

ROYAUME DU MAROC

OFFICE MAROCAIN DE LA PROPRIETE (19)
INDUSTRIELLE ET COMMERCIALE



المملكة المغربية

المكتب المغربي
للملكية الصناعية والتجارية

(12) FASCICULE DE BREVET

(11) N° de publication :
MA 30658 B1

(51) Cl. internationale :
A61K 31/60

(43) Date de publication :
03.08.2009

(21) N° Dépôt :
31656

(22) Date de Dépôt :
20.02.2009

(86) Données relatives à l'entrée en phase nationale selon le PCT :
PCT/US2006/035427 13.09.2006

(71) Demandeur(s) :
THE PROCTER & GAMBLE COMPANY, One Procter & Gamble Plaza, Cincinnati Ohio 45202 (US)

(72) Inventeur(s) :
YEH, Chyon-Hwa ; LAW, Linda, Mary ; REGALLI, Gino ; ZORICH, Nora, Lee ; MEYER, Joan, Marie ; SCHOFIELD, Pamela, Jean

(74) Mandataire :
SABA & CO

(54) Titre : **PROCEDE DE TRAITEMENT D'UNE RECTOCOLITE HEMORRAGIQUE**

(57) Abrégé : La présente invention concerne de nouveaux traitements destinés à des rectocolites hémorragiques modérées dans divers sous-groupes de sujets. Les divers sous-groupes de sujets comprennent des Caucasiens, des non fumeurs, des sujets de moins de 65 ans environ et des sujets qui ont été traités ou qui sont traités avec des stéroïdes.

ABREGE

La présente invention concerne de nouveaux traitements destinés à des rectocolites hémorragiques modérées dans divers sous-groupes de sujets. Les divers sous-groupes de sujets comprennent des Caucasiens, des non fumeurs, des sujets de moins de 65 ans environ et des sujets qui ont été traités ou qui sont traités avec des stéroïdes.



DOMAINE TECHNIQUE

La présente invention concerne des procédés de traitement de la rectocolite hémorragique dans divers sous-groupes de sujets. Ces sous-groupes comprennent des caucasiens, des non fumeurs, des sujets de moins de 65 ans et des sujets qui ont été traités ou qui sont traités avec des stéroïdes.

CONTEXTE DE L'INVENTION

La rectocolite hémorragique (RCH) est un état qui cause une inflammation et des plaies en forme d'ulcères, dans la paroi interne du rectum et du côlon. L'inflammation peut tuer les cellules qui tapissent le côlon, causant des ulcères. L'inflammation du côlon peut également induire une vidange fréquente du côlon, provoquant une diarrhée. Lorsque l'inflammation survient dans le rectum et la partie inférieure du côlon, elle est dite une rectite hémorragique. Si le côlon entier est affecté, on l'appelle pancolite. Si seulement le côté gauche du côlon est affecté, elle est appelée rectocolite gauche ou distale.

La RCH est un type d'affection abdominale inflammatoire (AAI). L'AAI est le nom générique des maladies qui causent une inflammation de l'intestin grêle et du côlon. La RCH est souvent difficile à diagnostiquer puisqu'elle partage des symptômes en commun avec d'autres affections intestinales et la maladie de Crohn, qui un autre type d'AAI. La maladie de Crohn est différente car elle cause une inflammation plus profonde dans la paroi intestinale et peut survenir dans d'autres parties de l'appareil digestif y compris l'intestin grêle, la bouche, l'œsophage et l'estomac.

Un procédé connu de la thérapie médicamenteuse destinée à traiter la RCH est l'administration d'aminosalicylates. Les aminosalicylates comprennent l'acide 5-aminosalicylique (5-ASA), des sels de celui-ci, et des promédicaments qui libèrent l'acide 5-aminosalicylique, ou ses sels, *in vivo*. Les promédicaments qui libèrent l'acide 5-aminosalicylique, ou ses sels, *in vivo* comprennent mais sans s'y limiter : l'olsalazine, le balsalazide et la sulfasalazine. Les aminosalicylates peuvent être administrés par voie orale, comme un lavement ou comme un suppositoire. La plupart des personnes atteintes de rectocolite hémorragique légère ou modérée sont traitées d'abord avec des médicaments à base d'aminosalicylates. Les aminosalicylates sont également utilisés en cas de rechute et pour maintenir la rémission.

ASACOL[®] est un produit constitué d'aminosalicylate, d'acide 5-aminosalicylique ou de mésalamine. ASACOL[®] est efficace pour le traitement de patients atteints de rectocolite hémorragique légère à modérée. Son efficacité s'étend au maintien de la rémission pendant des périodes prolongées. La dose actuelle recommandée d'ASACOL[®] délivré par voie orale pour une maladie évolutive est deux comprimés de 400 mg administrés trois fois par jour pour un total de 2.4 g/jour (grammes par jour) pour le traitement de la rectocolite hémorragique légère à modérée. Si le

patient ne réagit pas à ASACOL[®], alors des alternatives, comme les corticostéroïdes, sont envisagées.

- 5 Les inventeurs ont découvert que, lorsque le sujet est un membre d'un sous-groupe spécifique de sujets et que la RCH est modérée, l'administration de doses de mésalamine supérieures à environ 2.4 g/jour, ou d'une quantité d'un autre aminosalicylate délivrant plus qu'environ 2.4 g/jour de 5-ASA, affiche une amélioration significative de l'état pathologique par comparaison aux doses de 2.4 g/jour de 5-ASA.

BREF RESUME DE L'INVENTION

- 10 Un aspect de la présente invention concerne un procédé de traitement d'une rectocolite hémorragique modérée chez un sujet humain comprenant l'étape qui consiste à administrer par voie orale au sujet humain une dose d'aminosalicylate qui délivre au sujet une quantité supérieure à 2.4 g/jour mais inférieure ou égale à
- 15 environ 4.8g/jour d'acide 5-aminosalicylique, où le sujet humain est sélectionné du groupe comprenant des sujets humains de moins de 65 ans, des sujets humains caucasiens, des sujets humains non fumeurs et des sujets mammifères utilisateurs passés ou actuels de stéroïdes. Dans un mode de réalisation, l'étape d'administration orale d'un aminosalicylate consiste à administrer par voie orale une quantité d'aminosalicylate qui délivre au sujet environ 4.8 g/jour d'acide 5-aminosalicylique.
- 20 Dans des modes de réalisation préférés comprenant la délivrance d'environ 4.8 g/jour d'acide 5-aminosalicylique au sujet, l'aminosalicylate comprend la mésalamine ou un sel de celle-ci. Dans certains modes de réalisation comprenant la délivrance d'environ 4.8 g/jour d'acide 5-aminosalicylique au sujet, l'étape d'administration orale comprend une administration par voie orale une fois par jour, deux fois par jour, trois fois par jour ou quatre fois par jour. Dans certains modes de
- 25 réalisation, l'aminosalicylate comprend la mésalamine ou un sel de celle-ci. Dans certains modes de réalisation où l'aminosalicylate comprend la mésalamine ou un sel de celle-ci, l'aminosalicylate comprend la mésalamine qui est administrée en une quantité d'environ 4.8 g/jour. Dans certains modes de réalisation, l'étape d'administration orale consiste à administrer par voie orale des comprimés contenant environ 800 milligrammes de mésalamine ou d'un sel de celle-ci. Dans certains modes de réalisation comprenant l'administration orale de comprimés d'environ 800 milligrammes de mésalamine, les comprimés sont des comprimés à libération retardée. Dans certains modes de réalisation, l'étape d'administration
- 35 orale consiste à administrer par voie orale des comprimés contenant environ 1.2 g de mésalamine ou d'un sel de celle-ci. Dans certains modes de réalisation comprenant l'administration orale de comprimés d'environ 1.2 g de mésalamine, les comprimés sont des comprimés à libération retardée. Dans certains modes de réalisation, l'aminosalicylate comprend un composant sélectionné du groupe
- 40 comprenant la mésalamine, un sel de mésalamine, l'olsalazine, un sel d'olsalazine, le balsalazide, un sel de balsalazide, la sulfasalazine, un sel de sulfasalazine, ou toute combinaison pharmaceutiquement acceptable de ces derniers. Dans certains modes de réalisation, l'étape d'administration orale comprend une administration



par voie orale une fois par jour, deux fois par jour, trois fois par jour ou quatre fois par jour. Dans certains modes de réalisation, le sujet humain est un mâle.

Un autre aspect de la présente invention concerne un procédé de traitement d'une rectocolite hémorragique modérée chez un sujet humain comprenant l'étape
5 d'administration au sujet humain d'une quantité d'aminosalicylate supérieure à environ 2.4 g/jour mais inférieure ou égale à environ 4.8 g/jour d'acide 5-aminosalicylique, où le sujet humain est sélectionné du groupe comprenant des
10 sujets humains de moins de 65 ans environ, des sujets humains caucasiens, des sujets humains non fumeurs et des sujets mammifères utilisateurs passés ou actuels de stéroïdes. Dans certains modes de réalisation, l'étape d'administration comprend
une administration rectale. Dans un mode de réalisation, l'étape d'administration
d'un aminosalicylate consiste à administrer une quantité d'aminosalicylate qui
15 délivre environ 4.8 g/jour d'acide 5-aminosalicylique au sujet. Dans certains modes de réalisation comprenant la délivrance d'environ 4.8 g/jour d'acide 5-aminosalicylique au sujet, l'aminosalicylate comprend la mésalamine ou un sel de
celle-ci. Dans certains modes de réalisation comprenant la délivrance d'environ 4.8
g/jour d'acide 5-aminosalicylique au sujet, l'étape d'administration comprend une
administration une fois par jour, deux fois par jour, trois fois par jour ou quatre fois
20 par jour. Dans certains modes de réalisation, l'aminosalicylate comprend la
mésalamine ou un sel de celle-ci. Dans certains modes de réalisation où
l'aminosalicylate comprend la mésalamine ou un sel de celle-ci, l'aminosalicylate
comprend la mésalamine qui est administrée en une quantité d'environ 4.8 g/jour.
Dans certains modes de réalisation, l'étape d'administration comprend
25 l'administration d'une composition rectale contenant environ 800 milligrammes ou
environ 1.2 g de mésalamine ou d'un sel de celle-ci. Dans certains modes de
réalisation comprenant l'administration d'une composition rectale, la composition
rectale est un lavement. Dans certains modes de réalisation, la composition rectale
est en forme de mousse. Dans certains modes de réalisation, l'aminosalicylate
30 comprend un composant sélectionné du groupe comprenant la mésalamine, un sel
de mésalamine, l'olsalazine, un sel d'olsalazine, le balsalazide, un sel de
balsalazide, la sulfasalazine, un sel de sulfasalazine, ou toute combinaison
pharmaceutiquement acceptable de ceux-ci. Dans certains modes de réalisation,
l'étape d'administration comprend une administration une fois par jour, deux fois
35 par jour, trois fois par jour ou quatre fois par jour. Dans certains modes de
réalisation, le sujet humain est un mâle.

On vient d'exposer ci-dessus de façon générale les caractéristiques et les avantages
techniques de la présente invention afin que la description détaillée suivante de
l'invention soit mieux assimilée. Des caractéristiques et des avantages additionnels
40 de l'invention formant le sujet des revendications de l'invention seront décrits ci-
après. Les personnes compétentes dans le domaine constateront que la conception et
le mode de réalisation spécifique exposés ici peuvent être aisément utilisés comme
base pour modifier ou concevoir d'autres structures destinées à réaliser les objectifs
de la présente invention. Les personnes compétentes dans le domaine réaliseront
aussi que de telles constructions équivalentes ne s'écartent pas de l'esprit et de la
45 portée de l'invention telle établie dans les revendications annexées. Les nouvelles

caractéristiques qui distinguent l'invention, sur le plan de son organisation et de son exécution, ainsi que d'autres objectifs et avantages seront mieux assimilés à partir de la description suivante faite par référence aux figures annexées. Toutefois, il faut expressément comprendre que chacune des figures est donnée à des fins illustratives et descriptives seulement, non restrictives de la présente invention.

BREVE DESCRIPTION DES FIGURES

Pour une meilleure compréhension de la présente invention, une référence est faite maintenant aux descriptions suivantes illustrées par les figures annexées, où :

La figure 1 montre les résultats sur le plan des caractéristiques démographiques d'une comparaison d'un régime de 2.4 g/jour et d'un régime de 4.8 g/jour.

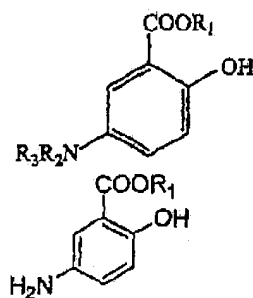
La figure 2 montre les résultats sur le plan du passé médical d'une comparaison d'un régime de 2.4 g/jour et d'un régime de 4.8 g/jour.

La figure 3 montre les résultats sur le plan de l'activité pathologique de base d'une comparaison d'un régime de 2.4 g/jour et d'un régime de 4.8 g/jour.

DESCRIPTION DETAILLEE DE L'INVENTION

Comme utilisé ci-inclus, "un" ou "une" signifie un ou plus. Sauf indication contraire, le singulier couvre le pluriel et le pluriel couvre le singulier.

Comme utilisé ci-inclus, un "aminosalicylate" désigne une classe de composés capables de libérer le 5-amino-2-hydroxybenzoate ou l'acide 5-amino-2-hydroxybenzoïque comme une fraction active *in vivo*. Des exemples non restrictifs comprennent la mésalamine (l'acide 5-amino-2-hydroxybenzoïque), l'olsalazine (le 3,3'-dicarboxy-4,4'-dihydroxyazobenzène), le balsalazide (l'acide (E)-5-[[4-[(2-carboxyéthyl)amino]carbonyl]phényl]azo]-2-hydroxybenzoïque) et la sulfasalazine (l'acide 2-hydroxy-5-[[4-[(2-pyridinylamino)sulfonyl]phényl]azo]-benzoïque). Bien que les exemples donnés décrivent les formes d'acide libre et d'amine libre, le terme n'est pas limité et couvre les formes d'acide libre, les formes d'amine libre et leurs sels. Une composition contenant un aminosalicylate peut renfermer un ou plusieurs aminosalicylates en plus d'autres composants éventuels. La fraction active est illustrée ci-dessous :



30

où R_1 peut être l'hydrogène ou un contre-ion physiologiquement pertinent et l'azote peut être protoné et porter une charge positive avec un contre-ion physiologiquement pertinent.

5 Comme utilisé ci-inclus, la "mésalamine" signifie l'acide 5-amino-2-hydroxybenzoïque. Le terme "mésalamine" couvre l'acide libre, l'amine libre et leurs sels. Le terme "mésalamine" peut également être utilisé de façon interchangeable avec "mésalazine", "5-ASA" ou "acide 5-aminosalicylique".

10 Comme utilisé ci-inclus, le terme "modéré" en parlant de la rectocolite hémorragique sera couramment compris dans le domaine et signifie un taux d'activité pathologique RCH où le sujet présente un saignement rectal et une fragilité de la paroi du côlon, avec une toxicité systémique absente ou insignifiante. La détermination d'une RCH modérée concorde ainsi avec Kornbluth *et al.*, "Ulcerative colitis practice guidelines in adults (update) ACG", Practice parameters committee, Am. J. Gastroenterol. 2004, 99:1371-1385.

15 Comme utilisé ci-inclus, le terme "sujet non fumeur" signifie un sujet qui ne fume pas de cigarettes, de cigares ou autres simultanément avec la pratique du procédé exposé ici.

20 Comme utilisé ci-inclus, le terme "utilisateur passé ou actuel de stéroïdes" par référence au sujet mammifère (par exemple, un être humain) sous traitement signifie que le sujet a recours actuellement (c'est-à-dire, simultanément avec la pratique du procédé ici) ou a eu recours dans le passé (c'est-à-dire, avant la pratique du procédé ici) à une thérapie aux stéroïdes pour traiter la rectocolite hémorragique

25 Comme utilisé ci-inclus, "traiter" fait référence à l'amélioration et/ou au retard d'au moins un symptôme d'un état pathologique et, dans des modes de réalisation particuliers, ne couvre pas une guérison de l'état pathologique.

30 Les inventeurs ont découvert que l'administration d'une dose d'aminosalicylate visant à délivrer une quantité supérieure à environ 2.4 g/jour mais inférieure ou égale à environ 4.8 g/jour d'acide 5-aminosalicylique (5-ASA) à un sujet humain d'un sous-groupe spécifique de sujets atteints d'une rectocolite hémorragique modérée offre des avantages thérapeutiques supérieurs par comparaison à la délivrance de 2.4 g/jour de 5-ASA qui est typiquement administré à de tels patients. Dans un mode de réalisation, la voie d'administration est une administration orale en forme de comprimés. Dans un mode de réalisation, les comprimés sont des comprimés à libération retardée. Toutefois, d'autres formes d'administration, en particulier une administration rectale, sont avantageuses avec le nouveau régime et sont par conséquent couvertes par la présente invention. Lorsqu'une administration rectale est utilisée, les formes posologiques préférées sont les lavements ou les mousses. La quantité de 5-ASA administrée est déterminée en utilisant le rapport des poids moléculaires de l'aminosalicylate et le poids moléculaire de 5-ASA avec le nombre de moles de 5-ASA délivré par cet aminosalicylate. Lorsque
35 40 l'aminosalicylate est la mésalamine, le rapport de poids moléculaire est l'unité et la quantité administrée est égale à la quantité de 5-ASA délivrée.



Les inventeurs ont découvert que l'administration d'une dose de 4.8 g/jour environ de mésalamine offre une efficacité avantageuse évidente par comparaison au régime de 2.4 g/jour et répond à un besoin médical non satisfait de sous-groupes de sujets humains spécifiques atteints d'une rectocolite hémorragique modérée. Le profil de sécurité de ce régime est comparable à celui du régime de 2.4 g/jour.

Les données obtenues de sujets atteints d'une rectocolite hémorragique légère à modérée sont combinées et analysées à partir de deux essais cliniques contrôlés, randomisés, multicentriques à double insu, de phase III, de modèle identique, évaluant la sécurité et l'efficacité clinique d'un dosage élevé de 5-ASA.

Le critère d'efficacité primaire est le pourcentage de sujets atteints de RCH modérée réalisant une amélioration globale (c'est-à-dire un traitement réussi) à la semaine 6 par rapport à la valeur de base. Ceci est défini comme : (1) une réponse complète (rémission) ; une résolution complète des signes et symptômes (la fréquence des fèces, le saignement rectal, l'évaluation fonctionnelle du sujet (SFA) et le score à la sigmoïdoscopie) et une évaluation globale du médecin (PGA) de 0 ; ou (2) une réponse partielle ; une amélioration par rapport à la valeur de base du score PGA et une amélioration d'au moins une évaluation clinique (la fréquence des fèces, le saignement rectal, SFA ou le score à la sigmoïdoscopie) et aucune aggravation des autres évaluations cliniques.

Les résultats de l'analyse primaire chez les sujets atteints d'une maladie modérée demeurent statistiquement significatifs après ajustement quant aux caractéristiques démographiques ou de base au moyen du test de Cochran-Mantel-Haenszel stratifié par une variable de sous-groupe.

Des analyses de cinquante quatre caractéristiques démographiques et de base de sous-groupes pré-spécifiées sont effectuées chez des sujets atteints d'une maladie modérément évolutive (score PGA = 2) afin d'évaluer la cohérence du critère d'évaluation primaire.

Exemple 1

L'analyse des données d'efficacité chez des hommes atteints d'une maladie modérée démontre un avantage significatif du régime de 4.8 g/jour par comparaison à une dose inférieure parmi cette population dans les deux études, qu'elles soient analysées d'après l'analyse primaire pré-spécifiée ou par set-to-failure (Tableau 1). La fiabilité des résultats chez les hommes est soutenue par la cohérence des résultats de l'analyse primaire et des analyses set-to-failure comme montré dans le tableau 1.

Tableau 1. Taux de réussite chez des sujets humains mâles atteints d'une maladie modérée à la base.						
Analyse primaire	n	2.4 g/jour	N	4.8 g/jour	Différence en proportions	Valeur p
Etude 1	58	50.0%	53	75.5%	25.5%	0.0057
Etude 2	43	48.8%	38	76.3%	27.5%	0.0111
Set-to-Failure						
Etude 1	62	46.8%	54	74.1%	27.3%	0.0028
Etude 2	44	47.7%	40	72.5%	24.8%	0.0209

35



Les résultats chez les hommes atteints d'une maladie modérée concordent avec les taux de réussite présumés utilisés pour concevoir les deux études. En concevant ces études, la taille des échantillons se fonde sur les hypothèses suivantes : le taux de réussite du groupe thérapeutique prenant la dose de 2.4 g/jour serait 40% et le taux de réussite du groupe thérapeutique prenant la dose de 4.8 g/jour serait 60%. Ainsi, la vraie différence présumée entre les groupes thérapeutiques est 20%. Les différences observées de 25% approximativement chez les hommes sont compatibles avec la valeur présumée.

Les valeurs p observées et la fiabilité des données chez les hommes favorisent fortement l'emploi d'un régime quotidien de 4.8 g/jour chez les hommes atteints de RCH modérée. Les soucis concernant les effets de la multiplicité sur la signification et la fiabilité de ces résultats sont atténués par le fait que l'analyse primaire globale de l'étude 1 est statistiquement significative et procure des preuves cohérentes semblables à partir de la sous-population atteinte d'une maladie modérément évolutive et du sous-groupe d'hommes.

En plus, une analyse bayésienne est effectuée pour calculer la probabilité que le traitement des hommes avec la dose de 4.8 g/jour engendre un taux de réussite supérieur au traitement avec la dose de 2.4 g/jour. Ce type d'analyse examine des données d'études antérieures effectuées avec l'un des deux niveaux posologiques. Les taux de réussite parmi des sujets mâles atteints d'une maladie modérée à la base dans trois études préalables sur la mésalamine sont utilisés pour estimer les distributions antérieures pour la dose de 2.4 g/jour et la dose de 4.8 g/jour. En utilisant ces distributions antérieures et les analyses de Bayes, la "distribution postérieure" est calculée pour chaque niveau posologique en fonction des données obtenues des études préalables.

Les résultats de l'analyse bayésienne montrent que la probabilité de réussite du traitement avec la dose de 4.8 g/jour est 74.7% (intervalle de crédibilité à 95% : 64.9%, 83.5%). L'interprétation de l'intervalle de crédibilité à 95% signifie qu'il y a une probabilité de 95% que le taux de réussite de la dose de 4.8 g/jour soit compris entre 64.9% et 83.5%.

La probabilité d'un traitement réussi des hommes avec la dose de 2.4 g/jour est 47.2% (intervalle de crédibilité à 95% : 35.7%, 58.9%). Il y a une probabilité de 95% que le taux de réussite de la dose de 2.4 g/jour soit compris entre 35.7% et 58.9%. Finalement, comme montré graphiquement ci-dessous, la probabilité que le traitement des hommes avec la dose de 4.8 g/jour occasionne un taux de réussite plus élevé que la dose de 2.4 g/jour est 99.97%. L'analyse soutient davantage la fiabilité des résultats parmi la population mâle dans le programme clinique.

Exemple 2

L'évidence tirée d'études actuelles clamant un avantage additionnel de la dose de 4.8 g/jour chez les femmes existe mais n'est pas aussi puissante que celle observée chez les hommes. Le taux de réponse présumé dans le groupe de 2.4 g/jour (comme estimé dans la conception de l'étude en utilisant des données d'études précédentes) est 40%. Le taux de réponse effective dépasse 60% (Tableau 2). Par opposition aux

résultats relevés parmi les hommes atteints d'une maladie modérée, auxquels un régime de 4.8 g/jour offre clairement un avantage additionnel par comparaison aux doses inférieures, la majorité des femmes atteintes d'une maladie modérée dans ces études sont convenablement traitées avec la dose inférieure.

Tableau 2. Taux de réussite chez des sujets femelles atteints d'une maladie modérée à la base.

Analyse primaire	n	2.4 g/jour	N	4.8 g/jour	Différence en proportions	Valeur p
Etude 1	72	66.7%	71	69.0%	2.3%	0.7638
Etude 2	50	64.0%	38	68.4%	4.4%	0.6647
Set-to-Failure						
Etude 1	77	62.3%	75	environ 65.3%	3.0%	0.7008
Etude 2	52	62.5%	44	59.1%	-2.4%	0.8070

- 5 L'analyse exploratrice de l'étude 1 et de l'étude 2 suggère que la dose de 4.8 g/jour (comprimé de 800 mg) offre un avantage additionnel par comparaison à la dose de 2.4 g/jour (comprimé de 400 mg) actuellement admise dans une sous-population de femmes atteintes d'une rectocolite hémorragique modérée et de symptômes plus graves.
- 10 Analyses de la réponse thérapeutique chez les femmes atteintes d'une maladie modérée et d'autres facteurs de base :

Femelles atteintes de maladie modérée uniquement (c'est-à-dire PGA=2)

Stéroïdes/emploi passé de stéroïdes

- 15 Pour chaque variable de base (intestin, sang, sigmoïdoscopie), le sujet doit avoir un score d'au moins 2

Protocoles combinés et chaque protocole séparément

N est le nombre total de femelles dans les deux groupes qui répondent aux critères

- 20 **Tableau 3. Résultats des critères d'efficacité primaires - semaine 6 – femelles atteintes d'une maladie modérée uniquement**

Combinaisons de base	N	2.4 g/jour Taux de réussite (%)	4.8 g/jour Taux de réussite (%)	Valeur p
Combinées (N=248)				
Stéroïde	85	41	73	.003
Intestin, sang et sig	73	51	76	.03
Stéroïde ou (intestin, sang et sig)	129	46	74	.002

Combinaisons de base	N	2.4 g/jour Taux de réussite (%)	4.8 g/jour Taux de réussite (%)	Valeur p
Etude 1 (N=152)				
Stéroïde	52	43	79	.008
Intestin, sang et sig	45	67	81	.28
Stéroïde ou (intestin, sang et sig)	80	55	75	.06

Combinaisons de base Etude 2 (N=96)	N	2.4 g/jour Taux de réussite (%)	4.8 g/jour Taux de réussite (%)	Valeur p
Stéroïde	33	38	environ 65	.12
Intestin, sang et sig	28	27	69	.02
Stéroïde ou (intestin, sang et sig)	49	33	73	.006

Résultats Set to Failure - semaine 6 - femelles atteintes de maladie modérée uniquement

Combinaisons de base Combinées (N=248)	N	2.4 g/jour Taux de réussite (%)	4.8 g/jour Taux de réussite (%)	Valeur p
Stéroïde	92	38	67	.007
Intestin, sang et sig	82	49	63	.18
Stéroïde ou (intestin, sang et sig)	142	43	environ 65	.01

Combinaisons de base Etude 1 (N=152)	N	2.4 g/jour Taux de réussite (%)	4.8 g/jour Taux de réussite (%)	Valeur p
Stéroïde	55	41	73	.02
Intestin, sang et sig	50	62	71	.49
Stéroïde ou (intestin, sang et sig)	87	51	68	.12

Combinaisons de base Etude 2 (N=96)	N	2.4 g/jour Taux de réussite (%)	4.8 g/jour Taux de réussite (%)	Valeur p
Stéroïde	37	33	58	.13
Intestin, sang et sig	32	27	53	.13
Stéroïde ou (intestin, sang et sig)	55	31	62	.02

- 5 En particulier, ces femmes ayant utilisé dans le passé des corticostéroïdes afin de gérer leur rectocolite hémorragique et/ou leur maladie évolutive actuelle caractérisée par un score de 2 ou plus (échelle 0 à 3) sur le plan du saignement rectal, de la fréquence des fèces et des scores endoscopiques de la maladie, profiront sans doute de la dose supérieure (Tableau 4).

Tableau 4. Taux de réussite chez les femmes atteintes d'une maladie modérée (scores PGA \geq 2) et autres facteurs de base.					
Critère d'efficacité primaire	n	2.4 g/jour	4.8 g/jour	Différence en proportions	Valeur p
Etude 1					
Emploi passé de stéroïdes	82	43%	79%	36%	0.008
Intestin, sang et scores à la sigmoidoscopie chacun \geq 2	45	67%	81%	14%	0.28
Emploi passé de stéroïdes ou intestin, sang et sigmoidoscopie chacun \geq 2	80	55%	75%	20%	0.06

Etude 2					
Emploi passé de stéroïdes	33	38%	environ 65%	27%	0.12
Intestin, sang et scores à la sigmoïdoscopie chacun ≥ 2	28	27%	69%	42%	0.02
Emploi passé de stéroïdes ou intestin, sang et sigmoïdoscopie chacun ≥ 2	49	33%	73%	40%	0.006

Exemple 3

L'analyse des données d'efficacité parmi des sous-groupes spécifiques de sujets atteints d'une maladie modérée démontre un avantage significatif du régime de 4.8 g/jour par comparaison à la dose inférieure parmi les mêmes populations. Les sous-
5 groupes de sujets sont classifiés selon l'âge, la race, l'emploi de stéroïdes et l'habitude de fumer.

Un total de 687 sujets sont randomisés dans les études I et II, dont 423 sujets analysables sont atteints d'une RCH modérément évolutive.

Parmi les sujets atteints d'une RCH modérément évolutive, un dosage de 4.8 g/jour de mésalamine (comprimé de 800 mg) est meilleur que le dosage de 2.4 g/jour (comprimé de 400 mg) pour réaliser une amélioration globale chez les sujets atteints d'une RCH modérément évolutive (72% vs. 58%, $p < 0.05$).
10

La figure 1 montre les résultats sur le plan des caractéristiques démographiques. Ce qui est remarquable dans la figure 1 est l'avantage renforcé d'une thérapie avec 4.8 g/jour de mésalamine par comparaison à une thérapie avec 2.4 g/jour pour les sujets de moins de 65 ans environ, les caucasiens et les non fumeurs.
15

La figure 2 montre les résultats sur le plan du passé médical. Elle démontre que les anciens utilisateurs de stéroïdes acquièrent des avantages thérapeutiques renforcés en utilisant une thérapie avec 4.8 g/jour de mésalamine par comparaison à une thérapie avec 2.4 g/jour. Les résultats montrent une uniformité d'après les analyses des sous-populations pré-spécifiées multiples de chaque étude indépendamment des analyses (c'est-à-dire, set to failure) effectuées. Afin d'évaluer davantage la fiabilité des résultats chez les sujets atteints d'une maladie modérée, des boîtes à moustache (c'est-à-dire, une estimation ponctuelle et un intervalle de confiance à 95% pour la différence entre le groupe recevant 2.4 g/jour et le groupe recevant 4.8 g/jour) pour divers sous-groupes définis en fonction des caractéristiques de base (par exemple, la gravité de la maladie, les paramètres démographiques) sont conçues.
20
25

Les résultats sont définis en fonction des caractéristiques suivantes :

- Age (<65 ans environ, ≥ 65 ans environ)
- 30 Race (caucasien, noir, autre)
- Habitude de fumer (jamais, auparavant, actuellement)
- Emplacement de la maladie (rectite, rectocolite gauche, pancolite)



Durée de la rectocolite hémorragique (< 1 an, > 1 an et \geq 5 ans, > 5 ans et \leq 10 ans, > 10 ans)

Emploi passé de médicaments

- 5 Emploi de stéroïdes (oui/non)
- Intolérant au sulfamide (oui/non)
- Emploi d'immunomodulateurs (oui/non)
- Emploi de sulfasalazine (oui/non)
- Emploi d'aminosalicylate exempt de sulfamide (oui/non)
- Emploi de thérapies rectales (oui/non)
- 10 Emploi de PPI/H2 (oui/non)
- Emploi de 5-ASA oral (oui/non)

Fréquence des éruptions (> 1 par mois, 1 tous les 6 mois, 1 tous les 6-12 mois, < 1 par an, nouvellement diagnostiqué)

- 15 Chacun de ces sous-groupes est pré-spécifié dans le plan de l'analyse statistique avant que l'étude cesse d'être à l'insu. Comme on peut le remarquer d'après les estimations ponctuelles et les intervalles de confiance pour les différences entre le groupe de 4.8 g/jour et le groupe de 2.4 g/jour, le groupe de 4.8 g/jour est essentiellement meilleur que le groupe de 2.4 g/jour, plusieurs différences (51 de 54 sous-groupes de mâles atteints d'une maladie modérée dans la population combinée) étant significativement favorables au groupe de 4.8 g/jour.
- 20

Les données démontrent que les sous-groupes suivants de sujets affichent un avantage avec un dosage de 4.8 g/jour de 5-ASA par comparaison au dosage traditionnel de 2.4 g/jour :

- 25 Sujets de moins de 65 ans environ ;
- Sujets caucasiens ;
- Sujets non fumeurs ;
- Utilisateurs actuels ou passés de stéroïdes.

- 30 La figure 3 montre les résultats sur le plan de l'activité pathologique de base. Les sujets atteints d'une RCH modérée affichent des avantages thérapeutiques élevés dans une thérapie avec 4.8 g/jour de mésalamine par comparaison à une thérapie avec 2.4 g/jour.

- 35 Les résultats parmi les sous-groupes de sujets spécifiques atteints d'une maladie modérée correspondent aux taux de réussite présumés utilisés pour concevoir les deux études. En concevant ces études, la taille de l'échantillon se fonde sur les hypothèses suivantes : le taux de réussite pour le groupe thérapeutique de 2.4 g/jour serait 40% et le taux de réussite pour le groupe thérapeutique de 4.8 g/jour serait 60%. Ainsi, la vraie différence présumée entre les groupes thérapeutiques est 20%.

Les différences observées de 25% approximativement chez les hommes sont compatibles avec la valeur présumée.

Le tableau 5 expose l'analyse de sous-groupes combinés montrant une amélioration globale à la semaine 6 de sujets atteints d'une RCH modérée. La dose de 4.8 g/jour (comprimé de 800 mg) de mésalamine est bien tolérée, ayant des effets secondaires comparables à ceux de la dose de 2.4 g/jour (comprimé de 400 mg).

Tableau 5. Analyse de sous-groupes combinés.

	2.4g/jour n=23	4.8g/jour n=200
Emploi passé de stéroïdes		
Oui	52%	79%
Non	62%	69%
Gravité de la maladie		
Rectite	71%	77%
Proctosigmoïdite	56%	71%
Rectocolite gauche	56%	71%
Pancolite	55%	71%
Sexe		
Mâle	50%	76%
Femelle	66%	69%

Exemple 4

On prescrit à un homme non fumeur pesant 70 kg diagnostiqué d'une rectocolite hémorragique modérée une composition pharmaceutique orale contenant 1.2 g d'olsalazine (poids moléculaire 302.24), un dimère de mésalamine, deux comprimés à prendre deux fois par jour pour un total de 4.8 g/jour du dimère 5-ASA (poids moléculaire 5-ASA = 153.14). Le sujet prend deux comprimés de la composition pharmaceutique le matin et deux comprimés le soir de façon à délivrer environ 4.8 g/jour de 5-ASA. Le score de l'évaluation globale du médecin (PGA) est amélioré par comparaison à la valeur de base et le saignement rectal est réduit.

Les poids moléculaires et les moles de 5-ASA délivrées par mole d'aminosalicylate sont utilisés pour déterminer la quantité de 5-ASA délivrée lorsque l'aminosalicylate à administrer est différent de la mésalamine. Un clivage complet des formes de promédicaments est envisagé. Par exemple pour l'aminosalicylate, l'olsalazine (OLSAL), l'équation suivante est utilisée pour déterminer le poids approximatif d'olsalazine nécessaire pour délivrer une quantité cible d'environ 4.8g d'acide 5-aminosalicylique :

$$(4.8g \text{ 5-ASA}) * (1 \text{ mole 5-ASA}/153.14g \text{ 5-ASA}) * (1 \text{ mole OLSAL}/2 \text{ mole 5-ASA}) * (302.24g \text{ OLSAL}/1 \text{ mole OLSAL}) = 4.7 \text{ g OLSAL} ; \text{ où } * \text{ signifie une multiplication.}$$

Au moyen du régime thérapeutique en deux fois par jour :

(4.7g OLSAL/2 fois par jour)= 2.4 g OLSAL à chaque fois par jour, pouvant être administrés en forme de deux comprimés contenant 1.2 g d'OLSAL le matin et le soir.



Les poids moléculaires et le nombre de moles de 5-ASA délivrées par mole d'aminosalicylate sont montrés dans le tableau 6 ci-dessous pour quelques aminosalicylates illustratifs.

Tableau 6. Poids moléculaires et moles de 5-ASA délivrées pour quelques aminosalicylates.

Aminosalicylate (comme acide libre)	Moles de 5-ASA par mole d'aminosalicylate	Poids moléculaire
Mésalamine	1	153.14
Balsalazide	1	357.32
Olsalazine	2	302.24
Sulfasalazine	1	398.40

5 **Exemple 5**

On prescrit à une femme pesant 60 kg diagnostiquée d'une rectocolite hémorragique modérée et traitée auparavant au moyen d'une thérapie aux stéroïdes une composition pharmaceutique comprenant environ quatre comprimés à libération retardée de 1.2 g de mésalamine, à prendre une fois par jour. Les quatre comprimés sont pris le matin de façon à délivrer 4.8 g/jour de 5-ASA. Le score de l'évaluation globale du médecin (PGA) est amélioré par comparaison à la valeur de base et le saignement rectal est réduit.

10 **Exemple 6**

On prescrit à un homme caucasien pesant 75 kg diagnostiqué d'une rectocolite hémorragique modérée une composition pharmaceutique orale comprenant deux comprimés à libération retardée de 1.2 g de balsalazide, à prendre trois fois par jour pour un total de 7.2 g/jour de balsalazide ; ce régime est calculé pour délivrer environ 3.1 g de 5-ASA. Le score d'évaluation globale du médecin (PGA) est amélioré par comparaison à la valeur de base et le saignement rectal est réduit.

20 **Exemple 7**

On prescrit à un homme de cinquante ans pesant 71 kg diagnostiqué d'une rectocolite hémorragique modérée une composition pharmaceutique comprenant une mousse de mésalamine rectale. La mousse est administrée trois fois par jour (matin, après-midi et soir) de façon à administrer 1g de mésalamine à chaque intervalle pour un total de 3 g de mésalamine par jour. Le score d'évaluation globale du médecin (PGA) est amélioré par comparaison à la valeur de base et le saignement rectal est réduit.

L'exemple 7 présente un mode de réalisation de la présente invention ayant recours à une administration non orale d'aminosalicylate. Des exemples appropriés non restrictifs d'une composition rectale sont décrits dans le brevet américain No. 5,082,651 de Healey et al. publié le 21 janvier 1992.

Le traitement avec l'aminosalicylate peut être appliqué pour délivrer des quantités de 5-ASA qui sont supérieures aux 2.4 g/jour de l'art antérieur, pouvant atteindre un dosage quotidien d'environ 4.8 g/jour (y compris cette dose). Cette marge inclut des dosages délivrés de 2.5 g/jour, 2.6 g/jour, 2.7 g/jour, 2.8 g/jour, 2.9 g/jour, 3.0 g/jour, 3.1 g/jour, 3.2 g/jour, 3.3 g/jour, 3.4 g/jour, 3.5 g/jour, 3.6 g/jour, 3.7 g/jour,

3.8 g/jour, 3.9 g/jour, 4.0 g/jour, 4.1 g/jour, 4.2 g/jour, 4.3 g/jour, 4.4 g/jour, 4.5 g/jour, 4.6 g/jour, 4.7 g/jour et 4.8 g/jour d'aminosalicylate (par exemple, 5-ASA), ainsi que des valeurs numériques intermédiaires. Dans certains modes de réalisation, l'aminosalicylate est 5-ASA. Dans certains modes de réalisation, le dosage délivré est 4.8 g/jour de 5-ASA

Bien que l'administration consiste à administrer trois doses quotidiennes, l'administration comprend éventuellement d'autres régimes, comme mais sans s'y limiter, l'administration une fois par jour, l'administration deux fois par jour, l'administration trois fois par jour et l'administration quatre fois par jour.

10 Conclusions

Parmi les sujets atteints d'une RCH modérée, une amélioration globale avec 4.8 g/jour de mésalamine orale à libération retardée (comprimé de 800 mg) est uniforme parmi de nombreux sous-groupes de sujets. L'avantage renforcé d'un dosage de 4.8 g/jour par comparaison à 2.4 g/jour est plus évident parmi les hommes que parmi les femmes et plus évident parmi les sujets traités auparavant avec des stéroïdes. Aucune caractéristique de base ou démographique ne prédit un échec du traitement. Un dosage de 4.8 g/jour de mésalamine orale à libération retardée (comprimé de 800 mg) et un dosage de 2.4 g/jour (comprimé de 400 mg) sont tous les deux bien tolérés et présentent des profils de sécurité semblables.

Bien que la présente invention et ses avantages soient décrits en détail, on devrait savoir que divers changements, substitutions et modifications peuvent être faits ici sans se départir de la portée de l'invention comme définie par les revendications annexées. En outre, la portée de la présente demande n'est pas limitée aux modes de réalisation particuliers de la composition de matières et des procédés décrits dans le mémoire descriptif. Les personnes de compétence courante dans le domaine constateront aisément à partir de l'exposé de la présente invention que des compositions de matières, des procédés ou des étapes, existant actuellement ou à développer plus tard et qui rempliront essentiellement la même fonction ou qui réaliseront essentiellement le même résultat que les modes de réalisation correspondants décrits ici, peuvent être utilisés conformément à la présente invention. D'où, les revendications annexées visent à couvrir de tels procédés, compositions de matières, procédés ou étapes.

35

40



REVENDICATIONS

ON REVENDIQUE CE QUI SUIT :

1. Un procédé de traitement d'une rectocolite hémorragique modérée chez un
5 sujet mammifère comprenant l'étape d'administration audit sujet mammifère
d'une quantité d'aminosalicylate qui délivre audit sujet plus qu'environ 2.4
g/jour d'acide 5-aminosalicylique, où ledit sujet mammifère est sélectionné
du groupe comprenant :
 - des sujets humains de moins de 65 ans,
 - des sujets humains caucasiens,
 - 10 des sujets humains non fumeurs ; et
 - des sujets mammifères utilisateurs passés ou actuels de stéroïdes.
2. Le procédé de la revendication 1, où le sujet mammifère est un humain.
3. Le procédé de la revendication 2, où l'étape d'administration d'un
15 aminosalicylate comprend l'administration orale d'une quantité
d'aminosalicylate qui délivre moins qu'environ 4.8 g/jour d'acide 5-
aminosalicylique audit sujet.
4. Le procédé de la revendication 3, où ledit aminosalicylate comprend la
mésalamine ou un sel de celle-ci.
5. Le procédé de la revendication 3, où l'étape d'administration orale comprend
20 une administration orale une fois par jour, deux fois par jour, trois fois par
jour ou quatre fois par jour.
6. Le procédé de la revendication 2, où ledit aminosalicylate comprend la
mésalamine ou un sel de celle-ci.
7. Le procédé de la revendication 6, où ledit aminosalicylate comprend la
25 mésalamine et où la mésalamine est administrée en une quantité d'environ
4.8 g/jour.
8. Le procédé de la revendication 2, où l'étape d'administration orale consiste à
administrer par voie orale un comprimé contenant environ 800 mg de
mésalamine ou d'un sel de celle-ci.
- 30 9. Le procédé de la revendication 8, où ledit comprimé est un comprimé à
libération retardée.
10. Le procédé de la revendication 2, où ledit aminosalicylate comprend un
composant sélectionné du groupe comprenant la mésalamine, des sels de
mésalamine, l'olsalazine, des sels d'olsalazine, le balsalazide, des sels de
35 balsalazide, la sulfasalazine, des sels de sulfasalazine, ou toute combinaison
de ceux-ci.



11. Le procédé de la revendication 2, où l'étape d'administration par voie orale comprend une administration par voie orale une fois par jour, deux fois par jour, trois fois par jour ou quatre fois par jour.
- 5 12. Le procédé de la revendication 2, où le sujet humain a moins de 65 ans environ.
13. Le procédé de la revendication 2, où le sujet humain est caucasien.
14. Le procédé de la revendication 2, où le sujet humain est un sujet humain non fumeur.
- 10 15. Le procédé de la revendication 2, où le sujet humain est un utilisateur passé ou actuel de stéroïdes.
16. Le procédé de la revendication 2, où l'étape d'administration est une administration rectale.
- 15 17. Le procédé de la revendication 16, où l'étape d'administration d'un aminosalicylate consiste à administrer un aminosalicylate en une quantité qui délivre environ 4.8 g/jour d'acide 5-aminosalicylique audit sujet.
18. Le procédé de la revendication 17, où ledit aminosalicylate comprend la mésalamine ou un sel de celle-ci.
19. Le procédé de la revendication 18, où l'étape d'administration comprend une administration une fois par jour, deux fois par jour, trois fois par jour ou
20 quatre fois par jour.
20. Le procédé de la revendication 16, où ledit aminosalicylate comprend la mésalamine ou un sel de celle-ci.
21. Le procédé de la revendication 16, où ledit aminosalicylate comprend la
25 mésalamine et où la mésalamine est administrée en une quantité d'environ 4.8 g/jour.
22. Le procédé de la revendication 16, où l'étape d'administration consiste à administrer une composition rectale contenant environ 800 milligrammes ou environ 1.2 g de mésalamine ou d'un sel de celle-ci.
23. Le procédé de la revendication 16, où la composition rectale est un lavement.
- 30 24. Le procédé de la revendication 16, où la composition rectale est une mousse.
25. Le procédé de la revendication 16, où ledit aminosalicylate comprend un composant sélectionné du groupe comprenant la mésalamine, des sels de
35 mésalamine, l'olsalazine, des sels d'olsalazine, le balsalazide, des sels de balsalazide, la sulfasalazine, des sels de sulfasalazine, ou toute combinaison de ceux-ci.
26. Le procédé de la revendication 16, où l'étape d'administration comprend une administration une fois par jour, deux fois par jour, trois fois par jour ou quatre fois par jour.



- 5
27. Le procédé de la revendication 16, où le sujet humain a moins de 65 ans environ.
 28. Le procédé de la revendication 16, où le sujet humain est caucasien.
 29. Le procédé de la revendication 16, où le sujet humain est un sujet humain non fumeur.
 30. Le procédé de la revendication 16, où le sujet humain est un utilisateur passé ou actuel de stéroïdes.

Nombre de lignes : 942

1/3

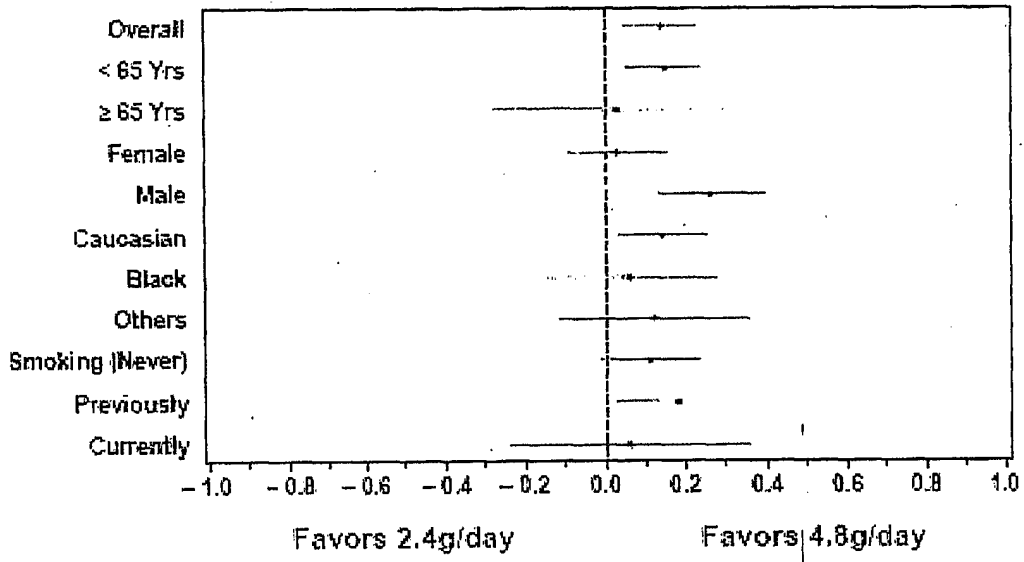


FIG. 1

2/3

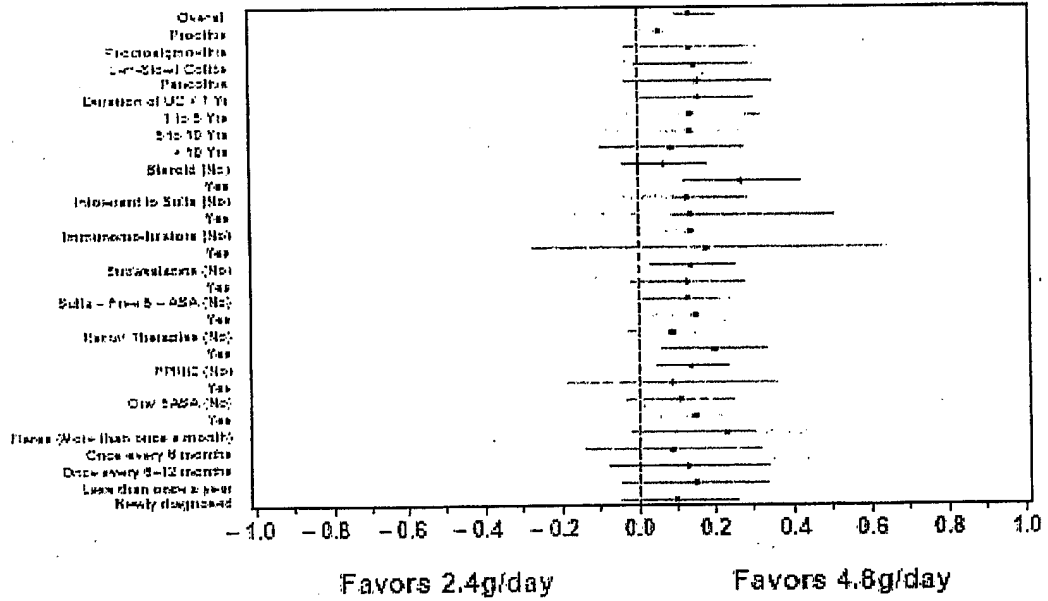


FIG. 2

3/3

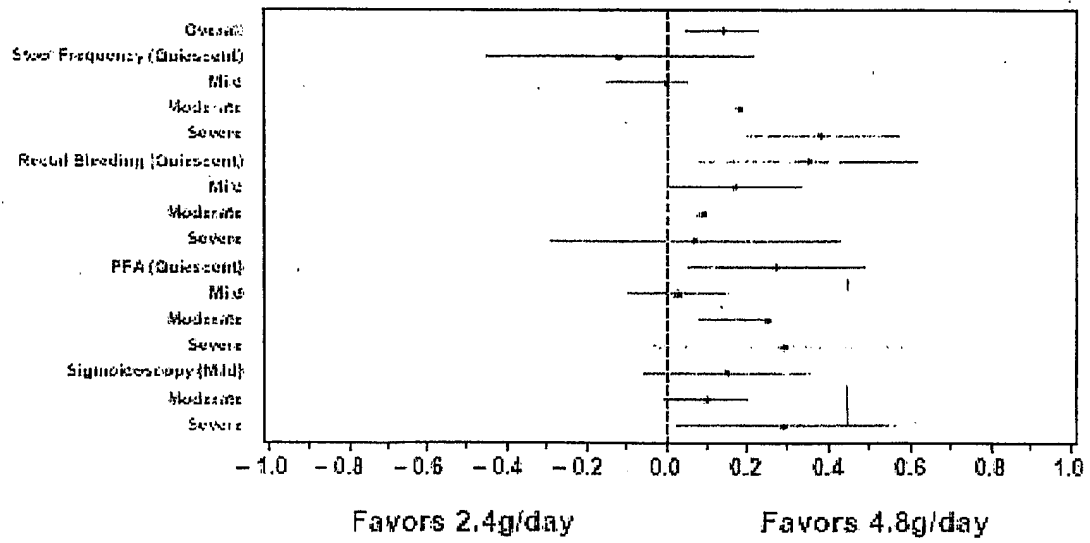


FIG. 3