

ROYAUME DU MAROC  
-----  
OFFICE MAROCAIN DE LA PROPRIÉTÉ (19)  
INDUSTRIELLE ET COMMERCIALE  
-----



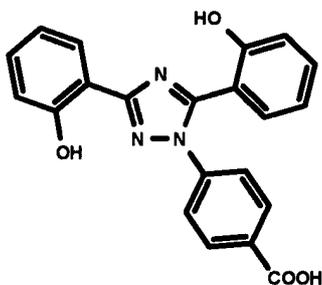
المملكة المغربية  
-----  
المكتب المغربي  
للملكية الصناعية والتجارية  
-----

## (12) FASCICULE DE BREVET

- (11) N° de publication : **MA 30432 B1**
- (51) Cl. internationale : **A61K 31/4196; A61P 3/12; A61P 43/00**
- (43) Date de publication : **04.05.2009**
- 
- (21) N° Dépôt : **31420**
- (22) Date de Dépôt : **26.11.2008**
- (30) Données de Priorité : **23.05.2006 US 60/747,974 ; 24.05.2006 US 60/803,049 ; 04.08.2006 US 60/835,658**
- (86) Données relatives à l'entrée en phase nationale selon le PCT : **PCT/US2007/069319 21.05.2007**
- (71) Demandeur(s) : **NOVARTIS AG, CORPORATE INTELLECTUAL PROPERTY CH-4002 BASEL (CH)**
- (72) Inventeur(s) : **NICK, Hanspeter ; ROJKJAER, Lisa ; BODNER, JANET ELLEN ; MARKS, PETER WAYNE**
- (74) Mandataire : **SABA & CO**
- 
- (54) Titre : **PROCEDE DE TRAITEMENT DE L'HEMOCHROMATOSE HEREDITAIRE**
- (57) Abrégé : LA PRÉSENTE INVENTION CONCERNE L'UTILISATION DU COMPOSÉ DE FORMULE (I) DANS LE TRAITEMENT DE SURCHARGE EN FER ENTRAÎNÉE PAR L'HÉMOCHROMATOSE HÉRÉDITAIRE CHEZ UN PATIENT QUI NÉCESSITE UN TEL TRAITEMENT ET UNE TROUSSE COMMERCIALE COMPRENANT LE COMPOSÉ DE FORMULE (I) ACCOMPAGNÉ D'INSTRUCTIONS POUR LE TRAITEMENT DE SURCHARGE EN FER CHEZ DE PATIENTS ATTEINTS DE L'HÉMOCHROMATOSE HÉRÉDITAIRE.

## ABREGE

La présente invention se rapporte à l'utilisation du composé I de la formule suivante



5

pour le traitement d'une surcharge en fer résultant de l'hémochromatose héréditaire chez un patient nécessitant un tel traitement et à un conditionnement commercial comprenant un Composé I de pair avec les instructions pour le traitement d'une surcharge en fer chez les patients souffrant d'hémochromatose héréditaire.

**Procédé de traitement de l'hémochromatose héréditaire.**

5 La présente invention se rapporte à l'utilisation du Composé I pour le traitement de l'hémochromatose héréditaire et à un conditionnement commercial comprenant un Composé I de pair avec les instructions pour le traitement de l'hémochromatose héréditaire. La présente invention se rapporte à l'utilisation du Composé I pour le traitement d'une surcharge en fer chez les patients souffrant  
10 d'hémochromatose héréditaire.

**Arrière-plan de l'invention**

L'hémochromatose héréditaire, abrégée en HH, est le trouble génétique le plus courant auprès de la population caucasienne. Le gène HFE est le nom du gène de  
15 l'hémochromatose. La mutation du gène HFE est plus fréquemment associée à l'hémochromatose héréditaire, et se situe sur le bras court du chromosome 6. Environ une personne sur 250 à 300 personnes de race blanche est homozygote pour la mutation du gène C282Y HFE et au moins une personne sur 10 le véhicule, c-à-d que la mutation remplace la cystéine par la tyrosine au niveau de la position 282 de la  
20 chaîne d'acides aminés de la protéine, également écrite : C282Y ou Cys282Tyr. Une autre mutation commune au niveau du gène HFE qui peut résulter en une surcharge en fer est la mutation H63D, c-à-d que la mutation remplace l'histidine par l'acide aspartique au niveau de la position 63, également écrite : H63D ou His63Asp. Le risque d'une surcharge en fer est plus importants chez les personnes qui sont  
25 homozygotes pour la mutation C282Y, comparativement au C282Y/H63D composés hétérozygotes ou H63D homozygotes. Une autre mutation commune au niveau du gène HFE gène, S65C compte pour près de 8% des mutations de l'hémochromatose qui ne sont ni C282Y, ni H63D. La fonction exacte du gène HFE n'est pas connue, toutefois il apparaît qu'il prend part à la régulation de l'expression de l'hepcidine.

La HJV, Hémochromatose juvénile est due à des mutations au niveau du gène HJV codant pour l'hémojuvéline et le gène HAMP codant pour l'hepcidine. Dans le cas de l'hémochromatose juvénile, l'accumulation en fer commence très tôt dans la vie et les symptômes sont présents avant l'âge de 30 ans. Les hommes et les femmes sont touchés de façon égale. Les signes et les symptômes de l'hémochromatose juvénile sont plus sévères que ceux du type HFE et il peut y avoir des complications impliquant les glandes endocrines, et plus important d'un point de vue clinique, le cœur. La maladie, hémochromatose juvénile due à des mutations des gènes HJV et HAMP est très rare mais a été rapportée auprès de différents groupes ethniques. Les mutations au niveau des gènes HAMP et HFE2 provoquent la HJV. Il apparaît que les gènes HAMP et HFE2 jouent un rôle dans la régulation de l'absorption du fer durant la digestion. Le gène HAMP donne comme instruction aux cellules de fabriquer une petite protéine appelée hepcidine, qui a originellement été identifiée comme possédant des propriétés antimicrobiennes. De récentes découvertes indiquent que les taux d'hepcidine sont importants pour la détermination de la quantité de fer absorbé à partir du régime alimentaire. De faibles taux d'hepcidine, p.ex. dus à une mutation HAMP, augmentent l'influx ferrique en provenance de la muqueuse intestinale. L'hémojuvéline agit en amont de l'hepcidine et co-détermine la quantité de l'expression de l'hepcidine. Des chercheurs ont récemment découvert que le taux d'hepcidine joue un rôle dans le maintien de l'équilibre en fer chez les êtres humains.

Généralement, les différents types d'hémochromatose héréditaire se caractérisent par une absorption intestinale du fer accrue, qui résulte en des dépôts de fer dans le corps, c-à-d dans de multiples organes, tels que le foie, le pancréas, le cœur et d'autres organes. L'excès de dépôts ferriques, si non traité, provoque des lésions au niveau des tissus et une fibrose qui se caractérise par des lésions irréversibles aux différents organes, p.ex. une surcharge en fer dans les organes, p.ex. dysfonctionnement endocrinien ou cirrhose hépatique.

L'initiation d'un traitement de l'hémochromatose héréditaire est indiquée chez les patients faisant preuve d'une surcharge en fer sur base de paramètres ou de

marqueurs en fer élevés, p.ex. ferritine sérique et saturation de la transferrine. La phlébotomie est le standard de soin actuel car elle est simple, efficace et sûre. La phlébotomie implique le prélèvement de jusqu'à deux unités de sang, p.ex. de 800 à 1 000 ml ce qui correspond à environ 500 mg de fer, par semaine, pour information  
5 une unité de sang, p.ex. environ 500 ml extrait environ 250 mg de fer. Le but est d'éliminer l'excès de fer dans le corps et de diminuer le taux de ferritine à 50 mcg/L (microgrammes par litre), voire moins. Cette phase, qui prend 1-3 ans rarement plus, correspond à ladite « phase d'induction ». Une fois l'appauvrissement en fer réalisé, la plupart des patients nécessitent 4 à 8 phlébotomies par an de façon à maintenir la  
10 concentration de ferritine sérique en-dessous de 50 mcg/L, cela correspond à ladite « phase de maintenance ».

Toutefois, 5 à 10% des patients sont inéligibles, inadéquatement traités, p.ex. en raison d'une faible compatibilité, ou d'un refus, aux phlébotomies due à un mauvais accès aux veines, à une anémie, à une insuffisance cardiaque congestive / à  
15 un dysfonctionnement du ventricule, ou à une phobie des aiguilles.

Une alternative à la phlébotomie est l'utilisation de la chélation du fer. Un chélateur de fer peut se lier au fer et faciliter sa sécrétion. Au cours de cette procédure, on administre un produit qui se lie à l'excès de fer.

Par conséquent, on ressent le besoin de disposer d'un traitement alternatif  
20 pour les patients souffrant d'hémochromatose héréditaire, p.ex. pour les patients souffrant d'hémochromatose ne souhaitant pas, ou se trouvant dans l'impossibilité de, subir une phlébotomie. Etant donné que la quantité de fer extraite par phlébotomie est limitée, et que le nombre de phlébotomies qu'un individu est capable de tolérer est également limité, on ressent également le besoin de disposer d'un traitement alternatif  
25 qui serait utilisé en combinaison avec des soins standards, c-à-d la phlébotomie, de façon à diminuer la durée d'extraction du fer auprès des patients présentant des taux de ferritine modestement élevés, de façon à empêcher la progression des lésions jusqu'à la plaque terminale.

Le traitement de la surcharge en fer par déféroxamine sous-cutanée  
30 (abrégée en DFO), c-à-d Desferal®, a été étudié auprès de 3 patients souffrant de HH

et auprès desquels la phlébotomie était impossible, ou temporairement impossible, en raison de leur état clinique grave ou d'un mauvais accès à la veine périphérique. Le traitement par DFO s'est avéré aussi efficace que la phlébotomie hebdomadaire, p.ex. 500 ml (Nielsen P. et al, *Br. J. Haematol* 2003, 123(5):952-3). Toutefois, les données disponibles au sujet de l'utilisation de la déféroxamine auprès de cette population de patients sont très limitées.

De plus, malgré les mérites de la DFO, la DFO ne peut pas être administrée par voie orale et sa demi-vie dans le flux sanguin est courte. La DFO est administrée par perfusion intraveineuse ou sous-cutanée 8-12h /jour au moins 5 jours par semaine et cela entraîne donc une mauvaise adhésion thérapeutique de la part du patient.

Le composé de formule I, tel que décrit ci-dessous, est connu pour être employé pour le traitement de la surcharge en fer auprès des patients ayant subi une transfusion sanguine, p.ex. auprès de patients souffrant d'une thalassémie  $\beta$ . Toutefois, aucune ou très peu d'informations ne sont disponibles quant à la sécurité du Composé I lors de faibles taux de ferritine, p.ex. des taux de ferritine inférieurs à 500 mcg/L, p.ex. 100 mcg/L, p.ex. 50 mcg/L. Par conséquent, on ressent le besoin de déterminer la sécurité du Composé I pour ces taux de ferritine, p.ex. de façon à déterminer un régime de traitement adéquat en vue de l'utilisation du composé I pour l'extraction du fer chez les patients souffrant d'hémochromatose héréditaire. De façon surprenante, les inventeurs ont découvert que le Composé I est adéquat et sûr auprès des patients souffrant d'hémochromatose héréditaire.

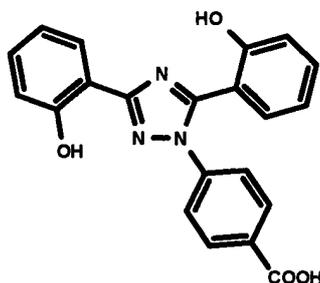
#### Description des dessins :

La Figure 1A-D illustre la teneur en fer d'un organe en fonction du temps en semaine pour le foie, le cœur, la rate et le pancréas.

#### Description détaillée de l'invention :

Le composé I est un 3, 5-diphényl-1,2,4-triazole de la formule suivante :  
acide 4-[3,5-bis(2-hydroxyphényl)-[1,2,4]triazol-1-yl]benzoïque et peut être administré par voie orale.

Le Composé I possède la formule suivante :



Le Composé I sous forme d'un acide libre, ses sels et ses formes cristallines sont décrits dans la demande de brevet international WO 97/49395, qui est incorporée  
5 à la présente sous forme de références (publiée le 31 décembre, 1997).

Le Composé I et son procédé de préparation sont décrits, p.ex. dans U.S. 6 465 504 B1.

La préparation pharmaceutique comprenant un Composé I est décrite dans la demande de brevet international WO 97/49395.

10 Toutefois, le brevet U.S. 6 465 504 ne précise pas que le Composé I convient pour traiter la surcharge en fer due à une hémochromatose héréditaire. le brevet U.S. 6 465 504 ne précise pas non plus le dosage particulier, ni le régime de traitement tel que décrit ci-après.

Dans le cadre de la présente invention, le terme « traitement de  
15 l'hémochromatose héréditaire » désigne le contrôle de l'équilibre corporel en fer auprès de patient souffrant de HH.

Un patient souffrant de HH doit être compris comme étant un patient souffrant d'hémochromatose héréditaire ou d'hémochromatose juvénile. L'hémochromatose héréditaire et l'hémochromatose juvénile étant telles que définies  
20 au paragraphe intitulé « arrière-plan de l'invention ».

Le traitement de l'hémochromatose héréditaire peut être effectué conformément à une régime intermittent, c-à-d que le Composé I est administré jusqu'à ce que la ferritine sérique atteigne une valeur définie, p.ex. d'environ 100 mcg/L voire moins, p.ex. de 100 mcg/L voire moins, p.ex. d'environ 50 mcg/L et le  
25 traitement est repris aussitôt que le taux de ferritine sérique dépasse une autre valeur définie, p.ex. d'environ 300 mcg/L ou plus, p.ex. de 300 mcg/L ou plus, p.ex.

d'environ 200 mcg/L ou plus, p.ex. d'environ 200 mcg/L ou plus pour les femmes, p.ex. d'environ 300 mcg/L ou plus pour les hommes.

La présente invention se rapporte au traitement de la surcharge en fer chez les patients souffrant d'hémochromatose héréditaire conformément au traitement  
5 intermittent décrit ci-dessus.

Le traitement de l'hémochromatose héréditaire peut être effectué en deux étapes consécutives conformément à un second régime, c-à-d que lors d'une première phase, p.ex. appelée phase d'induction, le Composé I est administré selon une dose journalière comprise dans la gamme allant de 5 à 40 mg/kg de poids corporel, p.ex. de  
10 5 à 20 mg/kg de poids corporel, p.ex. de 20 à 40 mg/kg de poids corporel, de façon concomitante ou non à une phlébotomie, p.ex. jusqu'à ce que le taux de ferritine sérique atteigne une valeur d'environ 100 mcg/L voire moins, p.ex. de 100 mcg/L, p.ex. d'environ 50 mcg/L voire moins. La dose journalière du Composé I administrée durant la phase d'induction peut être déterminée sur base du taux de ferritine sérique  
15 mesuré auprès de patient souffrant de HH. Par exemple, dans le cas de patients souffrant d'une surcharge en fer, p.ex. avec un taux de ferritine sérique supérieur à 1 500 mcg/L, ou p.ex. avec un taux de ferritine sérique supérieur à 200 mcg/L pour les femmes et supérieur à 300 mcg/L pour les hommes, l'administration concomitante du Composé I, p.ex. selon un dosage approprié et la phlébotomie peuvent être  
20 réalisées. Cette combinaison fait également preuve d'un avantage surprenant, p.ex. pour les patients souffrant d'hémochromatose héréditaire et souffrant également d'arthropathie. Par exemple, dans le cas de patients présentant un taux de ferritine sérique d'environ 300 mcg/L ou plus, p.ex. d'environ 200 mcg/L ou plus pour les femmes, ou p.ex. d'environ 300 mcg/L ou plus pour les hommes, on peut administrer  
25 aux patients le Composé I, p.ex. selon une dose journalière comprise dans la gamme allant de 5 à 20 mg/kg de poids corporel, p.ex. jusqu'à ce que le taux de ferritine sérique tombe en-dessous de, p.ex. 100 mcg/L, p.ex. 50 mcg/L. Le patient est transféré dans la phase de maintenance, p.ex. selon une dose journalière ou intermittente de 1 à 20 mg/kg de poids corporel, p.ex. de 2 à 20 mg/kg de poids  
30 corporel, p.ex. de 5 à 20 mg/jour par kg de poids corporel, p.ex. aussitôt que le taux

de ferritine sérique du patient dépasse une valeur définie, p.ex. d'environ 300 mcg/L , p.ex. de 300 mcg/L, p.ex. d'environ 200 mcg/L , p.ex. 200 mcg/L pour les femmes, p.ex. d'environ 300 mcg/L pour les hommes. De façon alternative, suite à la phase d'induction, le patient est transféré à un régime intermittent.

5 De façon alternative, une fois la phase d'induction terminée, le patient souffrant d'une surcharge en fer est contrôlé par phlébotomie, p.ex. 3 ou 4 fois par an.

De façon alternative, le patient est traité lors de la phase de maintenance qui fait suite à une phase d'induction à l'aide d'une phlébotomie uniquement.

10 Pour le traitement de l'hémochromatose héréditaire, le dosage du Composé I durant la phase de maintenance peut dépendre de plusieurs facteurs, tels que, par exemple, l'âge, le poids corporel et/ou l'état individuel de l'animal à sang chaud, p.ex. de l'être humain, à traiter.

15 La dose journalière administrée par voie orale du Composé I devant être administrée à un patient souffrant d'hémochromatose héréditaire durant la phase de maintenance est comprise, p.ex. dans la gamme allant de 1 à 10 mg/kg de poids corporel par jour, p.ex. de 1 à 5 mg/ kg de poids corporel par jour, plus particulièrement de 2 à 4 mg/kg de poids corporel par jour. Pour un animal à sang chaud, p.ex. un être humain, présentant un poids corporel d'environ 40 kg, la dose journalière administrée par voie orale du Composé I est comprise dans la gamme  
20 allant d'environ 40 à 200 mg/jour pour la phase de maintenance de l'hémochromatose héréditaire.

25 Le Composé I présente une demi-vie plasmatique d'environ 8 à 16 heures, p.ex. de 12 à 13 heures, dans le corps humain. Par conséquent, de façon alternative, la dose du Composé I devant être administrée peut être prise tous les deux jours, p.ex.  
30 pour une personne présentant un poids corporel de 40 kg, un comprimé de 80 à 400 mg peut être pris tous les deux jours, p.ex. pendant deux semaines consécutives durant les jours 1, 3, 5, 7 durant la première semaine et durant les jours 2, 4 et 6 durant la deuxième semaine. De façon alternative, la dose journalière du Composé I telle que mentionnée ci-dessus peut être divisée, p.ex. la dose journalière telle que mentionnée ci-dessus peut être divisée et donnée sous forme de deux administrations.

La présente invention se rapporte à l'utilisation ou à la préparation d'un médicament destiné au contrôle de la teneur en fer dans le corps auprès de patients souffrant de HH.

5 Selon un exemple de réalisation, l'invention se rapporte à l'utilisation d'un Composé I dans la préparation d'un médicament destiné au traitement de HH, caractérisée en ce que le Composé I est administré :

- (a) durant la phase d'induction selon une dose journalière de 20 à 40 mg/kg de poids corporel, de façon concomitante ou non à une phlébotomie, ensuite
- (b) durant la phase de maintenance selon une dose journalière, p.ex. de 1 à 10  
10 mg/kg de poids corporel, p.ex. de 5 à 20 mg/kg de poids corporel.

Selon un exemple de réalisation, l'invention se rapporte à l'utilisation d'un Composé I pour la préparation d'un médicament destiné au traitement de HH, caractérisée en ce que le Composé I est administré :

- (a) durant la phase d'induction selon une dose journalière de 20 à 40 mg/kg de  
15 poids corporel, de façon concomitante ou non à une phlébotomie, ensuite
- (b) durant la phase de maintenance selon une dose intermittente, p.ex. de 1 à 10 mg/kg de poids corporel, p.ex. de 5 à 20 mg/kg de poids corporel administré pendant 1, 2, 3 ou 4 semaines.

20 Selon un exemple de réalisation, l'invention se rapporte à l'utilisation d'un Composé I pour la préparation d'un médicament destiné au traitement de HH, caractérisée en ce que le Composé I est administré :

- (a) durant la phase d'induction selon une dose journalière de 20 à 40 mg/kg de poids corporel, de façon concomitante ou non à une phlébotomie, ensuite
- (b) durant la phase de maintenance selon une dose fixe, p.ex. comprenant et  
25 incluant de 500 mg à 2 g par jour, p.ex. 500 mg, 1 g, ou 2 g, administré par jour pendant, p.ex. 1 ou 2 semaines, p.ex. tous les 3 à 4 mois, p.ex. 3 ou 4 mois.

Selon un exemple de réalisation, l'invention se rapporte à l'utilisation d'un Composé I pour la préparation d'un médicament destiné au traitement de HH, caractérisée en ce que le Composé I est administré :

- 5 (a) durant la phase d'induction selon une dose journalière de 20 à 40 mg/kg de poids corporel, de façon concomitante ou non à une phlébotomie, ensuite
- (b) durant la phase de maintenance selon une dose du Composé I telle que nécessaire sur base, p.ex. du taux de ferritine dans le sang du patient et/ou p.ex. du poids corporel du patient.

10 Selon un exemple de réalisation, l'invention se rapporte à l'utilisation d'un Composé I pour la préparation d'un médicament destiné au traitement de HH, caractérisée en ce que le Composé I est administré :

- (a) durant la phase d'induction selon une dose journalière de 20 à 40 mg/kg de poids corporel, de façon concomitante ou non à une phlébotomie, ensuite
- 15 (b) durant la phase de maintenance selon une dose journalière, p.ex. de 1 à 10 mg/kg de poids corporel, p.ex. de 1 à 5 mg/kg de poids corporel, p.ex. de 5 à 20 mg/kg de poids corporel.

Selon un autre exemple de réalisation, l'invention se rapporte à l'utilisation du composé I dans la préparation d'un médicament destiné au traitement de HH, caractérisée en ce que le Composé I est administré de façon intermittente.

20 La présente invention se rapporte à l'utilisation du composé I dans la préparation d'un médicament destiné au traitement de HH, caractérisée en ce que le Composé I est administré selon une dose journalière de 5 à 20mg/kg de poids corporel, de façon concomitante ou non à une phlébotomie, jusqu'à ce que le taux de ferritine sérique soit inférieur à 100 mcg/L.

25 La présente invention se rapporte à l'utilisation du composé I pour la préparation d'un médicament destiné au traitement de HH, caractérisée en ce que le Composé I est administré selon une dose journalière de 5 to 20mg/kg de poids corporel, de façon concomitante ou non à une phlébotomie, jusqu'à ce que le taux de ferritine sérique soit de 50 mcg/L.

Le terme « de façon intermittente » signifie que l'administration du Composé I débute dès que le taux de ferritine sérique atteint une valeur d'environ, ou égale à, 200 - 300 mcg/L , p.ex. 300 mcg/L , p.ex. 200 mcg/L , p.ex. 200 mcg/L pour les femmes, p.ex. 300 mcg/L pour les hommes et que le traitement est poursuivi

5 lorsque le taux de ferritine sérique atteint une valeur d'environ 50-100 mcg/L voire moins, p.ex. d'environ 100 mcg/L, p.ex. d'environ 50 mcg/L. Le traitement est repris lorsque le taux de ferritine sérique atteint à nouveau une valeur d'environ, ou égale à, 300 mcg/L, p.ex. lorsque le taux de ferritine sérique dépasse une valeur, p.ex. de 300 mcg/L, p.ex. de 200 mcg/L, p.ex. de 200 mcg/L pour les femmes, p.ex. de 300

10 mcg/L pour les hommes.

Selon un exemple de réalisation, l'invention se rapporte à l'utilisation d'un composé I dans la préparation d'un médicament destiné au traitement de HH, caractérisée en ce que le Composé I est administré de façon intermittente selon une dose de 5, 10, 15 ou 20 mg/kg de poids corporel par jour.

15 Selon un autre exemple de réalisation, l'invention se rapporte à un conditionnement commercial comprenant un Composé I de pair avec les instructions d'administration du Composé I à des patients souffrant d'hémochromatose héréditaire.

La présente invention se rapporte à :

- 20 1. un procédé de traitement d'une surcharge en fer résultant de l'hémochromatose héréditaire qui consiste à administrer à un patient nécessitant un tel traitement une quantité thérapeutiquement efficace du Composé I.
- 25 2. un procédé de traitement l'hémochromatose héréditaire qui provoque une surcharge en fer dans le corps humain qui consiste à administrer à un patient nécessitant un tel traitement une quantité thérapeutiquement efficace du Composé I.

3. un procédé selon les points 1 ou 2 ci-dessus, caractérisé en ce que l'hémochromatose héréditaire est due à la mutation C282Y ou H63D.
  - 5 4. un procédé selon les points 1 ou 2 ci-dessus, caractérisé en ce que le Composé I est administré à un patient nécessitant un tel traitement selon une dose journalière d'environ 1 à 20 mg du Composé I /kg de poids corporel, p.ex. de 1 à 10 mg/kg de poids corporel, p.ex. de 5 à environ 20 mg du Composé I /kg de poids corporel.
  - 10 5. un procédé selon les points 1 ou 2 ou 3 ci-dessus, caractérisé en ce que le traitement est discontinué lorsque le taux de ferritine sérique est d'environ 100 mcg/L voire inférieur, p.ex. d'environ 50 à 100 mcg/L voire moins.
  - 15 6. un procédé selon les points 1, 2 ou 3 ci-dessus, caractérisé en ce que le traitement est poursuivi lorsque le taux de ferritine sérique est d'environ 50-100 mcg/L voire inférieur et jusqu'à ce que le taux de ferritine sérique soit égal à, ou d'environ 200-300 mcg/L, ou est supérieur à 200-300 mcg/L.
- La présente invention se rapporte également à :
- 20 7. l'utilisation du composé de formule I dans la préparation d'un médicament destiné au traitement de l'hémochromatose héréditaire.
  - 25 8. l'utilisation du composé de formule I dans la préparation d'un médicament destiné au traitement d'un excès de fer chez un patient souffrant l'hémochromatose héréditaire.
  - 30 9. l'utilisation du composé I dans la préparation d'un médicament utilisable auprès de patients souffrant d'hémochromatose héréditaire et étant inéligible pour, ou inadéquatement traité par, la phlébotomie.

10. l'utilisation selon les points 7, 8 et 9 ci-dessus, caractérisée en ce que l'hémochromatose héréditaire est due à la mutation homozygote génétique C282Y
- 5 11. l'utilisation selon l'un des points 7 à 10 ci-dessus, caractérisée en ce que le patient présente un taux de ferritine sérique égal ou supérieur à 300 mcg/L.
12. l'utilisation selon le point 11 ci-dessus, caractérisée en ce que le patient présente un taux de ferritine sérique égal ou supérieur à 200 mcg/L.
- 10 13. l'utilisation selon le point 11 ci-dessus, caractérisée en ce que le patient est un homme.
14. l'utilisation selon le point 12 ci-dessus, caractérisée en ce que le patient est une femme.
- 15 15. l'utilisation du composé I dans la préparation d'un médicament destiné à être employé dans le cadre d'un des procédés 1 à 6 ci-dessus.

20 La présente invention se rapporte également à :

16. une préparation pharmaceutique comprenant un Composé I et au moins un de ses sels pharmaceutiquement acceptables dans le cadre de l'une quelconque des utilisations 7 to 15 ci-dessus et utilisable dans le cadre d'un des procédés 1 à 6 ci-dessus.
- 25

La présente invention se rapporte également à :

17. un conditionnement commercial comprenant un Composé I, p.ex. selon le point 16 ci-dessus, de pair avec les instructions d'utilisation dans le cadre de
- 30

l'une quelconque des utilisations ou dans le cadre d'un des procédés mentionnés ci-dessus.

- 5 La présente invention se rapporte également à l'utilisation, à un procédé, à une préparation pharmaceutique et/ou à un conditionnement commercial tel que décrit ci-dessus, caractérisé en ce que l'hémochromatose héréditaire est hémochromatose juvénile.

### Exemples

- 10 Exemple 1 : Sécurité et efficacité du Composé I auprès de patients souffrant d'une surcharge en fer résultant de l'hémochromatose héréditaire.

Il s'agit d'une étude de l'échelonnement de la dose inter-patient qui étudie 4 dosages du Composé I (5, 10, 15, 20 mg/kg) administrés de façon journalière. Les patients reçoivent successivement chacune des doses et débutent avec 5 mg/kg/jour.

- 15 L'ouverture de chaque dose est échelonnée sur au moins 4 semaines.

Les patients sont répartis par ferritine sérique (lors de la visite de dépostage) en deux strates :

Groupe 1 : ferritine sérique = 300-600 mcg/L et

Groupe 2 : ferritine sérique > 600 mcg/L à 1500 mcg/L .

- 20 Les visites sont prévues toutes les deux semaines et le traitement est poursuivi pendant un total de 24 semaines.

Les patients sont des patients adultes souffrant d'hémochromatose héréditaire caractérisée par une surcharge en fer.

- 25 Critères d'inclusion :

Les critères d'inclusion pour les patients sont les suivants :

- Age  $\geq$  18 ans
- Patients homme ou femme souffrant d'hémochromatose homozygotes pour la mutation C282Y documentés par des tests diagnostiques moléculaires.

- Taux de ferritine sérique  $\geq 300$  mcg/L et  $\leq 1500$  mcg/L avec une saturation de la transferrine  $\geq 45\%$

#### Régime de dosage :

- 5 Les différents régimes de dosage qui sont testés sont les suivants : 5 mg/kg PO par jour, 10 mg/kg PO par jour, 15 mg/kg PO par jour, 20 mg/kg PO par jour.

#### Modification au niveau de la ferritine sérique :

- 10 Si le taux de ferritine sérique chute à  $<100$  mcg/L lors de n'importe quelle visite, le Composé I est maintenu jusqu'à ce que la ferritine sérique atteigne  $>300$  mcg/L. Le Composé I doit être ré-administré selon la même dose.

#### Etudes du fer :

- 15 La ferritine sérique, le fer total, la transferrine sérique, et la saturation de la transferrine sont mesurés lors du dépistage et lors de chaque visite de l'étude. Le fer plasmatique labile (LPI) est mesuré tous les mois.

- Ces valeurs sont contrôlées en tant que paramètres d'efficacité et de sécurité. En outre, les modifications au niveau des valeurs de ferritine sérique obtenues durant l'étude servent de point limite secondaire pour l'efficacité de l'analyse.
- 20

#### Efficacité

- Les modifications à partir de la ligne de base en ce qui concerne la ferritine sérique après 24 semaines de traitement sont analysées à l'aide d'une analyse de covariance ANCOVA, lorsque la ligne de base de la mesure de la ferritine sérique est déterminée en tant que covariante continue. Les moyennes ajustées, la déviation standard et des intervalles de confiance de 90% sont présentés et comparés. Une analyse longitudinale est également réalisée sur le profil de la ferritine sérique. La normalisation de la ferritine sérique est spécifiée en tant que première occurrence de la réduction de la ferritine sérique  $< 100$  mcg/L.
- 25
- 30

Exemple 2 : Sécurité et efficacité du Composé I auprès de patients souffrant d'une surcharge en fer résultant de l'hémochromatose héréditaire.

Il s'agit d'une étude de l'échelonnement de la dose inter-patient qui étudie  
5 4 dosages du Composé I (5, 10, 15, 20 mg/kg) administrés de façon journalière. Les patients reçoivent successivement chacune des doses et débutent avec 5 mg/kg/jour. L'ouverture de chaque dose est échelonnée sur au moins 4 semaines.

Les visites sont prévues tous les mois et le traitement est poursuivi pendant un total de 24 semaines.

10 Les patients sont des patients adultes souffrant d'hémochromatose héréditaire caractérisée par une surcharge en fer.

Critères d'inclusion :

Les critères d'inclusion pour les patients sont les suivants :

- 15
- Age  $\geq$  18 ans
  - Patients homme ou femme souffrant d'hémochromatose homozygotes pour la mutation C282Y documentés par des tests diagnostiques moléculaires.
  - Taux de ferritine sérique  $\geq$  300 mcg/L et  $\leq$  2 000 mcg/L avec une saturation de la transferrine  $\geq$  45%

20

Régime de dosage :

Les différents régimes de dosage qui sont testés sont les suivants : 5 mg/kg PO par jour, 10 mg/kg PO par jour, 15 mg/kg PO par jour, 20 mg/kg PO par jour, si nécessaire, des incréments de 2,5 mg/kg/ PO par jour sont possibles.

25

Modification au niveau de la ferritine sérique : tel qu'à l'Exemple 1.

Etudes du fer : tel qu'à l'Exemple 1.

Efficacité :

Les modifications à partir de la ligne de base en ce qui concerne la ferritine sérique après 24 semaines de traitement sont analysées à l'aide d'une analyse de covariance ANCOVA, lorsque la ligne de base de la mesure de la ferritine sérique est déterminée en tant que covariante continue. Les moyennes ajustées, la déviation standard et des intervalles de confiance de 90% sont présentés et comparés. Une analyse longitudinale est également réalisée sur le profil de la ferritine sérique. La normalisation de la ferritine sérique est spécifiée en tant que première occurrence de la réduction de la ferritine sérique < 100 mcg/L, de façon alternative de 50 mcg/L.

10            Exemple 3 : Le Composé I réduit la surcharge en fer dans un modèle murin de l'hémochromatose juvénile.

**Introduction :** L'interruption ciblée du gène hémojuvéline chez les souris (HJV<sup>-/-</sup>) a récemment été rapportée comme étant la cause de dépôts ferriques accrus dans le foie, le pancréas et le cœur, et agit en tant que modèle pour l'hémochromatose juvénile (Niederkofler et al. 2005, Huang et al. 2005). Le Composé I, un nouveau chélateur du fer oral, est efficace pour le traitement de patients souffrant d'une surcharge transfusionnelle en fer et n'a pas été étudié lors de la surcharge en fer primaire. Nous avons pensé examiner la charge en fer spontanée et l'effet du Composé I sur l'extraction du fer auprès de souris HJV<sup>-/-</sup> faisant preuve d'une surcharge en fer.

**Procédés :** Des déterminations par Plasma inductif – Spectrométrie d'émission optique (ICP-OES, mesures sur le fer élémentaires) dans le foie, le cœur, la rate et le pancréas sont réalisées durant les semaines 8 (début de l'étude), 14, 20 et 28 auprès de souris HJV<sup>-/-</sup> et de type sauvage (wt) (n=6-8), suite à la prise de mesures MRI dans le cœur et le foie. Lors de la semaine 20, trois groupes d'animaux HJV<sup>-/-</sup> reçoivent de façon journalière 0 (véhicule), 30 ou 100 mg/kg du Composé I, les souris wt témoins sont non traitées. La charge en fer est observée jusqu'à 28 semaines (y compris dans le groupe véhicule) et les effets du Composé I sont évalués en comparant les groupes de 28 semaines. Les mesures MRI R2\* sont réalisées à

l'aide d'un système imageur 4.7T MR. Dans le cas des évaluations myocardiques et hépatiques R2\*, des echo images obtenues par ECG et des echo images de tranches transversales uniques sont acquises, respectivement.

5           **Résultats :** (voir Figure 1 sur laquelle, le Composé I est repris sous le nom de « Deferasirox ») La charge en fer du foie et du cœur est 21 fois et 5 fois supérieure chez les souris HJV-/- que chez les souris wt. Le pancréas fait preuve d'une différence plus extrême au niveau de la charge en fer (34 fois). L'inspection visuelle des décours temporels de la charge en fer entre les semaines 8 et 28 suggère une charge ralentie du  
10 cœur et du pancréas, comparativement au foie.

Les effets du Composé I sur la charge en fer dans les organes sont modestes à 30 mg/kg mais sont bien prononcés dans le foie et le cœur à 100 mg/kg. Cela peut sembler contradictoire par rapport aux données provenant des études réalisées sur les êtres humains, qui indiquent les effets entre 20 et 30 mg/kg de  
15 surcharge en fer, mais cela peut s'expliquer par une exposition d'environ 6-9 fois inférieure du Composé I chez les souris. A 100 mg/kg du Composé I, la présence de fer dans le foie est réduite de 63% et la présence de fer dans le cœur est réduite de 41% comparativement au groupe traité avec un véhicule (HJV-/-). Le pancréas fait  
20 preuve d'une nette tendance à diminuer les taux lors d'une dose de 100 mg/kg. Contrairement au foie, au cœur et au pancréas, la charge en fer dans la rate est inférieure chez les souris HJV-/- comparativement aux souris wt. On s'attend à ce comportement car un mécanisme d'efflux du fer (accru) identique à celui qui permet au fer d'entrer dans la circulation à partir d'entérocytes est également en place dans les cellules réticuloendothéliales.

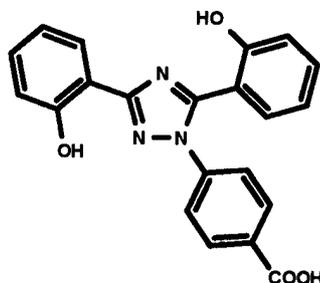
25           Les valeurs MRI R2\* sont plus variables que les concentrations en fer dans les organes déterminées par ICP-OES. Toutefois, les profils des décours temporels de **R2\* du foie et du cœur** chez les souris HJV-/- sont similaires aux décours temporels du fer dans le foie et le cœur tel que déterminé par ICP-OES, soulignant la corrélation entre les valeurs R2\* et le fer dans les organes.

30           **Conclusion :** Le Composé I réduit de façon significative le fer présent dans

le foie et le cœur chez les souris hémojuvélines et indique une tendance à l'amélioration de la charge en fer dans le pancréas après 8 semaines de traitement.

## REVENDICATIONS

1. Utilisation du composé de formule



- 5 pour la préparation d'un médicament destiné au traitement de l'hémochromatose héréditaire.
2. Utilisation du composé I pour la préparation d'un médicament destiné au traitement d'un excès de fer chez un patient souffrant d'hémochromatose héréditaire.
- 10
3. Utilisation du composé I pour la préparation d'un médicament destiné au traitement d'un excès de fer chez un patient souffrant d'hémochromatose héréditaire et étant inéligible pour, ou inadéquatement traité par, la phlébotomie.
- 15
4. Utilisation du composé I pour la préparation d'un médicament utilisable auprès de patients souffrant d'hémochromatose héréditaire et étant inéligible pour, ou inadéquatement traité par, la phlébotomie.
- 20
5. Utilisation selon l'une quelconque des revendications 1 à 4, caractérisée en ce que l'hémochromatose héréditaire est due à la mutation homozygote génétique C282Y ou H63D.

6. Utilisation selon l'une quelconque des revendications 1 à 5, caractérisée en ce que le patient présente un taux de ferritine sérique égal ou supérieur à 300 mcg/L.
- 5 7. Utilisation selon la revendication 6, caractérisée en ce que le patient présente un taux de ferritine sérique égal ou supérieur à 200 mcg/L.
8. Utilisation selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisée en ce que le traitement est discontinu lorsque le taux de ferritine sérique est  
10 d'environ 100 mcg/L voire inférieur.
9. Utilisation selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisée en ce que le traitement est discontinu lorsque le taux de ferritine sérique est d'environ 50 mcg/L voire inférieur.
- 15 10. Utilisation selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisée en ce que le traitement est poursuivi lorsque le taux de ferritine sérique est d'environ 50-100 mcg/L voire inférieur et jusqu'à ce que le taux de ferritine sérique soit égal à, ou d'environ, 200-300 mcg/L .
- 20 11. Procédé de traitement de l'hémochromatose héréditaire qui provoque une surcharge en fer dans le corps humain qui consiste à administrer à un patient nécessitant un tel traitement une quantité thérapeutiquement efficace du Composé I.
- 25 12. Procédé de traitement d'une surcharge en fer résultant de l'hémochromatose héréditaire qui consiste à administrer à un patient nécessitant un tel traitement une quantité thérapeutiquement efficace du Composé I.

13. Procédé selon la revendication 11 ou 12, caractérisé en ce que l'hémochromatose héréditaire est due à la mutation C282Y ou H63D.
- 5 14. Procédé selon la revendication 11, 12 ou 13, caractérisé en ce que le Composé I est administré à un patient nécessitant un tel traitement selon une dose journalière d'environ 5 à environ 20 mg du Composé I /kg de poids corporel par jour.
- 10 15. Procédé selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisé en ce que le traitement est discontinu lorsque le taux de ferritine sérique est d'environ 100 mcg/L voire inférieur.
- 15 16. Procédé selon la revendication 15, caractérisé en ce que le traitement est discontinu lorsque le taux de ferritine sérique est d'environ 50 mcg/L voire inférieur.
- 20 17. Procédé selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisé en ce que le traitement est poursuivi lorsque le taux de ferritine sérique est d'environ 50-100 mcg/L voire inférieur et jusqu'à ce que le taux de ferritine sérique soit égal à, ou d'environ, 200-300 mcg/L .
- 25 18. Utilisation selon la revendication 1, caractérisée en ce que le traitement de HH comprend :
- (a) une phase d'induction au cours de laquelle le Composé de Formule I est administré selon une dose journalière de 5-20 mg/kg de poids corporel, suivie par
- (b) une phase de maintenance au cours de laquelle le Composé de Formule I est administré selon une dose journalière de 1 à 5 mg/kg de poids corporel.

Figure 1A

