

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 32462 B1** (51) Cl. internationale : **A61K 31/343; A61P 9/06**

(43) Date de publication :
03.07.2011

(21) N° Dépôt :
33501

(22) Date de Dépôt :
07.01.2011

(30) Données de Priorité :
10.06.2008 EP 08290531.6 ; 10.06.2008 US 61/060,263

(86) Données relatives à l'entrée en phase nationale selon le PCT :
PCT/IB2009/006106 08.06.2009

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

(72) Inventeur(s) :
GAUDIN, Christophe ; HAMDANI, Nacéra ; RADZIK, Davide ; VAN EICKELS, Martin

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

(54) Titre : **DRONEDARONE DANS LE TRAITEMENT PROPHYLACTIQUE DE LA FIBRILLATION AURICULAIRE PERMANENTE**

(57) Abrégé : L'invention porte sur l'utilisation de la dronédarone pour la préparation d'un médicament destiné à être utilisé pour la prévention d'une fibrillation auriculaire permanente.

RESUME

L'invention porte sur l'utilisation de la dronédarone
pour la préparation d'un médicament destiné à être
5 utilisé pour la prévention d'une fibrillation
auriculaire permanente.

DRONÉDARONE DANS LE TRAITEMENT PROPHYLACTIQUE DE LA
FIBRILLATION AURICULAIRE PERMANENTE

01 JUIL 2011

- 5 La présente invention concerne l'emploi de la dronédarone dans l'élaboration d'un médicament pour emploi dans le traitement prophylactique de la fibrillation auriculaire permanente.
- 10 Le 2-n-butyl-3-[4-(3-di-n-butylaminopropoxy)benzoyl]-5-méthylsulfonamido-benzofuranne ou dronédarone et ses sels de qualité pharmaceutique sont décrits dans le Brevet européen EP 0 471 609 B1.
- La dronédarone est un bloquant multicanaux qui affecte
15 les canaux calciques, potassiques et sodiques, et présente des propriétés anti-adrénergiques.
- La dronédarone est un agent anti-arythmique destiné au traitement de patients présentant des antécédents de fibrillation auriculaire ou de flutter auriculaire.
- 20 La fibrillation auriculaire (FA) affecte environ 2,3 millions de personnes en Amérique du Nord, et 4,5 millions de personnes dans l'Union européenne. Elle devient une préoccupation sanitaire publique majeure du fait du vieillissement de la population.
- 25 Dans cette pathologie, les cavités cardiaques supérieures battent de façon non coordonnée et désorganisée, ce qui entraîne un rythme cardiaque très irrégulier et rapide, soit « irrégulièrement irrégulier ». Si le sang n'est pas entièrement évacué
30 des cavités cardiaques, il peut s'accumuler et coaguler. Un caillot sanguin qui se forme dans les oreillettes, quitte le cœur et bloque une artère cérébrale, entraîne un accident vasculaire cérébral. Il en résulte qu'environ 15 % des accidents vasculaires
35 cérébraux sont la conséquence d'une FA.
- La fréquence de la fibrillation auriculaire augmente avec l'âge. La FA est souvent provoquée par des modifications cardiaques liées à l'âge, un stress physique ou psychologique, des agents cardiostimulants

comme la caféine, ou une maladie cardio-vasculaire. On s'attend à ce que le nombre de malades double dans les 20 prochaines années. Sans une gestion adaptée, la fibrillation auriculaire peut entraîner des complications graves, comme l'accident vasculaire cérébral et l'insuffisance cardiaque congestive.

Il est connu que la fibrillation auriculaire peut elle-même entraîner des modifications dans les paramètres électriques du cœur (phénomène connu sous le nom de remodelage électrique), et dans la structure des cavités cardiaques (remodelage structurel), ce qui tend à diminuer les chances du patient de revenir à un rythme sinusal normal. Ce cercle vicieux où « la fibrillation auriculaire entraîne une fibrillation auriculaire » est bien documenté depuis les années 1990 (Wijffels MC, Kirchhof CJ, Dorland R, Allessie MA. Atrial fibrillation begets atrial fibrillation. A study in awake chronically instrumented goats. Circulation. 1995 Oct 1;92(7):1954-68.). Il explique pourquoi, lorsqu'ils souffrent depuis longtemps de fibrillation auriculaire, les patients développent une fibrillation auriculaire permanente, et que peu, voire pas de chance de récupérer de cette arythmie, qui devient chronique.

Les Inventeurs ont découvert que la dronédarone réduit la probabilité de conserver ou de développer une fibrillation auriculaire permanente, et qu'elle constitue donc un traitement prophylactique de la fibrillation auriculaire permanente et du flutter auriculaire permanent.

La présente invention a pour objet l'emploi de la dronédarone ou de l'un de ses sels de qualité pharmaceutique dans l'élaboration d'un médicament pouvant être employé dans le traitement prophylactique de la fibrillation auriculaire permanente et du flutter auriculaire permanent chez des patients présentant des

antécédents de fibrillation auriculaire ou de flutter auriculaire.

Plus précisément, la présente invention concerne
5 l'emploi de la dronédarone ou de l'un de ses sels de
qualité pharmaceutique dans l'élaboration d'un
médicament pouvant être employé dans le traitement
prophylactique d'environ 33 % des hospitalisations
10 cardio-vasculaires ou des décès de patients souffrant
de fibrillation auriculaire permanente.

Le pourcentage ci-dessus correspond à une moyenne.

Parmi les sels de qualité pharmaceutique de la
15 dronédarone, il peut être fait mention du chlorhydrate.

Il est également précisé que l'expression « présentant
des antécédents de fibrillation auriculaire ou de
flutter auriculaire », « présentant des antécédents ou
20 souffrant actuellement de fibrillation auriculaire ou
de flutter auriculaire », « présentant des antécédents
récents ou souffrant actuellement de fibrillation
auriculaire ou de flutter auriculaire », « souffrant de
fibrillation auriculaire ou de flutter auriculaire
25 paroxysmiques ou persistants », « présentant des
antécédents ou souffrant actuellement de fibrillation
auriculaire ou de flutter auriculaire paroxysmiques ou
persistants » ou « présentant des antécédents récents
ou souffrant actuellement de fibrillation auriculaire
30 ou de flutter auriculaire paroxysmiques ou
persistants » désigne un patient qui a présenté par le
passé un ou plusieurs épisodes de fibrillation
auriculaire ou de flutter auriculaire et/ou qui souffre
de fibrillation auriculaire de flutter auriculaire au
35 moment où est employée la dronédarone, ou l'un de ses
sels de qualité pharmaceutique. Plus particulièrement,
ces expressions désignent des patients signalés comme
ayant présenté à la fois une fibrillation
auriculaire/un flutter auriculaire et un rythme sinusal

dans les 6 mois précédant le début du traitement. Les patients peuvent présenter un rythme sinusal ou une fibrillation auriculaire/un flutter auriculaire au moment où débute le traitement par la dronédarone ou
5 l'un de ses sels de qualité pharmaceutique.

Dans la présente invention, l'expression « fibrillation auriculaire » désigne la fibrillation auriculaire et/ou le flutter auriculaire.

10

Parmi les patients présentant des antécédents de fibrillation auriculaire ou de flutter auriculaire, il peut également être fait mention de patients présentant également au moins l'un des facteurs de risques
15 suivants :

- âge approximativement égal ou supérieur à 70 ans, voire supérieur à 75 ans,
- hypertension,
- diabète,
- 20 - antécédents d'accident vasculaire cérébral ou d'embolie systémique,
- diamètre de l'oreillette gauche mesuré par échocardiographie comme étant supérieur ou égal à 50 mm,
- 25 - fraction d'éjection ventriculaire gauche inférieure à 40 %, comme mesuré par échographie en deux dimensions.

Parmi les patients présentant des antécédents de fibrillation auriculaire ou de flutter auriculaire, il
30 peut également être fait mention de patients présentant des facteurs de risque supplémentaires correspondant à au moins l'une des pathologies suivantes :

- hypertension,
- cardiopathie structurelle,
- 35 - tachycardie,
- cardiopathie coronarienne,
- cardiopathie valvulaire non rhumatoïde,
- myocardopathie dilatée ischémique,

- antécédents d'ablation dans le cadre d'un traitement de la fibrillation auriculaire ou du flutter auriculaire, par exemple ablation par cathéter ou ablation chirurgicale,
- 5 - tachycardie supraventriculaire différente d'une fibrillation auriculaire ou d'un flutter auriculaire,
 - antécédents de cardiologie valvulaire,
 - myocardopathie dilatée non ischémique,
 - myocardopathie hypertrophique,
- 10 - cardiopathie valvulaire rhumatoïde,
 - tachycardie ventriculaire prolongée,
 - cardiopathie congénitale,
 - antécédents d'ablation pour une raison différente d'une fibrillation auriculaire ou d'un flutter
- 15 auriculaire, par exemple ablation par cathéter,
 - fibrillation ventriculaire,et/ou à au moins l'un des dispositifs cardiaques choisis parmi les suivants :
 - pacemaker ;
- 20 - défibrillateur automatique implantable.

- L'expression « hospitalisations cardio-vasculaires » désigne des hospitalisations dont la cause principale est l'une des pathologies suivantes (Hohnloser and al.,
- 25 Journal of cardiovascular electrophysiology, janv 2008, vol. 19, n°1, pages 69-73) :
- pathologie liée à l'athérosclérose,
 - infarctus du myocarde ou angine de poitrine instable,
 - angine de poitrine instable ou douleur thoracique
- 30 atypique,
- syncope,
 - accident ischémique transitoire ou accident vasculaire cérébral (sauf hémorragie intra-crânienne),
 - fibrillation auriculaire et autres troubles du rythme
- 35 supraventriculaire,
- arrêt cardiaque non fatal,
 - arythmie ventriculaire,
 - chirurgie cardio-vasculaire, sauf transplantation cardiaque,

- transplantation cardiaque,
- implantation d'un pacemaker, d'un défibrillateur automatique implantable ou DAI, ou de tout autre dispositif cardiaque,
- 5 - procédure transcutanée coronarienne, vasculaire cérébrale ou périphérique,
- pathologie liée à la pression artérielle (hypotension, hypertension, sauf syncope),
- infection cardio-vasculaire,
- 10 - hémorragie majeure (nécessitant deux unités de sang ou plus, ou toute hémorragie intracrânienne),
- embolie pulmonaire ou thrombose veineuse profonde,
- insuffisance cardiaque congestive en aggravation, y compris œdème pulmonaire ou dyspnée d'origine
- 15 cardiaque.

Le terme « décès » désigne un décès suite à n'importe quelle cause, cardio-vasculaire ou non.

- 20 La présente invention a également pour objet une composition pharmaceutique qui comprend, au titre de principe actif, de la dronédarone ou l'un de ses sels de qualité pharmaceutique selon la présente invention. Cette composition pharmaceutique comprend une dose
- 25 active d'au moins la dronédarone, ou de l'un de ses sels supplémentaires avec un sel de qualité pharmaceutique, ou l'un de ses hydrates ou solvates, et au moins un excipient de qualité pharmaceutique. De tels excipients sont choisis en fonction de la forme
- 30 pharmaceutique et de la voie d'administration recherchée, parmi les excipients habituels connus de l'homme du métier.

- Dans les compositions pharmaceutiques selon la présente
- 35 invention pour administration orale, sublinguale, sous-cutanée, intramusculaire, intraveineuse, topique, locale, intratrachéale, intranasale, transdermique ou rectale, la dronédarone ou son sel, solvate ou hydrate peut être administrée sous une forme galénique

unitaire, en mélange avec des excipients pharmaceutiques habituels, à des animaux et des êtres humains pour le traitement prophylactique ou thérapeutique des états pathologiques mentionnés ci-

5 avant. Les formes galéniques unitaires adaptées comprennent les formes orales, comme les comprimés, les capsules de gélatine dures ou molles, les granules et les solutions ou suspensions orales, les formes sublinguales, buccales, intratrachéales,

10 intraoculaires, intranasales, les formes adaptées à une libération par inhalation, topique, transdermique, sous-cutanée, intramusculaire ou intraveineuse, les formes rectales et les implants. Dans le cas de l'application topique, les composés selon l'invention

15 peuvent être employés sous forme de crèmes, de gels, d'onguents ou de lotions.

Pour leur emploi thérapeutique, la dronédarone et ses sels de qualité pharmaceutique sont généralement

20 introduits dans des compositions pharmaceutiques.

Ces compositions pharmaceutiques incluent une dose active de dronédarone ou de l'un de ses sels de qualité pharmaceutique, ainsi qu'au moins un excipient de

25 qualité pharmaceutique.

Une telle composition pharmaceutique peut être administrée une ou deux fois par jour avec l'alimentation.

30

La dose de dronédarone administrée quotidiennement, par voie orale, peut atteindre 800 mg, en une ou plusieurs prises, par exemple une ou deux.

35 Plus spécifiquement, la dose de dronédarone administrée peut l'être avec l'alimentation.

Plus spécifiquement, la dose de dronédarone administrée quotidiennement, par voie orale, peut atteindre 800 mg, en deux prises avec un repas.

- 5 La dose de dronédarone administrée quotidiennement, par voie orale, peut être prise à une fréquence de deux fois par jour avec un repas, par exemple avec le repas du matin ou du soir.
- 10 Plus spécifiquement, les deux prises peuvent inclure la même quantité de dronédarone.

Dans les compositions pharmaceutiques pour administration orale, sublinguale, sous-cutanée, 15 intramusculaire, intraveineuse, topique, locale, intratrachéale, intranasale, transdermique ou rectale, la dronédarone ou son sel, solvate ou hydrate peut être administrée sous une forme galénique unitaire, en mélange avec des excipients pharmaceutiques habituels, 20 à des animaux et des êtres humains dans le cas des pathologies mentionnées ci-avant.

Les formes galéniques unitaires adaptées comprennent les formes orales, comme les comprimés, les capsules de 25 gélatine dures ou molles, les granules et les solutions ou suspensions orales, les formes sublinguales, buccales, intratrachéales, intraoculaires, intranasales, les formes adaptées à une libération par inhalation, topiques, transdermiques, sous-cutanées, 30 intramusculaires ou intraveineuses, les formes rectales et les implants. Dans le cas de l'application topique, les composés selon l'invention peuvent être employés sous forme de crèmes, de gels, d'onguents ou de lotions.

35

Au titre d'exemple, une forme galénique unitaire de dronédarone ou de l'un de ses sels de qualité pharmaceutique, sous forme de comprimé, peut inclure les composants suivants :

Composants	mg
chlorhydrate de dronédarone (correspondant à 400 mg de la base)	426
Méthylhydroxypropylcellulose	21,1
Monohydrate de lactose	46,55
Amidon de maïs modifié	45,5
Polyvinylpyrrolidone	65
Poloxamère 407	40
Silice colloïdale anhydre	2,6
stéarate de magnésium	3,25
	650

Composants	mg
chlorhydrate de dronédarone (correspondant à 400 mg de la base)	426
cellulose microcristalline	65
Silice colloïdale anhydre	2,6
lactose anhydre	42,65
Polyvinylpyrrolidone	13
Poloxamère 407	40
Macrogol 6000	57,5
stéarate de magnésium	3,25
	650

Composants	mg
chlorhydrate de dronédarone (correspondant à 400 mg de la 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

Monohydrate de lactose	41,65
	650

Composants	mg
chlorhydrate de dronédarone (correspondant à 400 mg de la 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
Monohydrate de lactose	20,825
	650

Pour l'administration orale, la dose journalière de dronédarone peut atteindre 800 mg.

5

Dans des cas spécifiques, des doses plus fortes ou plus faibles peuvent être adaptées ; ces doses sont englobées dans l'étendue de la présente invention. Dans la pratique courante, la dose adaptée à chaque patient est déterminée par le médecin en fonction de la voie d'administration, du poids, de la pathologie, de la surface corporelle, du rythme cardiaque et de la réaction du patient.

15 La présente invention concerne également une méthode de traitement de la pathologie susmentionnée, qui comprend l'administration à un patient d'une dose active d'au moins la dronédarone ou de l'un de ses sels de qualité pharmaceutique.

20

La présente invention est illustrée par les résultats ci-après.

L'efficacité de la dronédarone et de ses sels de qualité pharmaceutique par rapport à un placebo dans le traitement prophylactique de la fibrillation auriculaire permanente est étudiée sur le chlorhydrate
5 de dronédarone lors d'un essai prospectif, multinational, à double insu, randomisé, multicentrique, contrôlé contre placebo avec groupes parallèles.

10 I. Sélection des patients

Les patients doivent avoir des antécédents de fibrillation auriculaire ou de flutter auriculaire et/ou présenter un rythme sinusal normal ou une
15 fibrillation ou un flutter auriculaires au moment du recrutement.

Le recrutement des patients est mis en œuvre en prenant en compte les critères d'inclusion suivants :

20

Critères d'inclusion :

- 1) L'un des facteurs de risques suivants doit être présent :
- 25 - âge supérieur ou égal à 70 ans,
- hypertension (avec prise d'antihypertenseurs d'au moins deux classes différentes),
- diabète,
- antécédents d'accident vasculaire cérébral (accident
30 ischémique transitoire ou accident vasculaire cérébral complet) ou d'embolie systémique,
- diamètre de l'oreillette gauche mesuré par échocardiographie comme étant supérieur ou égal à
50 mm,
35 - fraction d'éjection ventriculaire gauche inférieure à 40 %, comme mesuré par échographie en deux dimensions ;

ou

- âge supérieur ou égal à 70 ans, voire à 75 ans, éventuellement combiné à au moins l'un des facteurs de risque ci-après :

- hypertension (avec prise d'antihypertenseurs d'au moins deux classes différentes),
- diabète,
- antécédents d'accident vasculaire cérébral (accident ischémique transitoire ou accident vasculaire cérébral complet) ou d'embolie systémique,
- diamètre de l'oreillette gauche mesuré par échocardiographie comme étant supérieur ou égal à 50 mm,
- fraction d'éjection ventriculaire gauche inférieure à 40 %, comme mesuré par échographie en deux dimensions ;

2) disponibilité d'un électrocardiogramme datant de moins de six mois, montrant que le patient présentait ou présente une fibrillation auriculaire ou un flutter auriculaire,

3) disponibilité d'un électrocardiogramme datant de moins de six mois, montrant que le patient présentait ou présente un rythme sinusal.

25

II. Durée et traitement

Les doses unitaires médicamenteuses de traitement de l'étude (placebo ou chlorhydrate de dronédarone, correspondant à 400 mg de la base) sont choisies de sorte à ce que chaque patient prenne un comprimé le matin pendant ou légèrement après le petit-déjeuner, et un comprimé le soir pendant ou légèrement après le dîner.

35

La durée du traitement dépend du moment du recrutement de chaque patient au cours de l'essai et peut être comprise entre 12 mois et 30 mois.

III. Résultats

Parmi les 4628 patients inclus dans l'essai, 2301
faisaient partie du groupe traité par le chlorhydrate
5 de dronédarone.

L'expression « patients présentant une fibrillation
auriculaire permanente ou un flutter auriculaire
permanent » désigne des patients présentant des
10 antécédents de fibrillation auriculaire ou de flutter
auriculaire, qui présentait une fibrillation
auriculaire ou un flutter auriculaire au moment du
recrutement mais sans antécédents de fibrillation
auriculaire permanente ou de flutter auriculaire
15 permanent et qui sont restés en état de fibrillation
auriculaire permanente ou de flutter auriculaire
permanent pendant toute la durée de l'essai.

Résultats concernant le traitement prophylactique de la
20 fibrillation auriculaire permanente/du flutter
auriculaire permanent

Le nombre de patients présentant une fibrillation
auriculaire permanente ou un flutter auriculaire
25 permanent est comparé à l'aide du test exact de Fisher.

294 patients présentaient une fibrillation auriculaire
permanente ou un flutter auriculaire permanent dans le
groupe traité par le placebo, contre 178 patients dans
30 le groupe traité par le chlorhydrate de dronédarone
($p < 0,001$). Ceci indique une diminution de la
probabilité de développement d'une FA permanente.
Ainsi, la dronédarone prévient le risque de
fibrillation auriculaire permanente ou de flutter
35 auriculaire permanent.

Résultats concernant le traitement prophylactique de
l'hospitalisation cardio-vasculaire ou du décès

Les résultats obtenus pendant cet essai sont analysés par la méthode de Kaplan-Meier, et le risque relatif (RR) est estimé par le modèle de régression à effet proportionnel de Cox.

5

Le risque relatif (RR) est le rapport des fréquences d'occurrence d'une hospitalisation ou d'un décès chez les patients recevant la dronédarone par rapport aux patients recevant un placebo.

10

Le pourcentage de réduction x d'un événement donné (hospitalisation, décès, décès cardio-vasculaire, etc.) est calculé de la façon suivante :

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

15

Parmi les 4628 patients inclus dans l'étude, 2301 faisaient partie du groupe traité par le chlorhydrate de dronédarone.

20 294 patients présentaient une fibrillation auriculaire permanente dans le groupe placebo, contre 178 dans le groupe traité par le chlorhydrate de dronédarone.

74 événements ont été relevés dans le groupe placebo, 25 contre 29 dans le groupe traité par le chlorhydrate de dronédarone.

Le risque relatif calculé est de 0,67, $p = 0,06$, c'est-à-dire une réduction de 33 % des hospitalisations 30 cardio-vasculaires et des décès lors du traitement par le chlorhydrate de dronédarone.

Revendications

1. Emploi de la dronédarone dans l'élaboration
5 d'un médicament destiné au traitement prophylactique de
la fibrillation auriculaire permanente ou du flutter
auriculaire permanent.
2. Emploi conforme à la revendication 1,
10 caractérisé en ce que les patients présentent des
antécédents de fibrillation auriculaire ou de flutter
auriculaire.
3. Emploi conforme aux revendications 1 ou 2,
15 caractérisé en ce que les patients présentent au moins
l'un des facteurs de risques suivants :
- âge approximativement égal ou supérieur à 70 ans,
voire supérieur à 75 ans,
 - hypertension,
 - 20 - diabète,
 - antécédents d'accident vasculaire cérébral ou
d'embolie systémique,
 - diamètre de l'oreillette gauche mesuré par
échocardiographie comme étant supérieur ou égal à
25 50 mm,
 - fraction d'éjection ventriculaire gauche inférieure à
40 %, comme mesuré par échographie 2D.
4. Emploi conforme aux revendications 1, 2 ou 3,
30 caractérisé en ce que les patients présentent des
facteurs de risque supplémentaire correspondant à au
moins l'une des pathologies suivantes :
- hypertension,
 - cardiopathie structurelle,
 - 35 - tachycardie,
 - cardiopathie coronarienne,
 - cardiopathie valvulaire non rhumatoïde,
 - myocardopathie dilatée ischémique,

- ablation dans le cadre d'une fibrillation auriculaire ou d'un flutter auriculaire,
- tachycardie supraventriculaire différente d'une fibrillation auriculaire ou d'un flutter auriculaire,
- 5 - antécédents de cardiologie valvulaire,
- myocardopathie dilatée non ischémique,
- myocardopathie hypertrophique,
- cardiopathie valvulaire rhumatoïde,
- tachycardie ventriculaire prolongée,
- 10 - cardiopathie congénitale,
- ablation pour une raison différente d'une fibrillation auriculaire ou d'un flutter auriculaire,
- fibrillation ventriculaire,
- et/ou à au moins l'un des dispositifs cardiaques
- 15 choisis parmi les suivants :
- pacemaker ;
- défibrillateur automatique implantable.

5. Emploi conforme à l'une quelconque des
20 revendications précédentes, caractérisé en ce que, pour l'administration orale, la dose journalière de dronédarone peut atteindre 800 mg.

25

30

35