

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 32355 B1

(51) Cl. internationale :
**A61K 31/343; A61K 45/06;
A61P 43/00; A61P 9/06**

(43) Date de publication :
01.06.2011

(21) N° Dépôt :
33318

(22) Date de Dépôt :
03.11.2010

(30) Données de Priorité :
17.04.2008 FR 08/02128 ; 18.04.2008 US 61/045,999

(86) Données relatives à l'entrée en phase nationale selon le PCT :
PCT/FR2009/000450 16.04.2009

(71) Demandeur(s) :
SANOFI-AVENTIS, 174- AVENUE DE FRANCE 75013 PARIS (FR)

(72) Inventeur(s) :
RADZIK, Davide ; VAN EICKELS, Martin

(74) Mandataire :
ABU-GHAZALEH INTELLECTUAL PROPERTY (TMP AGENTS)

(54) Titre : **ASSOCIATION DE LA DRONEDARONE AVEC AU MOINS UN DIURETIQUE, SON APPLICATION EN THERAPEUTIQUE**

(57) Abrégé : Association de dronedarone ou un de ses sels pharmaceutiquement acceptables avec au moins un diurétique, son application en thérapeutique.

RESUME

Association de dronedarone ou un de ses sels pharmaceutiquement acceptables avec au moins un diurétique, son application en thérapeutique.

01 JUIN 2011

ASSOCIATION DE LA DRONEDARONE AVEC AU MOINS UN DIURETIQUE, SON
APPLICATION EN THERAPEUTIQUE.

La présente invention a pour objet une association de dronedarone ou un de
5 ses sels pharmaceutiquement acceptables avec au moins un diurétique, son
application en thérapeutique.

Le 2-n-butyl-3-[4-(3-di-n-butylaminopropoxy)benzoyl]-5-méthylsulfonamido-
benzofuranne ou dronedarone et ses sels pharmaceutiquement acceptables sont
10 décrits dans le brevet européen EP 0 471 609 B1.

La dronedarone bloque les canaux potassiques, sodiques et calciques et
possède également des propriétés anti-adrénergiques.

La dronedarone est un agent antiarythmique efficace dans le maintien du
rythme sinusal chez des patients présentant une fibrillation auriculaire ou un flutter
15 auriculaire.

La demanderesse a de façon surprenante trouvé que la dronedarone réduit
significativement les hospitalisations cardiovasculaires et la mortalité chez des patients
ayant des antécédents de fibrillation auriculaire ou de flutter auriculaire grâce à sa
capacité à moduler la kaliémie.

20 En effet, des demandes de brevet WO98/40067 et WO97/34597, on connaît
l'utilisation de dérivés benzofurannes pour réduire la mortalité post-infarctus chez des
patients présentant une fonction ventriculaire gauche réduite après infarctus du
myocarde, sans trouble du rythme nécessitant un traitement antiarythmique.

Mais ces demandes ne divulguent ni ne suggèrent l'utilisation de la
25 dronedarone pour réduire les hospitalisations cardiovasculaires et/ou la mortalité chez
des patients ayant des antécédents de fibrillation auriculaire ou de flutter auriculaire
notamment grâce à sa capacité à moduler le taux de potassium dans le sang.

Le potassium est le principal ion intracellulaire et joue un rôle primordial en
30 physiologie.

En effet, cet ion est le principal ion intracellulaire osmotiquement actif et joue un
rôle important dans la régulation du volume intracellulaire.

Une concentration potassique constante et stable est essentielle pour le
fonctionnement des systèmes enzymatiques ainsi que pour la bonne croissance et
35 division cellulaire.

2

Le potassium contribue à l'établissement du potentiel de repos de la membrane cellulaire par conséquent les changements de concentration potassique, en particulier dans le compartiment extracellulaire, ont des effets sur l'excitabilité cellulaire au niveau du système nerveux, musculaire et cardiaque.

- 5 La diminution de la concentration de potassium est connue pour augmenter l'hyperexcitabilité cardiaque au niveau ventriculaire pouvant conduire à des troubles du rythme graves, potentiellement mortels.

Le rôle délétère de la diminution de la concentration de potassium a été documenté dans des situations cliniques disparates.

- 10 Par exemple chez les patients atteints d'insuffisance cardiaque la diminution de la concentration de potassium peut entraîner des troubles du rythme mortels, des agents diurétiques dotés d'un effet « épargneur de potassium » ont démontré un effet bénéfique dans cette population.

- 15 La diminution rapide des concentrations de potassium faisant suite à l'arrêt brutal d'une activité physique intense pourrait aussi être responsable de certaines morts subites.

Une possible contribution de la diminution des concentrations de potassium a été évoquée dans la mort subite de patients traités par antipsychotiques ainsi que dans les syndromes de sevrage alcoolique aigu.

- 20 Les habitudes alimentaires avec diminution d'apport potassique peuvent conduire à la mort subite chez des sujets prédisposés même sans pathologie cardiaque structurale.

- 25 Le risque d'hyperexcitabilité cardiaque fatale est particulièrement important chez les patients qui reçoivent un traitement anti-arythmique qui allonge la durée de la repolarisation cellulaire tel que le sotalol (Sotalex®). Ces agents peuvent en effet induire une torsade de pointe, tachycardie ventriculaire sévère et potentiellement mortelle. Les torsades de pointes sont facilitées par la diminution de la concentration de potassium.

- 30 Enfin, il a été montré que la diminution de la concentration de potassium induit des fibrillations auriculaires (Manoach M., J. Mol. Cell. Cardiol., 1998, 30(6) :A4[8]).

- 35 Une autre situation clinique où le risque de troubles du rythme cardiaque potentiellement mortels est important est représenté par les patients traités par diurétiques, ces médicaments largement prescrits dans des nombreuses indications la plus fréquente étant l'hypertension artérielle mais aussi l'insuffisance cardiaque,

l'insuffisance rénale, le syndrome néphrotique, la cirrhose et le glaucome, exposent au risque de diminution de la concentration de potassium, sauf pour les diurétiques « épargneurs de potassium ».

La diminution de la concentration de potassium consécutive au traitement
5 diurétique peut se compliquer de mort subite en particulier chez les patients qui présentent une altération de la fonction contractile du cœur ou dysfonction ventriculaire gauche ou après un infarctus du myocarde.

Les diurétiques sont largement prescrits pour leur efficacité dans le traitement
10 d'une diversité de conditions telles que une hypertension artérielle, une insuffisance cardiaque congestive, une insuffisance rénale, un syndrome néphrotique, une cirrhose, un glaucome.

L'une des conséquences majeures d'un traitement à base de diurétiques, excepté les diurétiques épargneurs de potassium, est l'augmentation de l'excrétion du potassium pouvant conduire à l'hypokaliémie.

15 Or, l'hypokaliémie est connue pour augmenter l'excitabilité cardiaque conduisant, chez certains patients, à des arythmies ventriculaires et des morts subites (Cooper et al., Circulation, 1999, 100, pages 1311-1315).

Aucune association entre un agent antiarythmique et un diurétique, à ce jour, en
20 thérapeutique, n'a montré d'effets quant à la régulation du taux de potassium dans le sang et notamment son impact chez des patients ayant des antécédents de fibrillation auriculaire ou de flutter auriculaire.

La présente invention a donc également pour objet l'utilisation d'une association
25 de dronedarone et de ses sels pharmaceutiquement acceptables avec au moins un diurétique notamment un diurétique non-épargneur de potassium pour la préparation d'un médicament destiné à réguler le taux de potassium dans le sang, en particulier destiné à la prévention de l'hypokaliémie.

30 La présente invention a également pour objet l'utilisation d'une association de dronedarone et de ses sels pharmaceutiquement acceptables avec au moins un diurétique notamment un diurétique non-épargneur de potassium pour la préparation d'un médicament destiné à la prévention des hospitalisations cardiovasculaires et/ou de la mortalité notamment la mortalité cardiovasculaire et plus particulièrement la mort
35 subite chez des patients ayant des antécédents de fibrillation auriculaire ou de flutter

auriculaire notamment par la régulation du taux de potassium dans le sang et plus particulièrement par prévention de l'hypokaliémie.

La présente invention a donc aussi pour objet une association de dronedarone
5 ou d'un de ses sels pharmaceutiquement acceptables avec au moins un diurétique à l'exclusion du furosemide, de l'hydrochlorothiazide, de la metolazone, de l'amiloride et de la spironolactone et notamment un diurétique non-épargneur de potassium à l'exclusion du furosemide, de l'hydrochlorothiazide et de la metolazone.

10 Ledit diurétique est administré à des doses thérapeutiquement actives choisies entre 1 mg/jour et 2 g/jour.

Ladite association peut être simultanée, séparée ou séquentielle.

15 Parmi les sels pharmaceutiquement acceptables de la dronedarone, on peut citer le chlorhydrate.

Par diurétique non-épargneur de potassium, on entend un diurétique augmentant l'excrétion du potassium.

20

Par hospitalisation cardiovasculaire, on entend une hospitalisation ayant pour cause au moins une des pathologies suivantes (Hohnloser et al., Journal of cardiovascular electrophysiology, janv 2008, vol. 19, n°1, pages 69-73) :

- 25 - relative à l'athérosclérose,
- infarctus du myocarde ou angine de poitrine instable,
- angine de poitrine stable ou douleur thoracique atypique,
- syncope,
- accident ischémique transitoire ou accident vasculaire cérébral (excepté hémorragie intracrânienne),
- 30 - fibrillation auriculaire et autres troubles du rythme supraventriculaire,
- arrêt cardiaque non fatal,
- arythmie ventriculaire,
- chirurgie cardiovasculaire excepté transplantation cardiaque,
- transplantation cardiaque,

- implantation d'un stimulateur cardiaque (« pacemaker »), d'un défibrillateur implantable (« ICD ») ou d'un autre dispositif cardiaque,
- intervention percutanée coronarienne, cérébrovasculaire ou périphérique,
- variations de la pression artérielle (hypotension, hypertension, excepté syncope),
- infection cardiovasculaire,
- saignement/hémorragie majeure (nécessitant deux ou plus culots globulaires ou toute hémorragie intracrânienne),
- embolie pulmonaire ou thrombose veineuse profonde,
- aggravation d'une insuffisance cardiaque congestive incluant l'œdème pulmonaire aigu ou une dyspnée d'origine cardiaque.

L'appellation « mortalité » recouvre la mortalité due à toute cause qu'elle soit cardiovasculaire ou non- cardiovasculaire ou inconnue.

15

L'appellation « mortalité cardiovasculaire » recouvre, dans le cadre de l'invention, la mortalité due à toutes causes cardiovasculaires (tout décès excepté ceux dus à une cause non cardiovasculaire) notamment la mort d'origine arythmique appelée aussi mort arythmique, et de manière plus particulière, la mort subite d'origine cardiovasculaire, appelée aussi mort subite.

20

L'appellation « mort subite » fait référence en général au décès se produisant dans l'heure ou moins d'une heure après l'apparition de nouveaux symptômes ou le décès inattendu sans témoins.

25

On précisera également que l'expression « ayant des antécédents de fibrillation auriculaire ou de flutter auriculaire », « ayant une fibrillation auriculaire ou de flutter auriculaire paroxysmale ou persistente », « ayant une histoire/des antécédents de fibrillation auriculaire ou en cours de flutter auriculaire ou une fibrillation auriculaire ou de flutter auriculaire » a pour signification un patient, qui a présenté dans le passé un ou plusieurs épisodes de fibrillation ou flutter auriculaire et/ou qui est en fibrillation auriculaire ou flutter auriculaire au moment de l'utilisation de la dronedarone ou d'un de ses sels pharmaceutiquement acceptables.

30

Plus particulièrement, un patient, qui a présenté dans le passé un ou plusieurs épisodes de fibrillation ou flutter auriculaire, peut avoir présenté ces épisodes au moins trois mois ou plus avant répartition au hasard, par exemple entre trois et six mois.

- 5 Parmi les patients ayant des antécédents de fibrillation auriculaire ou de flutter auriculaire, on peut également citer des patients présentant, en outre, au moins un des facteurs de risque suivants :
- âge égal ou supérieur à 70 ans, plus particulièrement égal ou supérieur à 75 ans,
- 10
- hypertension,
 - diabète,
 - antécédent d'accident vasculaire cérébral ou d'embolie systémique,
 - diamètre auriculaire gauche supérieur ou égal à 50 mm mesuré par échocardiographie,
- 15
- fraction d'éjection ventriculaire gauche inférieure à 40 % mesurée par échographie bidimensionnelle.

Parmi les patients ayant des antécédents de fibrillation auriculaire ou de flutter auriculaire, on peut également citer des patients présentant, en outre, des facteurs de

20 risque additionnels, à savoir au moins une des pathologies suivantes :

- hypertension,
 - cardiopathie structurale sous-jacente,
 - tachycardie,
 - maladie coronarienne,
- 25
- cardiopathie valvulaire non rhumatismale,
 - cardiomyopathie dilatée d'origine ischémique,
 - ablation de fibrillation ou flutter auriculaire par exemple par cathéter ou ablation endomyocardique,
 - tachycardie supra-ventriculaire autre que fibrillation ou flutter auriculaire,
- 30
- antécédents de chirurgie cardiaque valvulaire,
 - cardiomyopathie dilatée non ischémique
 - cardiomyopathie hypertrophique,
 - cardiopathie valvulaire rhumatismale,
 - tachycardia ventriculaire soutenue,
- 35
- cardiopathie congénitale,

- ablation par exemple par cathéter pour tachycardie autre que pour fibrillation ou flutter auriculaire,
- fibrillation ventriculaire,

et/ou au moins un dispositif cardiaque choisi parmi :

- 5
- un stimulateur cardiaque,
 - un défibrillateur implantable (« ICD »).

Par « réguler le taux de potassium dans le sang », on entend la prévention de la diminution ou une éventuelle augmentation dudit taux.

10

Les classes principales de diurétiques non-épargneurs de potassium sont:

- les thiazidiques,
- les diurétiques de l'anse,
- les diurétiques proximaux (osmotiques, inhibiteurs de l'anhydrase carbonique).

15

Pour leur utilisation en thérapeutique, la dronedarone et ses sels pharmaceutiquement acceptables sont généralement introduits dans des compositions pharmaceutiques.

20

Ces compositions pharmaceutiques contiennent une dose efficace de la dronedarone ou d'un de ses sels pharmaceutiquement acceptables, ainsi qu'au moins un excipient pharmaceutiquement acceptable.

Lesdits excipients sont choisis selon la forme pharmaceutique et le mode d'administration souhaité, parmi les excipients habituels qui sont connus de l'Homme

25

du métier.

Dans lesdites compositions pharmaceutiques pour l'administration orale, sublinguale, sous-cutanée, intramusculaire, intra-veineuse, topique, locale, intratrachéale, intranasale, transdermique ou rectale, la dronedarone, ou son sel, peut être administrée sous forme unitaire d'administration, en mélange avec des excipients

30

pharmaceutiques classiques, aux animaux et aux êtres humains dans les cas mentionnés ci-dessus.

Les formes unitaires d'administration appropriées comprennent les formes par voie orale telles que les comprimés, les gélules molles ou dures, les poudres, les granules et les solutions ou suspensions orales, les formes d'administration

35

sublinguale, buccale, intratrachéale, intraoculaire, intranasale, par inhalation, les

formes d'administration topique, transdermique, sous-cutanée, intramusculaire ou intraveineuse, les formes d'administration rectale et les implants. Pour l'application topique, on peut utiliser la dronedarone et ses sels pharmaceutiquement acceptables dans des crèmes, gels, pommades ou lotions.

5

A titre d'exemple, une forme unitaire d'administration de la dronedarone ou d'un de ses sels pharmaceutiquement acceptables sous forme de comprimé peut correspondre à un des exemples suivants :

Ingrédients	mg	%
Chlorhydrate de dronedarone (correspondant à 400 mg de base)	426	65,5
Méthylhydroxypropylcellulose	21,1	3,25
Lactose monohydraté	46,55	7,2
Amidon de maïs	45,5	7
Polyvinylpyrrolidone	65	10
Poloxamère 407	40	6,15
Silice colloïdale anhydre	2,6	0,4
Stéarate de magnésium	3,25	0,5
	650	100

10

Ingrédients	mg	%
Chlorhydrate de dronedarone (correspondant à 400 mg de base)	426	65,5
Cellulose microcristalline	65	10
Silice colloïdale anhydre	2,6	0,4
Lactose anhydre	42,65	6,6
Polyvinylpyrrolidone	13	2
Poloxamère 407	40	6,15
Macrogol 6000	57,5	8,85
Stéarate de magnésium	3,25	0,5
	650	100

15

Ingrédients	mg
Chlorhydrate de dronedarone (correspondant à 400 mg de base)	426
Cellulose microcristalline	26
Amidon de maïs	45,5
Polyvinylpyrrolidone	65
Poloxamère 407	40

Silice colloïdale anhydre	3,25
Stéarate de magnésium	3,25
Lactose monohydraté	41,65
	650

Ingrédients	mg
Chlorhydrate de dronedarone (correspondant à 400 mg de base)	213
Cellulose microcristalline	13
Amidon de maïs	22,75
Polyvinylpyrrolidone	32,5
Poloxamère 407	20
Silice colloïdale anhydre	1,3
Stéarate de magnésium	1,625
Lactose monohydraté	20,825
	650

Par voie orale, la dose de dronedarone administrée par jour peut atteindre 800 mg, en une ou plusieurs prises.

5

Plus particulièrement, la dose de dronedarone administrée peut être prise avec de la nourriture.

Plus particulièrement, la dose de dronedarone administrée par jour, oralement, peut atteindre 800 mg, prise en deux fois avec un repas.

10

Plus particulièrement, la dose de dronedarone administrée par jour, oralement, peut être prise à une fréquence de deux fois par jour avec un repas par exemple avec le petit déjeuner et le dîner.

15

Plus particulièrement, les deux prises peuvent comprendre la même quantité.

Il peut y avoir des cas particuliers où des dosages plus élevés ou plus faibles sont appropriés ; de tels dosages ne sortent pas du cadre de l'invention. Selon la pratique habituelle, le dosage approprié à chaque patient est déterminé par le médecin selon le mode d'administration, le poids, la pathologie, la surface corporelle, le débit cardiaque et la réponse dudit patient.

20

La présente invention, selon un autre de ses aspects, concerne également une méthode de traitement des pathologies ci-dessus indiquées qui comprend

25

l'administration, à un patient, d'une dose efficace de dronedarone, ou un de ses sels pharmaceutiquement acceptables.

5 La présente invention est illustrée par les données ci-après avec référence aux dessins annexés dans lesquels :

La figure 1 représente une courbe de Kaplan Meier avec le taux cumulé d'hospitalisation ou de mort toute cause sur une période de 24 mois ;

10 La figure 2 représente une courbe de Kaplan Meier avec le taux cumulé d'hospitalisation ou de mort cardiovasculaire sur une période de 30 mois ;

La figure 3 représente une courbe de Kaplan Meier avec le taux cumulé d'hospitalisation ou de mort subite sur une période de 30 mois ;

15 La figure 4 représente une courbe de Kaplan Meier avec le taux cumulé d'hospitalisation sur une période de 30 mois ;

La figure 5 représente une courbe de Kaplan Meier avec le taux cumulé de mort toute cause sur une période de 30 mois ;

La figure 6 représente une courbe de Kaplan Meier avec le taux cumulé de mort cardiovasculaire sur une période de 30 mois ;

20 La figure 7 représente une courbe de Kaplan Meier avec le taux cumulé de mort subite sur une période de 30 mois ;

La figure 8 représente les variations moyennes de potassium entre la première et la dernière administration sur une période de 30 mois.

25 L'efficacité, par rapport à un placebo, de la dronedarone et de ses sels pharmaceutiquement acceptables pour la prévention des hospitalisations cardiovasculaires ou de la mortalité a été mise en évidence par l'intermédiaire du chlorhydrate de la dronedarone lors d'une étude clinique prospective, multinationale, multi-centrique et en double aveugle avec répartition au hasard dans deux groupes de
30 traitement (groupe traité au chlorhydrate de dronedarone et groupe traité avec un placebo) de patients ayant des antécédents de fibrillation auriculaire ou de flutter auriculaire.

35 I. Sélection des patients

Les patients devaient avoir un antécédent de fibrillation ou flutter auriculaire et/ou pouvaient être en rythme sinusal normal ou en fibrillation ou flutter auriculaire à l'inclusion.

5

Le recrutement des patients a été réalisé en tenant compte des critères d'inclusion suivants :

Critères d'inclusion :

10

1) Un des facteurs de risques suivants devait être présent :

- âge égal ou supérieur à 70 ans, voire supérieur à 75 ans, associé ou non avec au moins un des facteurs de risque ci-dessous :

15

o hypertension (prenant des antihypertenseurs d'au moins deux classes différentes),

o diabète,

o antécédent d'accident vasculaire cérébral (accident ischémique transitoire ou accident vasculaire cérébral constitué) ou d'embolie systémique,

20

o diamètre auriculaire gauche supérieur ou égal à 50 mm mesuré par échocardiographie,

o fraction d'éjection ventriculaire gauche inférieure à 40 % mesurée par échographie bidimensionnelle,

25

2) disponibilité d'un électrocardiogramme effectué lors des derniers 6 mois pour documenter la présence ou l'antécédent de fibrillation ou flutter auriculaire.

3) disponibilité d'un électrocardiogramme effectué lors des derniers 6 mois pour documenter la présence ou pas de rythme sinusal normal.

30

II. Durée et traitement

Le traitement a été instauré à partir de comprimés contenant soit le placebo soit
35 une quantité de chlorhydrate de dronedarone correspondant à 400 mg de dronedarone

à raison d'un comprimé le matin pendant ou peu après le petit déjeuner et un comprimé le soir durant ou peu après le dîner.

La durée du traitement prévue était variable selon le moment d'inclusion de chaque patient dans l'étude et pouvait aller de 12 mois minimum pour le dernier patient inclus jusqu'à un maximum correspondant à toute la durée de l'étude (12 mois + durée d'inclusion) soit environ 30 mois pour les premiers patients inclus.

III. Résultats

10 Les résultats obtenus lors de cet essai ont été analysés par la méthode de Kaplan Meyer pour les figures et le risque relatif (RR) a été estimé en utilisant le modèle de Cox de régression à effet proportionnel.

Le risque relatif (RR) est le rapport des taux de la survenue d'une hospitalisation ou d'une mort chez les patients sous dronedarone par rapport aux patients sous placebo.

Le pourcentage de réduction x d'un évènement donné (hospitalisation, mort, mort cardiovasculaire...) est calculé de la manière suivante :

$$x = 1 - \text{risque relatif.}$$

20

III. 1. Résultats relatifs aux hospitalisations cardiovasculaires et à la mortalité (critère de jugement principal)

Chez les 4628 patients inclus dans l'étude, 2301 faisaient partie du groupe traité au chlorhydrate de dronedarone.

On a enregistré 917 évènements dans le groupe placebo contre 734 dans le groupe traité au chlorhydrate de dronedarone.

Le risque relatif calculé est de 0,758 avec un $p = 2.10^{-8}$, soit une réduction des hospitalisations cardiovasculaires et morts de 24,2% sous chlorhydrate de dronedarone le résultat étant hautement significatif.

La figure 1, qui reproduit les résultats obtenus, montre une nette séparation des deux courbes cumulatives très tôt après le début du traitement cette séparation persistant dans le temps pendant toute la durée de l'étude.

35

III. 2. Résultats relatifs aux hospitalisations cardiovasculaires et à la mortalité cardiovasculaire

Chez les 4628 patients inclus dans l'étude, 2301 faisaient partie du groupe traité au chlorhydrate de dronedarone.

On a enregistré 892 événements dans le groupe placebo contre 701 dans le groupe traité au chlorhydrate de dronedarone.

Le risque relatif calculé est de 0,745 avec un $p = 45.10^{-10}$, soit une réduction des hospitalisations cardiovasculaires et morts cardiovasculaires de 25,5 % sous chlorhydrate de dronedarone le résultat étant hautement significatif.

La figure 2, qui reproduit les résultats obtenus, montre une nette séparation des deux courbes cumulatives très tôt après le début du traitement cette séparation persistant dans le temps pendant toute la durée de l'étude.

III. 3. Résultats relatifs aux hospitalisations cardiovasculaires et à la mort subite

Chez les 4628 patients inclus dans l'étude, 2301 faisaient partie du groupe traité au chlorhydrate de dronedarone.

On a enregistré 873 événements dans le groupe placebo contre 684 dans le groupe traité au chlorhydrate de dronedarone.

Le risque relatif calculé est de 0,743 avec un $p = 48.10^{-10}$, soit une réduction des hospitalisations cardiovasculaires et morts subites de 25,5 % sous chlorhydrate de dronedarone le résultat étant hautement significatif.

La figure 3, qui reproduit les résultats obtenus, montre une nette séparation des deux courbes cumulatives très tôt après le début du traitement cette séparation persistant dans le temps pendant toute la durée de l'étude.

III. 4. Résultats relatifs aux hospitalisations cardiovasculaires

Chez les 4628 patients inclus dans l'étude, 2301 faisaient partie du groupe traité au chlorhydrate de dronedarone.

On a enregistré 859 événements dans le groupe placebo contre 675 dans le groupe traité au chlorhydrate de dronedarone.



Le risque relatif calculé est de 0,745 avec un $p = 9.10^{-9}$, soit une réduction des hospitalisations cardiovasculaires de 25,5% sous chlorhydrate de dronedarone.

La figure 4, qui reproduit les résultats obtenus, montre une nette séparation des deux courbes cumulatives, très tôt après le début du traitement, cette séparation persistant dans le temps pendant toute la durée de l'étude.

III. 5. Résultats relatifs à la mortalité toute cause

10 Chez les 4628 patients inclus dans l'étude, 2301 faisaient partie du groupe traité au chlorhydrate de dronedarone.

On a enregistré 139 décès dans le groupe placebo contre 116 dans le groupe traité au chlorhydrate de dronedarone.

Le risque relatif calculé est de 0,844 avec un $p = 0,1758$, soit une réduction des hospitalisations cardiovasculaires de 15,6% sous chlorhydrate de dronedarone.

La figure 5, qui reproduit les résultats obtenus, montre une nette séparation des deux courbes cumulatives, très tôt après le début du traitement, cette séparation persistant dans le temps pendant toute la durée de l'étude.

20

III.6 Résultats relatifs à la mortalité cardiovasculaire.

Chez les 4628 patients inclus dans l'étude, 2301 faisaient partie du groupe traité au chlorhydrate de dronedarone.

On a enregistré 94 décès cardiovasculaires dans le groupe placebo contre 65 dans le groupe traité au chlorhydrate de dronedarone.

Le risque relatif calculé est de 0,698 avec un $p = 0,0252$, soit une réduction de la mortalité cardiovasculaire de 30,2% sous chlorhydrate de dronedarone.

La figure 6, qui reproduit les résultats obtenus, montre une nette séparation des deux courbes cumulatives, très tôt après le début du traitement, cette séparation persistant dans le temps pendant toute la durée de l'étude.

III.7 Résultats relatifs à la mort subite

Chez les 4628 patients inclus dans l'étude, 2301 faisaient partie du groupe traité au chlorhydrate de dronedarone.

On a enregistré 35 morts subites dans le groupe placebo contre 14 dans le groupe traité au chlorhydrate de dronedarone.

- 5 Le risque relatif calculé est de 0,405 avec un $p = 0,0031$, soit une réduction de la mort subite de 59,5% sous chlorhydrate de dronedarone.

La figure 7, qui reproduit les résultats obtenus, montre une nette séparation des deux courbes cumulatives, très tôt après le début du traitement, cette séparation persistant
10 dans le temps pendant toute la durée de l'étude.

III.8 Régulation de la kaliémie

L'effet modulateur de la concentration de potassium est clairement documenté
15 dans l'étude par les résultats d'analyses de prélèvements sanguins réguliers effectués pendant toute la durée de l'étude dans le cadre de la surveillance de paramètres vitaux.

Les variations de potassium (en mmol/L) entre la première et la dernière
20 administration du médicament de l'étude sont incluses dans la figure 8 dans laquelle B signifie niveau basal, J signifie jour et M, mois.

Une analyse de covariance du changement de la kaliémie tenant compte de la valeur de départ pendant l'étude jusqu'au 24ème mois montre une différence significative en faveur de la dronedarone par rapport au placebo ($p < 0,0001$).

25

La dronedarone permet donc de réguler le taux de potassium dans le sang.

III.9. Résultats relatifs aux patients de l'étude recevant en outre un traitement à base de diurétiques

30

Les résultats cliniques de l'étude corroborent l'hypothèse que la modulation du potassium diminue le risque de mort subite en particulier chez les patients exposés au risque de diminution de potassium exacerbé par l'administration d'un traitement diurétique. En effet, la réduction du risque de mort subite par la dronedarone c'est à

dire la prévention de la mort subite par rapport au placebo était d'environ 70,4% chez les patients sous diurétiques et d'environ 34% chez les patients sans diurétiques.

De plus, la réduction du risque était plus importante dans les groupes de
5 patients susceptibles d'être traités par diurétiques comme les hypertendus où la réduction du risque était d'environ 62% contre une réduction d'environ 45,5% observée chez les non hypertendus.

REVENDEICATIONS

1. Utilisation d'une association de dronedarone ou un de ses sels pharmaceutiquement acceptables avec au moins un diurétique pour la préparation d'un médicament destiné à la prévention des hospitalisations cardiovasculaires et/ou de la mortalité notamment la mortalité cardiovasculaire, chez des patients ayant des antécédents de fibrillation auriculaire ou de flutter auriculaire.
5
2. Utilisation d'une association de dronedarone ou un de ses sels pharmaceutiquement acceptables avec au moins un diurétique pour la préparation d'un médicament destiné à réguler le taux de potassium dans le sang.
10
3. Utilisation selon l'une des revendications 1 ou 2 caractérisée en ce que ledit au moins un diurétique est un diurétique non-épargneur de potassium.
15
4. Utilisation selon l'une des revendications 2 ou 3 pour la préparation d'un médicament destiné à la prévention de l'hypokaliémie.
15
5. Utilisation selon l'une des revendications précédentes, caractérisée en ce que les patients présentent, en outre, au moins un des facteurs de risque suivants :
20
 - hypertension,
 - diabète,
 - antécédent d'accident vasculaire cérébral ou d'embolie systémique,
 - diamètre auriculaire gauche supérieur ou égal à 50 mm mesuré par échocardiographie,
25
 - fraction d'éjection ventriculaire gauche inférieure à 40 % mesurée par échographie bidimensionnelle.
6. Utilisation selon l'une des revendications précédentes, caractérisée en ce que les patients présentent, en outre, au moins une des pathologies suivantes :
30
 - hypertension,
 - cardiopathie structurale sous-jacente,
 - tachycardie,
 - maladie coronarienne,
35
 - cardiopathie valvulaire non rhumatismale,

- cardiomyopathie dilatée d'origine ischémique,
 - ablation de fibrillation ou flutter auriculaire par cathéter,
 - tachycardie supra-ventriculaire autre que fibrillation ou flutter auriculaire,
 - antécédents de chirurgie valvulaire,
 - 5 - cardiomyopathie dilatée non ischémique
 - cardiomyopathie hypertrophique,
 - cardiopathie valvulaire rhumatismale,
 - tachycardia ventriculaire soutenue,
 - cardiopathie congénitale,
 - 10 - ablation par cathéter pour tachycardie autre que pour fibrillation ou flutter auriculaire,
 - fibrillation ventriculaire,
- et/ou au moins un dispositif cardiaque choisi parmi :
- un stimulateur cardiaque,
 - 15 - un défibrillateur implantable (« ICD »).

7. Utilisation selon l'une des revendications précédentes caractérisée en ce que la dose de dronedarone administrée par jour par voie orale peut atteindre 800 mg/kg, en une ou plusieurs prises.

20

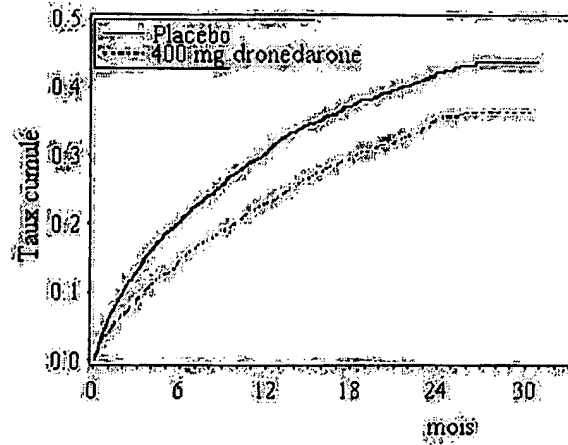
8. Association de dronedarone ou un de ses sels pharmaceutiquement acceptables avec au moins un diurétique, à l'exclusion du furosemide, de l'hydrochlorothiazide, de la metolazone, de l'amiloride, de la spironolactone et du mannitol.

25

9. Association selon la revendication 8, caractérisée en ce que ledit au moins un diurétique est un diurétique non-épargneur de potassium, à l'exclusion du furosemide, de l'hydrochlorothiazide, de la metolazone et du mannitol.

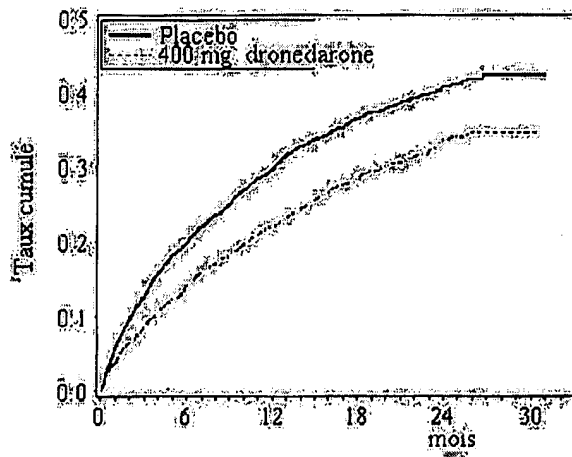
1/4

FIGURE 1



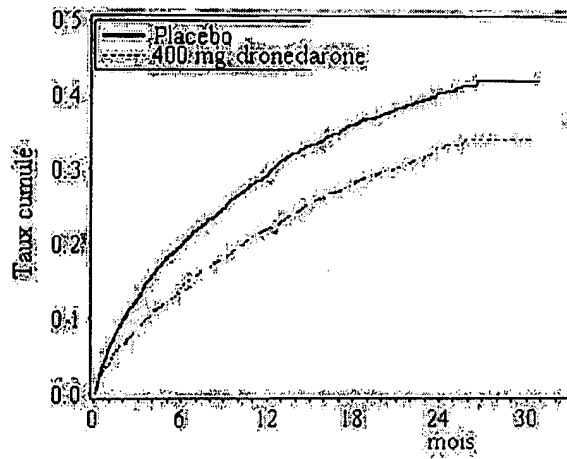
5

FIGURE 2



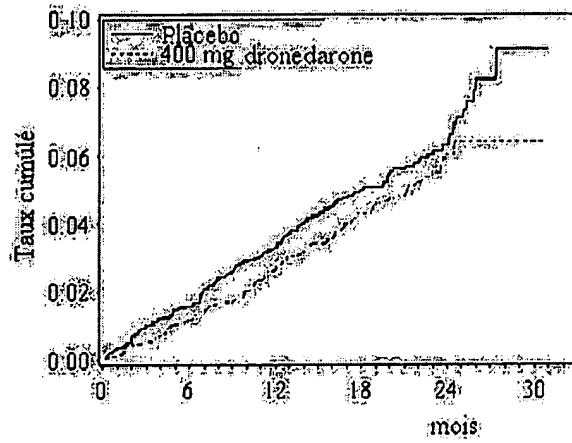
2/4

FIGURE 3



5

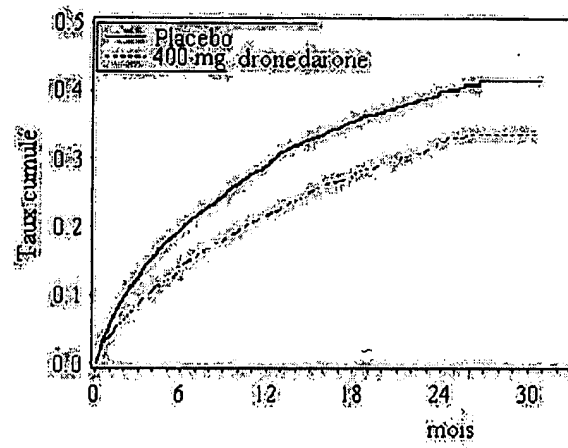
FIGURE 4



10

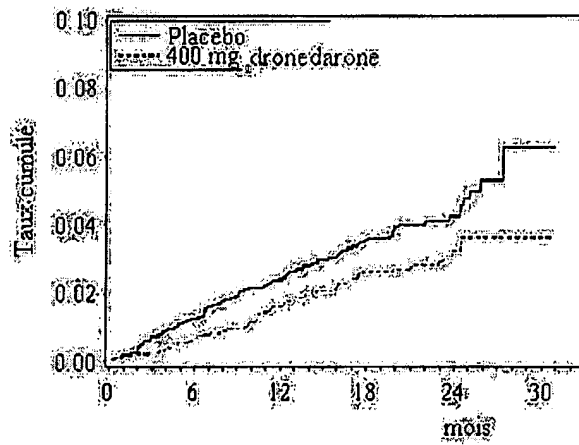
3/4

FIGURE 5



5

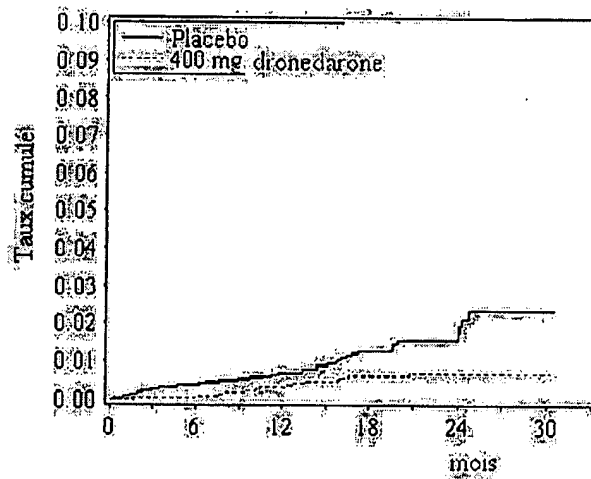
FIGURE 6



10

4/4

FIGURE 7



5

FIGURE 8

