon un schéma à dose fixe dans l'intervalle de 0,5 mg à 2,0 mg une fois tous les trois jours de manière continue. La dose sera administrée sous forme d'une dose fixe soit en utilisant une approche de charge et d'entretien, soit une dose distribuée de manière régulière toutes les 72 heures ou une fois tous les trois jours de telle sorte que la dose totale administrée fournisse une exposition systémique maximale de 400 (ng)(h)/ml.

Une dose administrée une fois tous les trois jours comprend une dose administrée une fois toutes les 72 heures, par exemple le lundi et le jeudi, puis répétée la semaine suivante. Pour l'observance par le patient, un

placebo peut être pris les jours restants. Par exemple, pour un schéma posologique du lundi/jeudi tel que décrit ci-dessus, un placebo peut être pris les jours restants, c'est-à-dire le mardi, le mercredi, le vendredi, le samedi et le dimanche.

5 L'invention concerne en outre un procédé de traitement d'une maladie proliférative chez un patient, qui comprend l'administration au patient d'une quantité pharmaceutiquement efficace d'un dérivé de camptothécine, ou de l'un de ses sels pharmaceutiquement acceptables, selon un schéma une fois tous les trois jours, de manière continue sans
10 différenciation de dose.

En outre, l'invention fournit l'utilisation d'un dérivé de camptothécine pour la fabrication d'un médicament à utiliser pour le traitement d'une maladie proliférative, conçu de telle sorte que la camptothécine soit administrée sous forme d'une dose fixe une fois tous les
15 trois jours.

De plus, l'invention fournit, conformément à ce qui précède, une utilisation dans laquelle la dose journalière est de 0,5 mg à 2,0 mg.

En outre, l'invention fournit l'utilisation, conformément à la description ci-dessus, dans laquelle la dose fixe est administrée en utilisant
20 une approche de charge et d'entretien ou une dose régulièrement distribuée toutes les 72 heures.

L'invention fournit également l'utilisation, conformément à la description ci-dessus, dans laquelle le dérivé de camptothécine est le gimatécan.

25 En outre, l'invention fournit l'utilisation, conformément à l'une quelconque des descriptions ci-dessus, dans laquelle la maladie proliférative est un cancer à tumeur solide.

L'invention fournit également l'utilisation, conformément à la description ci-dessus, dans laquelle la dose journalière est de 0,5 mg.

30 De plus, l'invention fournit également l'utilisation, conformément à la description ci-dessus, dans laquelle la dose fixe fournira une exposition systémique journalière de $AUC = 200 - 400 \text{ (ng)(h)/ml}$.


L'expression "maladie proliférative" comprend en particulier des tumeurs solides et des tumeurs solides réfractaires.

Le gimatécan est particulièrement utile pour inhiber la croissance métastatique d'un cancer. Ainsi, la présente invention concerne en outre un procédé d'inhibition d'une croissance métastatique chez un patient souffrant d'un cancer, qui comprend l'administration au patient d'une dose fixe d'une
5 quantité pharmaceutiquement efficace de gimatécan ou de l'un de ses sels pharmaceutiquement acceptables, selon un schéma d'une fois tous les trois jours. En variante, la présente invention concerne en outre un procédé d'inhibition d'une croissance métastatique chez un patient souffrant d'un cancer, qui comprend l'administration au patient d'une quantité
10 pharmaceutiquement efficace de gimatécan ou de l'un de ses sels pharmaceutiquement acceptables, selon un schéma d'une fois tous les trois jours à une dose située dans l'intervalle de 0,5 mg à 2,0 mg une fois tous les trois jours, en particulier une dose de 0,5 mg à 1,5 mg une fois tous les trois jours.

15 L'invention fournit également l'utilisation selon la description ci-dessus, dans laquelle la maladie est une tumeur métastatique.

Conformément à un aspect de la présente invention, le gimatécan est administré une fois tous les trois jours sur une base continue, seul ou sous forme de combinaisons avec d'autres médicaments cytotoxiques, ou au
20 cours et après d'autres thérapies, par exemple une chimiothérapie. L'administration orale d'une quantité fixe située dans l'intervalle de 0,5 mg à 2,0 mg tous les trois jours est envisagée en tant que quantité pharmaceutiquement efficace dans le schéma d'une fois tous les trois jours. La dose administrée peut être administrée sous forme d'un dosage, c'est-à-
25 dire sous forme d'un(e) seul(e) gélule ou comprimé, ou de dosages distinctes, c'est-à-dire de deux gélules ou comprimés distinct(e)s, de telle sorte que la dose totale administrée fournisse une exposition systémique maximale de 400 (ng)(h)/ml.

Le gimatécan est administré seul, ou en combinaison avec d'autres
30 agents thérapeutiques, par exemple une chimiothérapie. A titre de thérapie combinatoire, il est administré une fois tous les trois jours de la manière décrite ici, et tout(tous) autre(s) agent(s) thérapeutique(s) est(sont) administré(s) conformément à son(leur) schéma d'administration établi.



Exemple 1

Les patients souffrant de tumeurs solides réfractaires, enrôlés dans une étude destinée à découvrir la dose en phase I, reçoivent une dose fixe de gimatécan de 0,5 à 2 mg, ce qui donne une exposition systémique non supérieure à 400, telle que déterminée à partir de l'analyse des résultats de PK/PD en phase I achevée. Les patients reçoivent cette dose fixe soit en utilisant une approche de charge et d'entretien, soit sous forme d'une dose distribuée régulièrement toutes les 72 heures. On mesure l'innocuité et la tolérabilité du gimatécan, la variabilité entre les patients, la corrélation de l'exposition avec des biomarqueurs en circulation dans le plasma, et/ou par rapport aux réponses cliniques (efficacité et toxicité).

Exemple 2

La disposition du gimatécan oral est évaluée chez des patients souffrant d'affections malignes pour lesquels on effectue l'administration selon un schéma journalier pendant 5, 10 ou 15 jours consécutifs, ou selon un schéma hebdomadaire pendant 3 semaines d'un cycle de 28 jours. La disposition du gimatécan en utilisant ces quatre schémas est décrite sur les figures 3 (a-d). La pharmacocinétique clinique est évaluée le premier et le dernier jour du premier cycle d'administration de dose journalière. Le gimatécan présente une longue phase terminale, la demi-vie terminale harmonique moyenne étant estimée à 86 heures à partir de 10 patients recevant le schéma hebdomadaire. L'accumulation du médicament est observée à la fois dans les schémas hebdomadaire et journalier, et est en accord avec la longue demi-vie terminale de ce médicament. La clairance orale apparente du gimatécan est indépendante de la dose, ce qui suggère une cinétique linéaire et la surface corporelle spécifique n'est pas un bon indice de prédiction de la clairance du gimatécan chez 78 patients recevant quatre schémas (figure 4). Cependant, la dose administrée aux patients reposait sur leur surface corporelle spécifique. Les patients qui répondaient au gimatécan avaient reçu 0,45 mg, 0,9 mg, 1,1 mg ou 1,6 mg, ce qui a rendu difficile l'identification d'une dose efficace.

REVENDICATIONS

1. Utilisation d'un dérivé de camptothécine pour la fabrication d'un médicament à utiliser pour le traitement d'une maladie proliférative, conçu
5 de telle sorte que le dérivé de camptothécine soit administré sous forme d'une dose fixe une fois tous les trois jours.

2. Utilisation selon la revendication 1, dans laquelle la dose fixe est administrée en utilisant une approche de charge et d'entretien ou une dose
10 distribuée régulièrement toutes les 72 heures.

3. Utilisation selon la revendication 1 ou 2, dans laquelle le dérivé de camptothécine est le gimatécan.

15 4. Utilisation selon l'une quelconque des revendications 1-3, dans laquelle la maladie proliférative est un cancer à tumeur solide.

5. Utilisation selon l'une quelconque des revendications 1-3, dans laquelle la maladie est une tumeur métastatique.
20

6. Utilisation selon l'une quelconque des revendications 1-5, dans laquelle la dose fixe fournira une exposition systémique journalière de $AUC = 200-400 \text{ (ng)(h)/ml}$.

25 7. Utilisation selon l'une quelconque des revendications 1-5, dans laquelle la dose journalière est de 0,5 mg à 2,0 mg.

8. Utilisation selon la revendication 7, dans laquelle la dose journalière est de 0,5 mg.
30

9. Procédé d'administration d'un dérivé de camptothécine à un patient, qui comprend l'administration d'une quantité pharmaceutiquement efficace du dérivé de camptothécine au patient, sous forme d'une dose fixe une fois tous les trois jours.

10. Procédé selon la revendication 9, dans lequel on administre au patient une dose journalière de 0,5 mg à 2,0 mg, une fois tous les trois jours, du dérivé de camptothécine.

5 11. Procédé selon la revendication 9, dans lequel la dose fixe est administrée en utilisant une approche de charge et d'entretien, ou une dose distribuée régulièrement toutes les 72 heures.

10 12. Procédé selon la revendication 9, dans lequel le dérivé de camptothécine est le gimatécane.

15 13. Procédé de traitement d'une maladie proliférative chez un patient, qui comprend l'administration au patient d'une quantité pharmaceutiquement efficace d'un dérivé de camptothécine selon un schéma d'une fois tous les trois jours.

14. Procédé selon la revendication 13, dans lequel la maladie proliférative est un cancer à tumeur solide.

20 15. Procédé selon la revendication 14, dans lequel on administre au patient une dose fixe de 0,5 mg-2,0 mg du dérivé de camptothécine une fois tous les trois jours.

25 16. Procédé selon la revendication 15, dans lequel la dose fixe est administrée en utilisant une approche de charge et d'entretien ou une dose distribuée régulièrement toutes les 72 heures.

30 17. Procédé de traitement d'une tumeur solide ou d'une tumeur solide réfractaire chez un patient, qui comprend l'administration d'une quantité pharmaceutiquement efficace d'un dérivé de camptothécine sous forme d'une dose fixe située dans l'intervalle de 0,5 à 2,0 mg une fois tous les trois jours.

35 18. Procédé d'administration d'un dérivé de camptothécine à un patient, qui comprend l'administration du dérivé de camptothécine au

patient selon un schéma d'une fois tous les trois jours, à une dose fixe située dans l'intervalle de 0,5 mg à 2,0 mg.

5 19. Procédé selon la revendication 18, dans lequel la dose d'une fois par jour est de 0,5 mg.

10 20. Procédé d'administration d'un dérivé de camptothécine à un patient par administration d'une dose fixe qui fournit une exposition systémique journalière de $AUC = 200-400 \text{ (ng)(h)/ml}$.

21. Procédé de traitement d'une maladie proliférative comprenant l'administration d'un dérivé de camptothécine sous forme d'une dose fixe qui fournit une exposition systémique journalière de AUC comprise entre 200 et 400 (ng)(h)/ml.

Figure 1 : L'exposition journalière efficace putative de gimatécan est comprise entre 200 et 400 (ng)(h)/ml.

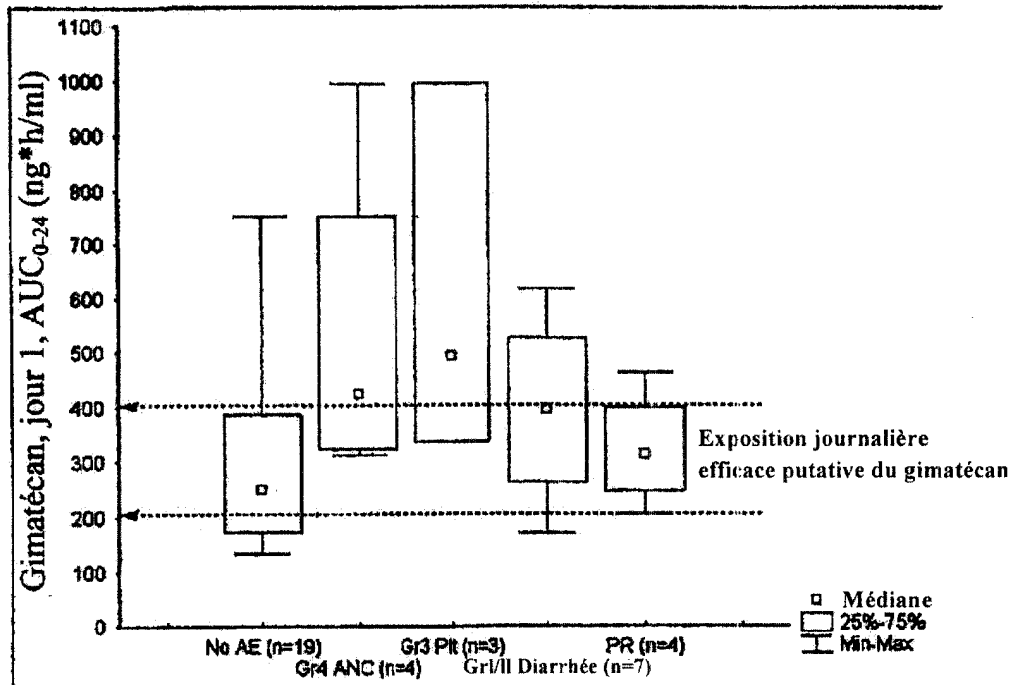
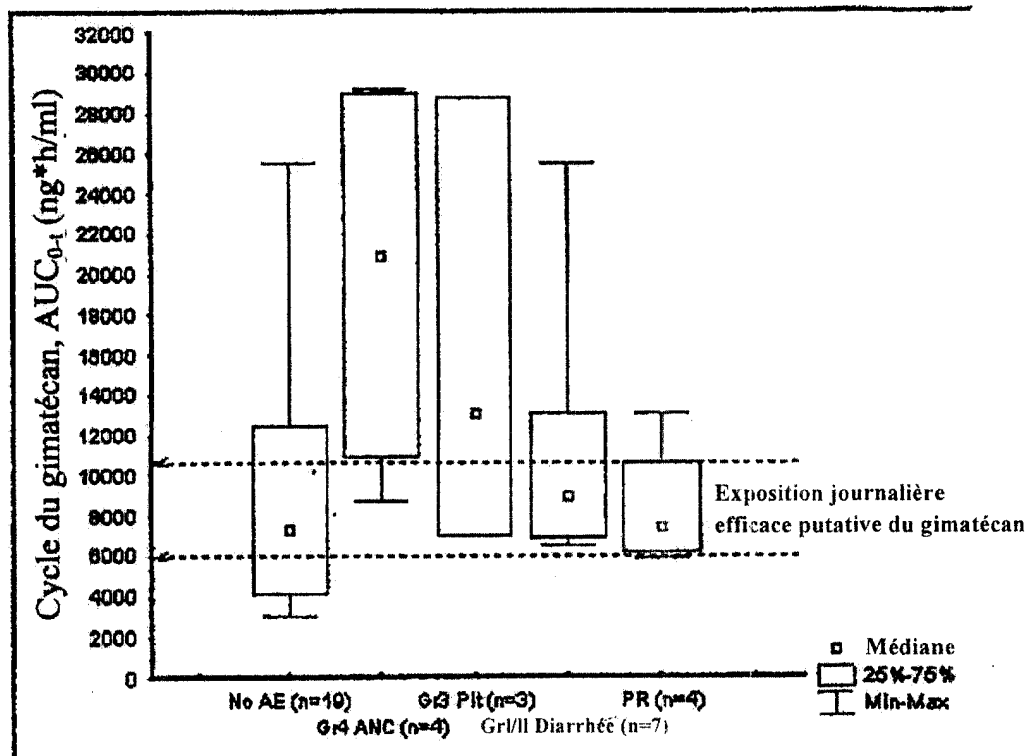


Figure 2 : La fenêtre thérapeutique putative du gimatécan, telle que définie par l'exposition cumulée, est comprise entre 5 000 et 10 000 (ng)(h)/ml



Figures 3 a-d : Disposition du gimatécan en utilisant quatre schémas différents.

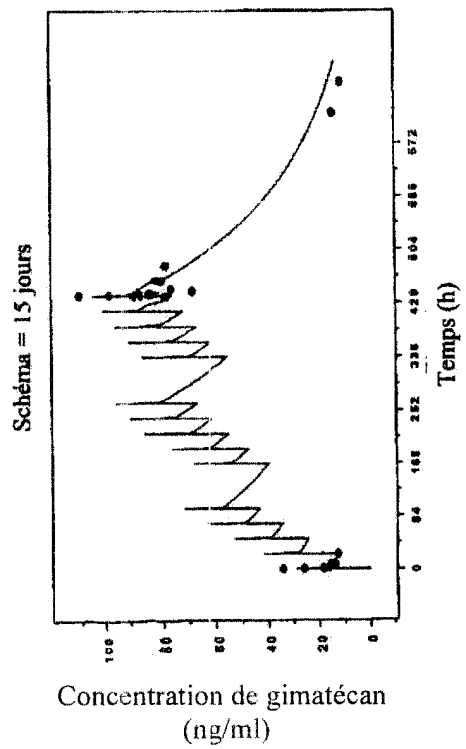
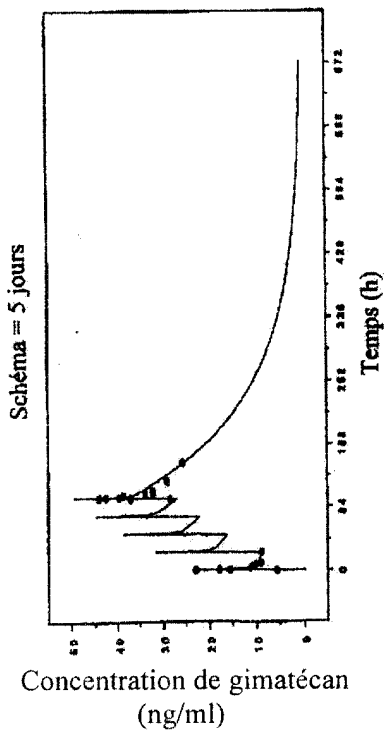
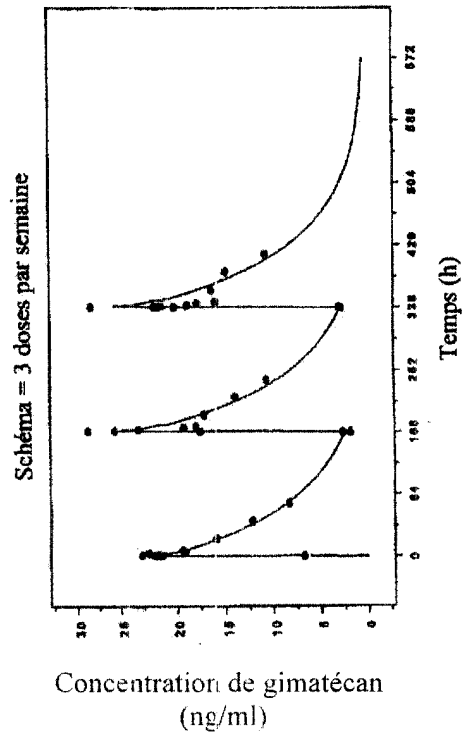
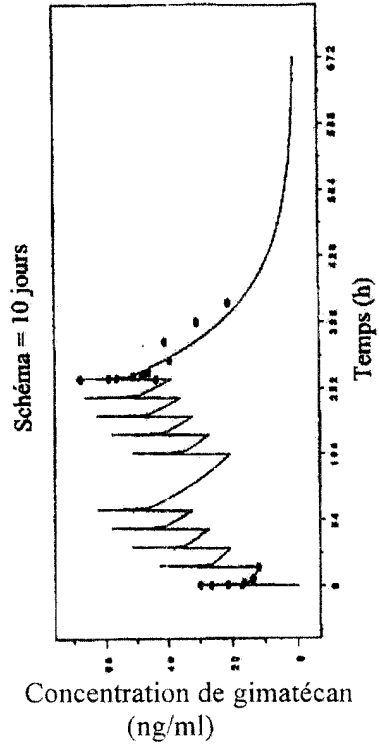


Figure 4 : Absence de corrélation entre la surface corporelle spécifique et la clairance orale du gimatécan

