

(12) BREVET D'INVENTION

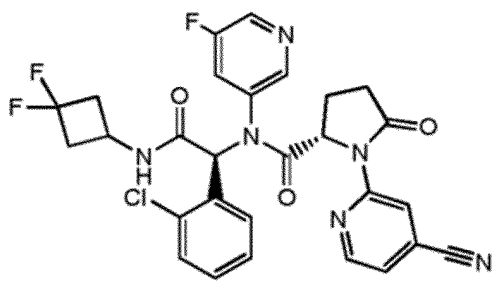
- (11) N° de publication : **MA 42999 B1**
- (43) Date de publication : **28.06.2024**
- (51) Cl. internationale : **A61K 31/136; A61K 31/4439;
A61K 31/444; A61K 31/704;
C07H 19/06; A61K 31/7068;
A61K 45/06; A61P 35/02;
A61K 31/7048**

-
- (21) N° Dépôt : **42999**
- (22) Date de Dépôt : **14.10.2016**
- (30) Données de Priorité : **15.10.2015 US 201562242267 P**
- (86) Données relatives à la demande internationale selon le PCT: **PCT/US2016/057036 14.10.2016**
- (71) Demandeur(s) : **Les Laboratoires Servier, 50 rue Carnot 92284 Suresnes Cedex (FR)**
- (72) Inventeur(s) : **AGRESTA, Samuel, V.**
- (74) Mandataire : **SABA & CO., TMP**
- (86) N° de dépôt auprès de l'organisme de validation :16856274.2

-
- (54) Titre : **POLYTHÉRAPIE CONTENANT IVOSIDENIB, CYTARABINE ET DAUNORUBICIN OU IDARUBICIN POUR LE TRAITEMENT DE LA LEUCÉMIE MYÉLOÏDE AIGUË**
- (57) Abrégé : L'invention concerne des méthodes et des compositions pour traiter des cancers chez des patients porteurs d'une mutation IDH1 à l'aide d'une combinaison d'un inhibiteur d'une enzyme IDH1 mutante et d'une thérapie d'induction et de consolidation d'une LAM.

REVENDEICATIONS

1. Un inhibiteur mutant de l'isocitrate déshydrogénase 1 (IDH1) destiné à être utilisé dans une méthode de traitement de la leucémie myéloïde aiguë (LMA), comprenant le fait d'administrer à un sujet une quantité thérapeutiquement efficace d'un inhibiteur de l'isocitrate déshydrogénase 1 (IDH1) et
- a) un schéma thérapeutique d'induction consistant en une combinaison de cytarabine et de daunorubicine ou en une combinaison de cytarabine et d'idarubicine ; et
- b) un schéma thérapeutique de consolidation composé de cytarabine ; l'inhibiteur mutant de l'IDH1 est le (S)-N-(S)-1-(2-chlorophényl)-2-(3,3-difluorocyclobutyl)amino)-2-oxoéthyl)-1-(4-cyanopyridine-2-yl)-N-(5-fluoropyridin-3-yl)-5-oxopyrrolidine-2-carboxamide (COMPOSÉ 2), ayant la formule suivante :



- ou un sel, solvate, tautomère, stéréoisomère, isotopologue ou polymorphe pharmaceutiquement acceptable de celui-ci et est administré à la fois avec la thérapie d'induction et de consolidation, et l'AML étant caractérisée par la présence d'un allèle mutant de l'IDH1.
2. L'inhibiteur de l'isocitrate déshydrogénase 1 (IDH1) destiné à être utilisé dans une méthode selon la revendication 1, dans lequel la dose de cytarabine utilisée comme thérapie d'induction est comprise entre environ 100 mg/m²/jour et environ 500 mg/m²/jour.

3. L'inhibiteur de l'isocitrate déshydrogénase 1 (IDH1) destiné à être utilisé dans une méthode selon la revendication 2, la dose de cytarabine étant comprise entre environ 150 mg/m²/jour et environ 300 mg/m²/jour,
la dose de cytarabine étant de préférence d'environ 200 mg/m²/jour.
4. L'inhibiteur de l'isocitrate déshydrogénase 1 (IDH1) destiné à être utilisé dans une méthode selon la revendication 1, la dose de cytarabine utilisée comme thérapie de consolidation étant comprise entre environ 1 g/m²/jour et environ 10 g/m²/jour,
la dose de cytarabine étant de préférence comprise entre environ 1 g/m²/jour et environ 5 g/m²/jour,
la dose de cytarabine étant, de manière encore préférée, de 1 g/m²/jour, ou de 1,5 g/m²/jour, ou de 2 g/m²/jour, ou de 3 g/m²/jour.
5. L'inhibiteur de l'isocitrate déshydrogénase 1 (IDH1) destiné à être utilisé dans une méthode selon la revendication 1, la daunorubicine étant administrée à une dose comprise entre environ 10 mg/m²/jour et environ 300 mg/m²/jour,
la daunorubicine étant de préférence administrée à une dose comprise entre environ 30 mg/m²/jour et environ 150 mg/m²/jour,
la daunorubicine étant, de manière encore préférée, administrée à la dose d'environ 60 mg/m²/jour.
6. L'inhibiteur de l'isocitrate déshydrogénase 1 (IDH1) destiné à être utilisé dans une méthode selon la revendication 1, l'idarubicine étant administrée à une dose comprise entre environ 1 mg/m²/jour et environ 25 mg/m²/jour,
l'idarubicine étant de préférence administrée à une dose comprise entre environ 3 mg/m²/jour et environ 15 mg/m²/jour,
l'idarubicine étant, de manière encore préférée, administrée à la dose d'environ 12 mg/m²/jour.

7. L'inhibiteur de l'IDH1 destiné à être utilisé dans une méthode selon la revendication 1, dans lequel le schéma thérapeutique d'induction consiste en une combinaison de cytarabine et de daunorubicine, la cytarabine étant administrée pendant 7 jours et la daunorubicine étant administrée pendant 3 jours.
8. L'inhibiteur de l'IDH1 destiné à être utilisé dans une méthode selon la revendication 1, le schéma thérapeutique d'induction consistant en une combinaison de cytarabine et d'idarubicine, la cytarabine étant administrée pendant 7 jours et l'idarubicine étant administrée pendant 3 jours.
9. L'inhibiteur de l'IDH1 destiné à être utilisé dans une méthode selon l'une quelconque des revendications 1 à 8, la dose du COMPOSÉ 2 étant d'environ 20 à 2000 mg/jour, ou
la dose du COMPOSÉ 2 étant d'environ 50 à 500 mg/jour, ou
la dose du COMPOSÉ 2 étant d'environ 50 mg/jour, ou
la dose du COMPOSÉ 2 étant d'environ 75 mg/jour, ou
la dose du COMPOSÉ 2 étant d'environ 100 mg/jour.
10. L'inhibiteur de l'IDH1 destiné à être utilisé dans une méthode selon l'une quelconque des revendications 1 à 8, la dose du COMPOSÉ 2 étant d'environ 500 mg/jour.
11. L'inhibiteur de l'IDH1 destiné à être utilisé dans une méthode selon l'une quelconque des revendications 1 à 10, l'AML étant sélectionnée parmi les AML nouvellement diagnostiquées, les AML non traitées, les AML résultant d'un syndrome myélodysplasique, les AML résultant d'un trouble hématologique antérieur et les AML survenant après une exposition à des lésions génotoxiques.