

(12) BREVET D'INVENTION

- (11) N° de publication : **MA 46269 B1**
- (51) Cl. internationale : **A61K 38/00; A61K 39/00;
C07K 16/28; A61P 17/00;
A61K 39/395**
- (43) Date de publication : **31.05.2024**
-
- (21) N° Dépôt : **46269**
- (22) Date de Dépôt : **21.09.2017**
- (30) Données de Priorité : **18.08.2017 EP 17306081**
- (86) Données relatives à la demande internationale selon le PCT: **PCT/US2017/052772 21.09.2017**
- (71) Demandeur(s) :
- **Regeneron Pharmaceuticals, Inc., 777 Old Saw Mill River Road Tarrytown, NY 10591 (US)**
 - **Sanofi Biotechnology, 82 Avenue Raspail 94250 Gentilly (FR)**
- (72) Inventeur(s) : **RADIN, Allen ; GRAHAM, Neil ; AKINLADE, Bolanle ; PIROZZI, Gianluca ; SUN, Xing ; HULTSCH, Thomas ; SHUMEL, Brad S. ; BANSAL, Ashish**
- (74) Mandataire: **Cabinet DIANI**
- (86) N° de dépôt auprès de l'organisme de validation : EP17777145.8

(54) Titre : **MÉTHODES DE TRAITEMENT D'UNE DERMATITE ATOPIQUE SÉVÈRE PAR ADMINISTRATION D'UN INHIBITEUR DES IL-4R**

(57) Abrégé : La présente invention propose des méthodes de traitement de la dermatite atopique (DA) modérée à sévère ou grave. Les méthodes de la présente invention consistent à administrer à un sujet qui en a besoin une ou plusieurs doses d'un inhibiteur du récepteur de l'interleukine 4 (IL-4R), tel qu'un anticorps anti-IL-4R. Dans certains cas, les méthodes de la présente invention sont utilisées pour traiter la DA sévère chez un patient dont la maladie n'est pas contrôlée par un traitement systémique (par exemple, la cyclosporine A) ou lorsqu'un tel traitement est déconseillé.

REVENDEICATIONS

1. Composition pharmaceutique comprenant un inhibiteur de récepteur de l'interleukine 4 (IL-4R) à utiliser dans un procédé de réduction du prurit ou de traitement de la dermatite atopique (DA) ou d'amélioration d'au moins un paramètre associé à la DA chez un patient souffrant de DA modérée à sévère qui est un candidat à une thérapie systémique, dans laquelle le patient a des antécédents de réponse inadéquate ou d'intolérance à un immunosuppresseur systémique et/ou dans laquelle une thérapie avec un immunosuppresseur systémique n'est pas souhaitable ; et dans laquelle le procédé comprend l'administration au patient d'une quantité thérapeutiquement efficace de ladite composition pharmaceutique comprenant l'inhibiteur IL-4R, dans laquelle l'inhibiteur IL-4R est un anticorps ou un fragment de liaison à l'antigène de celui-ci qui lie spécifiquement IL-4R, dans laquelle l'anticorps ou le fragment de liaison à l'antigène de celui-ci comprend trois régions déterminant la complémentarité de chaîne lourde (HCDR1, HCDR2, et HCDR3) et trois régions déterminant la complémentarité de chaîne légère (LCDR1, LCDR2, et LCDR3), dans laquelle la HCDR1 comprend la séquence d'acides aminés de SEQ ID NO : 3, la HCDR2 comprend la séquence d'acides aminés de SEQ ID NO : 4, la HCDR3 comprend la séquence d'acides aminés de SEQ ID NO : 5, la LCDR1 comprend la séquence d'acides aminés de SEQ ID NO : 6, la LCDR2 comprend la séquence d'acides aminés de SEQ ID NO : 7, et la LCDR3 comprend la séquence d'acides aminés de SEQ ID NO : 8.

2. Composition pharmaceutique à utiliser dans le procédé de la revendication 1, dans laquelle le patient, avant ou au moment de l'administration de l'inhibiteur IL-4R, est atteint ou présente un diagnostic d'une maladie ou d'un trouble sélectionné dans le groupe constitué par une allergie alimentaire, l'asthme, une allergie saisonnière, la rhinite allergique, l'allergie à la poussière de maison, et la conjonctivite allergique.

3. Composition pharmaceutique à utiliser dans le procédé de la revendication 1 ou 2, dans laquelle l'immunosuppresseur systémique est sélectionné dans le groupe constitué de la cyclosporine A (CSA), du méthotrexate, du mycophénolate mofétil, de l'azathioprine, des corticostéroïdes systémiques et de l'interféron-gamma, éventuellement dans laquelle l'immunosuppresseur systémique est la cyclosporine A (CSA).

4. Composition pharmaceutique à utiliser dans le procédé de l'une quelconque des revendications précédentes, dans laquelle l'immunosuppresseur systémique est la CSA, dans laquelle :

(a) le patient n'a pas d'exposition antérieure à la CSA, et la thérapie par CSA est déconseillée en raison d'une affection sélectionnée dans le groupe constitué des contre-indications médicales, de l'hypersensibilité à la CSA ou aux excipients, de l'utilisation d'un traitement médicamenteux concomitant interdit avec la CSA, d'une prédisposition accrue aux lésions rénales induites par la CSA, d'une prédisposition accrue aux lésions hépatiques induites par la CSA, et d'un risque accru d'infections graves ; ou

(b) le patient a été précédemment exposé à la CSA, et la thérapie par CSA est déconseillée en raison d'une affection sélectionnée dans le groupe constitué d'une intolérance, d'une toxicité inacceptable, d'une réponse inadéquate, de la nécessité d'administrer la CSA à une dose >

5 mg/kg/jour de poids corporel du patient, et de la nécessité d'administrer la CSA pendant une durée > 1 an.

5. Composition pharmaceutique à utiliser dans le procédé de l'une quelconque des revendications 1 à 3, dans laquelle le patient a été précédemment exposé à l'immunosuppresseur systémique et l'immunosuppresseur systémique ne doit pas être poursuivi ou repris en raison de :

(a) une intolérance précédente et/ou une toxicité inacceptable ; ou

(b) une réponse inadéquate définie comme une aggravation de la DA lors de la diminution progressive de l'immunosuppresseur après un maximum de 6 semaines de dose élevée (5 mg/kg/jour) jusqu'à la dose d'entretien (2 à 3 mg/kg/jour) ou une aggravation après un minimum de 3 mois à la dose d'entretien ; ou

(c) la nécessité d'utiliser l'immunosuppresseur à des doses ou pour une durée supérieures à celles spécifiées dans les informations de prescription pour l'immunosuppresseur systémique.

6. Composition pharmaceutique à utiliser dans le procédé de l'une des revendications précédentes, dans laquelle l'inhibiteur IL-4R est administré à une dose d'environ 50 à environ 600 mg, éventuellement dans laquelle l'inhibiteur IL-4R est administré à une dose d'environ 300 mg.

7. Composition pharmaceutique à utiliser dans le procédé de l'une quelconque des revendications précédentes, dans laquelle l'inhibiteur IL-4R est administré à une dose initiale suivie d'une ou de plusieurs doses secondaires, dans laquelle chaque dose secondaire est administrée de 1 à 4 semaines après la dose immédiatement précédente.

8. Composition pharmaceutique à utiliser dans le procédé de la revendication 7, dans laquelle :

(a) la dose initiale comprend environ 50 à environ 600 mg de l'inhibiteur IL-4R ;

(b) chaque dose secondaire comprend environ 25 à environ 400 mg de l'inhibiteur IL-4R ;

(c) la dose initiale comprend environ 600 mg de l'inhibiteur IL-4R, et chaque dose secondaire comprend environ 300 mg de l'inhibiteur IL-4R ; ou

(d) chaque dose secondaire est administrée une semaine après la dose immédiatement précédente ou chaque dose secondaire est administrée 2 semaines après la dose immédiatement précédente.

9. Composition pharmaceutique à utiliser dans le procédé de la revendication 1, dans laquelle l'inhibiteur IL-4R est administré à une dose initiale suivie d'une ou de plusieurs doses secondaires, dans laquelle la dose initiale comprend 600 mg de l'inhibiteur IL-4R et chaque dose secondaire comprend 300 mg de l'inhibiteur IL-4R, dans laquelle chaque dose secondaire est administrée deux semaines après la dose immédiatement précédente.

10. Composition pharmaceutique à utiliser dans le procédé de l'une quelconque des revendications précédentes, dans laquelle l'inhibiteur IL-4R est administré par voie sous-cutanée.

11. Composition pharmaceutique à utiliser dans le procédé de l'une quelconque des revendications précédentes, dans laquelle l'administration de l'inhibiteur IL-4R entraîne l'amélioration d'un paramètre associé à la DA sélectionné dans le groupe constitué de :

(a) une diminution d'au moins 75 % du score de l'indice d'étendue et de gravité de l'eczéma (EASI) par rapport à la valeur initiale ;

(b) une diminution d'au moins 45 % du score de l'échelle d'évaluation numérique du prurit (NRS) par rapport à la valeur initiale ;

(c) une diminution d'au moins 50 % du score de dermatite atopique (SCORAD) par rapport à la valeur initiale ;

(d) une diminution ≥ 2 points du score de l'évaluation globale par l'investigateur (IGA) par rapport à la valeur initiale ; et

(e) une diminution ≥ 3 points du score NRS par rapport à la valeur initiale.

12. Composition pharmaceutique à utiliser dans le procédé de l'une quelconque des revendications précédentes, dans laquelle :

(a) l'administration de l'inhibiteur IL-4R entraîne une amélioration d'au moins un résultat relatif au patient sélectionné dans le groupe constitué du score global des signes individuels (GISS), de la mesure de l'eczéma par le patient (POEM), de l'échelle d'anxiété et de dépression en milieu hospitalier évaluée par le patient (HADS), et de l'indice de qualité de vie en dermatologie (DLQI) rapporté par le patient ;

(b) l'administration de l'inhibiteur IL-4R entraîne une diminution du nombre d'aggravations ou d'exacerbations chez le patient.

13. Composition pharmaceutique à utiliser dans le procédé de l'une quelconque des revendications précédentes, dans laquelle l'inhibiteur IL-4R est administré en association avec un deuxième agent thérapeutique ou une deuxième thérapie, dans laquelle le deuxième agent thérapeutique ou la deuxième thérapie est sélectionné dans le groupe constitué de corticostéroïdes topiques, d'inhibiteurs de calcineurine, et d'émollients.

14. Composition pharmaceutique à utiliser dans le procédé de la revendication 13, dans laquelle :

(a) le corticostéroïde topique (TCS) est sélectionné dans le groupe constitué de TCS de faible puissance, de TCS de puissance moyenne, et de TCS de forte puissance ;

(b) la quantité de TCS administrée au patient est progressivement réduite après l'administration de la première dose de l'inhibiteur IL-4R ;

(c) la quantité de TCS administrée au patient est réduite d'au moins environ 20 % dans les 4 semaines après l'administration de la première dose de l'inhibiteur IL-4R ; et/ou

(d) la quantité de TCS administrée au patient est réduite d'au moins environ 50 % dans les 4 semaines après l'administration de la première dose de l'inhibiteur IL-4R.

15. Composition pharmaceutique à utiliser dans le procédé de l'une quelconque des revendications 1 à 14, dans laquelle :

(a) l'anticorps ou fragment de liaison à l'antigène de celui-ci comprend une région variable de chaîne lourde (HCVR) comprenant la séquence d'acides aminés de SEQ ID NO : 1 et une région variable de chaîne légère (LCVR) comprenant la séquence d'acides aminés de SEQ ID NO : 2 ; ou

(b) l'anticorps ou fragment de liaison à l'antigène de celui-ci comprend une chaîne lourde comprenant la séquence d'acides aminés de SEQ ID NO : 9 et une chaîne légère comprenant la séquence d'acides aminés de SEQ ID NO : 10.

16. Composition pharmaceutique à utiliser dans le procédé de l'une quelconque des revendications 1 à 15, dans laquelle l'inhibiteur IL-4R est le dupilumab.

17. Composition pharmaceutique à utiliser dans le procédé de l'une quelconque des revendications 1 à 16, dans laquelle :

(a) l'inhibiteur IL-4R est contenu dans une seringue ; ou

(b) l'inhibiteur IL-4R est contenu dans un flacon ; ou

(c) l'inhibiteur IL-4R est contenu dans un auto-injecteur pour une administration par voie sous-cutanée ; ou

(d) l'inhibiteur IL-4R est contenu dans un stylo d'administration pour une administration par voie sous-cutanée, éventuellement dans lequel le stylo d'administration est pré-rempli.