



República Federativa do Brasil  
Ministério do Desenvolvimento, Indústria  
e do Comércio Exterior  
Instituto Nacional da Propriedade Industrial.

(21) **PI1000685-0 A2**

(22) Data de Depósito: 22/03/2010  
(43) Data da Publicação: 08/11/2011  
(RPI 2131)



(51) *Int.Cl.:*  
A61K 31/4365  
A61K 31/60  
A61P 9/06  
A61P 9/00

**(54) Título:** USO DO CLOPIDOGREL COM ÁCIDO ACETILSALICÍLICO (ASA) PARA A PREPARAÇÃO DE UM MEDICAMENTO PARA USO NA PREVENÇÃO DE EVENTOS VASCULARES MAIORES

**(73) Titular(es):** Sanofi-Aventis

**(72) Inventor(es):** Catherine Marchese, Christophe Gaudin, Melvin Blumenthal, Salim Yusuf, Stuart J. Connolly

**(57) Resumo:** USO DO CLOPIDOGREL COM ÁCIDO ACETILSALICÍLICO (ASA) PARA A PREPARAÇÃO DE UM MEDICAMENTO PARA USO NA PREVENÇÃO DE EVENTOS VASCULARES MAIORES. A presente invenção refere-se a pacientes com história de fibrilação atrial ou que sofrem de fibrilação atrial, inadequados a antagonista de Vitamina K, adição de clopidogrel a ASA reduziu eventos vasculares maiores, aumentou hemorragia maior e reduziu acidente vascular cerebral.

**Relatório Descritivo da Patente de Invenção para "USO DO CLOPIDOGREL COM ÁCIDO ACETILSALICÍLICO (ASA) PARA A PREPARAÇÃO DE UM MEDICAMENTO PARA USO NA PREVENÇÃO DE EVENTOS VASCULARES MAIORES".**

5           A presente invenção refere-se ao uso de clopidogrel com ácido acetilsalicílico (ASA) ou sais farmacêuticamente aceitáveis do mesmo, para a preparação de um medicamento para reduzir pelo menos um dos eventos vasculares maiores em pacientes que apresentam uma história de fibrilação atrial ou que sofrem de fibrilação atrial.

10           Clopidogrel com a fórmula química dextrorrotatória tetraidrotieno[3,2-c]piridinil-5-acetato de metil (+)-(S)- $\alpha$ -(2-clorofenil)-4,5,6,7, é descrito na patente EP 0 281 459 B.

          No presente relatório descritivo, o termo "clopidogrel" deve ser entendido como significando clopidogrel de base livre ou seus sais farmacêuticamente aceitáveis, entre os quais podem ser citados, hidrogenossulfato, cloridrato, bromidrato, besilato, napsilato, napadisilato, taurocolato, sulfossalicilato, cansilato ou tosilato.

          Clopidogrel é um inibidor de agregação plaquetária induzida por ADP indicada por infarto do miocárdio recente (IM), acidente vascular cerebral recente, ou doença arterial periférica estabelecida (DAP).

          ASA é um derivado de acetila de ácido salicílico. É útil no alívio de dor de cabeça, dores musculares e articulares. ASA é também eficaz na redução de febre, inflamação, e inchaço e desse modo é usado para tratamento de artrite reumatoide, febre reumática, e infecção moderada. ASA é também conhecido como sendo inibidor de agregação plaquetária.

          A coadministração dos dois ingredientes ativos é conhecida para o tratamento de doenças causadas pela agregação plaquetária conforme descrita em EP 0 881 901 tal como em síndrome aguda coronária.

          O requerente verificou, surpreendentemente, que clopidogrel mais ASA significativamente reduziu eventos vasculares maiores em 11% comparados com ASA isolado na população de fibrilação atrial (FA).

          Eventos vasculares maiores compreendem eventos tais como a-

cidente vascular cerebral, embolia sistêmica não-SNC, IM ou morte vascular.

Fibrilação atrial (FA) é uma arritmia cardíaca comum que aumenta o risco de cinco vezes mais acidente vascular cerebral. Ela afeta mais de 1% da população e é comum no idoso. Nesses mais idosos que 75 anos, sua prevalência é maior que 10%. Um dos sérios resultados associados a FA é acidente vascular cerebral, o qual ocorre sob uma taxa anual de 4,5% em pacientes com FA. Aproximadamente 15% de todos os acidentes vasculares cerebrais são atribuíveis a FA, e nesses mais idosos que 80 anos, um quarto de acidentes vasculares cerebrais é atribuível a FA. Aproximadamente, dois terços de acidentes vasculares cerebrais em pacientes com FA estimam-se ser cardioembólicos. Em uma meta-análise de ensaios de terapia de anticoagulação versus ASA em FA, há um total de 514 eventos cardiovasculares (acidente vascular cerebral, embolia sistêmica não-SNC, IM [IM], ou morte vascular), dos quais 48% (248) foram acidentes vasculares isquêmicos.

No presente relatório descritivo, o termo "a população de FA" deve ser entendido como população de pacientes que sofre de FA ou com pelo menos dois episódios de FA intermitente nos seis meses anteriores. O termo "embolia sistêmica não-SNC" deve ser entendido como um coágulo sanguíneo na corrente sanguínea, mas não no cérebro e o termo "morte vascular" é qualquer morte não claramente devida a uma causa não-vascular.

A invenção também inclui o uso de clopidogrel com ASA, para a preparação de medicamento na prevenção de acidente vascular cerebral.

Acidente vascular é definido como o início súbito de um déficit focal neurológico que dura mais de 24 horas e classificado como isquêmico (incluindo, transformação hemorrágica), hemorrágico, ou de tipo incerto. Acidentes vasculares são classificados como isquêmico, hemorrágico ou de tipo incerto e a gravidade de acidente vascular é avaliada pelo índice de Rankin modificado (*Rankin score*) no momento de descarga hospitalar ou dentro de 7 dias do evento. Hematoma subdural é considerado como uma hemorragia intracraniana, mas não classificado como acidente vascular cerebral.

A invenção também inclui o uso de clopidogrel com ASA para a

preparação de medicamento na prevenção de IM.

IM é diagnosticado de acordo com diretrizes-padrão.

A invenção também inclui o uso de clopidogrel com ASA para a preparação de medicamento na prevenção de embolia sistêmica não-SNC.

5 A invenção também inclui o uso de clopidogrel com ASA para a preparação de medicamento na prevenção de morte vascular.

A invenção também inclui o uso de clopidogrel com ASA, para a preparação de medicamento pretendido para reduzir pelo menos um evento maior vascular em pacientes já apresentando FA em protocolo ou pelo me-  
10 nos dois episódios de FA intermitente nos seis meses anteriores em outras palavras apresentando uma história de FA, bem como evidência de alto risco de eventos vasculares, isto é, pelo menos um dos seguintes critérios de risco pode estar presente:

- a) são de 75 anos ou mais;
- 15 b) em tratamento para hipertensão sistêmica;
- c) acidente vascular cerebral anterior, ataque isquêmico transiente ou êmbolo sistêmico não-SNC;
- d) disfunção ventricular esquerda com fração de ejeção ventricular esquerda estimada por ecocardiograma ou angiograma (radionuclídeo ou  
20 contraste) deve ser
- < 45%;
- e) doença vascular periférica (revascularização arterial periférica anterior, amputação de membro e pé, ou a combinação de claudicação intermitente corrente e razão de pressão sanguínea sistólica de tornozelo e  
25 braço < 0,9);
- f) idade de 55 a 74 anos e qualquer uma das duas;
- f1) diabetes melito que exige terapia com fármaco, ou
- f2) IM anterior documentado ou doença arterial coronária documentada.

30 Esses critérios foram definidos em ensaios clínicos.

A invenção também inclui o uso de clopidogrel com ASA para a preparação de medicamento pretendido a reduzir pelo menos um evento

maior vascular em pacientes com contraindicações a anticoagulação oral (OAC) ou em pacientes que recusam a tomar OAC tais como antagonistas de Vitamina K (VKA).

5 No presente relatório descritivo "pacientes que não podem tomar OAC" devem ser entendidos como pacientes com contraindicações para anticoagulação oral ou em pacientes que recusam a tomar anticoagulação oral tais como antagonistas de Vitamina K.

Antagonistas de Vitamina K com dose ajustada (VKA), um OAC e agentes antiplaquetários reduzem o risco de acidente vascular cerebral em 10 64% e 22%, respectivamente (Hart RG, Pearce LA, Aguilar MI. Meta-analysis: Antithrombotic Therapy to prevent stroke in patients with non vascular AF. *Ann. Intern. Med.* 2007; 146: 857-67) e comparados com ASA, VKA reduz acidente vascular em 38% (95% de CI 18-52%), porém mais do que dobra o risco de hemorragia intracraniana e aumenta o risco de hemorragia maior extracraniana em 70%. Isto não reduz mortalidade total ou vascular. Baseado nesses resultados, VKA e ASA são recomendados para pacientes sob maior e menor risco de acidente vascular cerebral; respectivamente (Singer DE, Albers GW, Dalen JE, Fang MC, Go AS, Halperin JL, Lip GYH, Manning WJ. Antithrombotic therapy in atrial fibrillation. *Chest* 2008; 15 133:546S-592S). Contudo, VKAs apresentam uma janela estreita para benefício terapêutico, e exige monitoração regular. Razões de VKAs são inadequadas para um paciente que inclui interações com fármacos múltiplos, risco elevado de hemorragia, complacência reduzida com monitoração de Razão Internacional Normalizada e o desejo do paciente de impedir terapia com 20 VKA.

Um dos tratamentos mais eficazes contra acidente vascular na FA na classe de anticoagulantes tal como o VKA (cumarinas, dicetonas tais como fluidiona, difenadiona ou clorindiona e tiocloamarol) é warfarina. Comparada com ASA, reduz acidente vascular cerebral em 38%, contudo, aumenta hemorragia principal em 70% e hemorragia intracraniana em >100%. É também difícil de utilizá-lo, exigindo monitoração e restrições de estilo de vida. ASA separado é modestamente eficaz, reduzindo acidente vascular em 30

22%. Diretrizes recomendaram warfarina para pacientes com maior risco, mas muitos não o tomam. Isto é, porque um paciente pode ser inadequado para warfarina inclui, risco de sangramento ou avaliação clínica que não seja apropriada. Muitos pacientes simplesmente preferem não tomá-lo.

5 A invenção também refere-se a um artigo de fabricação que compreende

a) um material de embalagem;

b) clopidogrel e ASA e

10 c) um rótulo, guia de medicação, ou inserção de embalagem contida dentro do material de embalagem indicando que clopidogrel e ASA são indicados em pacientes que apresentam uma história de FA.

A invenção também refere-se a uma embalagem que compreende clopidogrel e um rótulo ou clopidogrel, ASA e um rótulo, esse rótulo compreendendo uma instrução impressa que informa a um usuário prospectivo  
15 que clopidogrel e ASA são indicados em

pacientes que apresentam uma história de FA.

Em algumas modalidades, a instrução impressa informa a um usuário prospectivo de um ou mais dos seguintes:

20 a) clopidogrel e ASA são indicados em pacientes que estão com 75 anos ou mais:

b) clopidogrel e ASA são indicados em pacientes sob tratamento para hipertensão sistêmica;

25 c) clopidogrel e ASA são indicados em pacientes que sofrem de acidente vascular cerebral anterior, ataque isquêmico transiente ou êmbolo sistêmico não-SNC;

d) clopidogrel e ASA são indicados em pacientes que apresentam disfunção ventricular esquerda com fração de ejeção ventricular esquerda (EF) estimada por ecocardiograma ou angiograma (radionuclídeo ou contraste) ser < 45%;

30 e) clopidogrel e ASA são indicados em pacientes que apresentam doença vascular periférica (revascularização arterial periférica anterior, amputação de membro e pé, ou a combinação de claudicação intermitente cor-

rente e razão de pressão sanguínea sistólica de tornozelo e braço  $< 0,9$ );

- 5 f) clopidogrel e ASA são indicados em pacientes com idade de 55 a 74 anos e qualquer uma das duas; e diabetes melito que exige terapia com fármaco, ou IM anterior documentado ou doença arterial coronária documentada.

A invenção também refere-se a um rótulo, guia de medicação, ou inserção de embalagem indicando que clopidogrel e ASA são indicados em pacientes que não

podem tomar OAC.

- 10 Uma alternativa eficaz, simples e segura para esse tratamento pode ser de grande valor clínico. Tanto ASA quanto clopidogrel são agentes antiplaquetários que agem por meio de diferentes mecanismos e são eficaz na prevenção de eventos vasculares em pacientes sob alto risco.

- 15 Para ilustrar a invenção, em um modo não-restritivo realizou-se um estudo conforme descrito no exemplo 1. O resultado primário do estudo mostrou eventos vasculares maiores (acidente vascular, embolia sistêmica não-SNC, IM ou morte vascular). O resultado secundário mais importante mostrou acidente vascular cerebral. Outros resultados secundários foram os outros componentes do resultado primário (embolia sistêmica não-SNC, IM  
20 ou morte vascular) e o compósito do resultado primário (acidente vascular cerebral, embolia sistêmica não-SNC, IM ou morte vascular) e hemorragia maior.

- Sangramento maior foi qualquer sangramento evidente exigindo transfusão de pelo menos duas unidades ou satisfazendo os critérios de  
25 hemorragia grave que incluiu qualquer um dos seguintes: morte, queda em hemoglobina de  $\geq 50$  gm/L, hipotensão exigindo agentes inotrópicos, sangramento intraocular levando à perda substancial da visão, exigência de intervenção cirúrgica, hemorragia intracraniana sintomática ou exigência de transfusão  $\geq$  de 4 unidades de sangue. Sangramento menor foi outro sangramento associado à modificação de regime de estudo de fármaco.  
30

Para seu uso terapêutico, clopidogrel, bem como ASA deste é geralmente introduzido para composições farmacêuticas.

Essas composições farmacêuticas contêm uma dose eficaz de ingredientes ativos ou de sais farmaceuticamente aceitáveis dos mesmos, e também pelo menos um excipiente farmaceuticamente aceitável. Os dois ingredientes ativos podem estar na mesma composição farmacêutica ou em  
5 duas composições farmacêuticas separados.

Tais excipientes são escolhidos de acordo com forma farmacêutica e o método de administração desejado, a partir dos excipientes usuais que são conhecidos daqueles versados na técnica.

Em tais composições farmacêuticas para administrações oral, sublingual, subcutânea, intramuscular, intravenosa, tópica, local, intratraqueal, intranasal, transdérmica ou retal, clopidogrel, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, pode ser administrado em forma de administração unitária, como uma mistura com excipientes farmacêuticos convencionais, a  
10 animais e a seres humanos nos casos mencionados abaixo.

As formas de administração unitária adequadas compreendem formas de administração oral, tais como comprimidos, cápsulas de gelatina mole ou dura, pós, grânulos e soluções ou suspensões orais, formas sublingual, bucal, intratraqueal, intraocular ou intranasal, formas de administração por meio de inalação, formas de administração tópica, transdérmica, subcutânea, intramuscular ou intravenosa, formas de administração retal, e im-  
15 20 plantes. Para aplicação tópica, clopidogrel e sais farmaceuticamente aceitáveis do mesmo podem ser usados em géis, cremes, pomadas ou loções.

A dose de clopidogrel administrada por dia oralmente poderá atingir 300 mg, tomada em um ou mais consumos.

25 A dose de ASA administrada por dia oralmente, poderá atingir 100 mg, tomada em um ou mais consumos.

Poderá haver casos específicos em que dosagens maiores ou menores não desviam do contexto da invenção. De acordo com a prática usual, a dosagem apropriada para cada paciente é determinada pelo médico  
30 de acordo com o método de administração, o peso, a patologia, a superfície corporal, o débito cardíaco e a resposta do paciente.

A presente invenção é ilustrada por meio dos dados daqui por di-

ante com referência às figuras anexas em que:

figura 1 figura superior representa uma curva de Kaplan Meier com os esquemas traçados de risco cumulativo para o resultado primário (acidente vascular cerebral, IM, embolia sistêmica não-SNC ou morte vascular).

figura 1; figura inferior representa curva de Kaplan Meier em relação a acidente vascular que é o ponto final secundário principal.

figura 2; representa a análise de subgrupo para o resultado primário (superior) e acidente vascular cerebral (inferior).

Exemplo 1

### **I. Seleção de pacientes**

Os pacientes deviam apresentar uma história de FA em protocolo ou deviam apresentar pelo menos dois episódios de FA intermitente nos seis meses anteriores.

O recrutamento do paciente foi realizado levando em conta os seguintes critérios de inclusão:

#### Critérios de Inclusão:

Para ser elegível em relação a pacientes do ensaio devem apresentar ao mesmo tempo as três condições seguintes:

evidência de FA em um Eletrocardiograma corrente (ECG) ou dois ECGs registrados em duas semanas, uma parte durante 6 meses antes de protocolo de estudo.

Evidência de alto risco de eventos vasculares:

pelo menos um dos seguintes critérios de risco deve estar pre-

sente:

a) são de 75 anos ou mais;

b) em tratamento de hipertensão sistêmica;

c) acidente vascular cerebral anterior, ataque isquêmico transiente ou êmbolo sistêmico não-SNC;

d) disfunção ventricular esquerda com fração de ejeção ventricular esquerda estimada por ecocardiograma ou angiograma (radionuclídeo ou contraste) ser < 45%;

e) doença vascular periférica (revascularização arterial periférica anterior, amputação de membro e pé, ou a combinação de claudicação intermitente corrente e razão de pressão sanguínea sistólica de tornozelo e braço  $< 0,9$ );

- 5 f) idade de 55 a 74 anos e qualquer uma das duas;  
 f1) diabetes melito exigindo terapia de fármaco, ou  
 f2) IM anterior documentado ou doença arterial coronária documentada.

Não podem tomar OAC.

10 Critérios de Exclusão:

Pacientes foram excluídos se qualquer um dos seguintes esteja presente:

- a. exigência de clopidogrel  
 b. exigência de anticoagulante oral  
 15 c. intolerância anterior a ASA ou clopidogrel  
 d. doença de úlcera péptica documentada com os seis meses anteriores  
 e. hemorragia intracerebral anterior  
 f. trombocitopenia significativa (contagem de plaquetas  $< 50 \times 10^9/L$ )  
 20 g. razão psicossocial tornando participação no estudo impraticável  
 h. razão geográfica tornando participação no estudo impraticável  
 i. abuso de álcool progressivo  
 25 j. estenose mitral  
 k. condição comórbida grave de tal modo que o paciente não é esperado que sobreviva em 6 meses  
 l. paciente recebendo um agente farmacológico investigativo  
 m. exigência de terapia crônica de inibidor NSAID não-COX-2 crônico ( $> 3$  meses) (fármacos anti-inflamatórios não-esteroidais) a  
 30 não ser que se deseja ser registrada no estudo.

**II. Duração e tratamento**

7.554 pacientes com FA sob risco de acidente vascular e que não podem tomar OAC foram randomizados para receber 75 mg de clopidogrel ou placebo uma vez diariamente no topo de ASA (75-100 mg diários recomendados). O resultado primário foi o compósito de acidente vascular cerebral, IM, embolia sistêmica do sistema nervoso não-central ou morte vascular.

Foram 7.554 pacientes que concederam consentimento informado e foram randomizados, entre Junho de 2003 e Maio de 2006, para receber clopidogrel (3772) ou placebo (3782). Todos os pacientes inicialmente receberam medicação de estudo e foram seguidos até Novembro de 2008. Foram 52 pacientes perdidos em seguimento (0,7%). Todos os pacientes foram incluídos na análise final até o ponto de último seguimento. A duração média de seguimento de estudo para ambos os grupos foi de 3,6 anos.

### III. Resultados

Os resultados que são obtidos nesse ensaio foram analisados pelas curvas de Kaplan Meier em relação a tempo de eventos, foram comparados por meio de teste de graduação de *registro* usando testes de significância bilateral. Um Quadro de Monitoração de Segurança de Dados Independentes (*Independent Data Safety Monitoring Board*) periodicamente revisou os dados de eficácia e segurança, e foi guiado por um limite de *Haybittle-Peto* modificado de quatro desvios-padrão na primeira metade do estudo e três na segunda metade de consideração de terminação do estudo em relação à eficácia. O risco relativo (RR) foi estimado usando modelo de regressão de efeito proporcional de Cox. A redução de porcentagem  $x$  de um dado evento é calculada da seguinte maneira:

$$x = 1 - \text{risco relativo.}$$

#### III.1. Resultados relativos a êxitos

Um evento maior vascular ocorreu em 833 pacientes sob clopidogrel (6,8% por ano) e em 925 pacientes em placebo (7,6% por ano; RR 0,89; 95% de CI, 0,81-0,98;  $p = 0,014$ ). Essa redução foi devido a uma redução em acidente vascular cerebral e IM. Acidente vascular ocorreu em 297

pacientes sob clopidogrel (3,2% por ano) e 409 pacientes em placebo (2,4% por ano; RR 0,72, 95% de CI, 0,62-0,84;  $p < 0,001$ ). IM ocorreu em 116 pacientes sob clopidogrel (0,9% por ano) e em 90 pacientes em placebo (0,7% por ano; RR 0,78, 95% de CI 0,59 - 1,03;  $p = 0,067$ ). Taxas anuais de embolia sistêmica não-SNC foram baixas e similares entre grupos.

Havia números similares de morte vascular com uma morte adicional em clopidogrel (600 vs. 601) com uma taxa de 4,7% por ano em ambos os grupos (RR 1,00, 95% de CI, 0,89-1,12;  $p = 0,77$ ). Foram 1.662 mortes totais, incluindo 164 acidentes vasculares fatais, os quais são responsáveis por 10% de todas as mortes. Outras causas maiores de morte foram não-vasculares em 27%, arritmica em 21%, insuficiência de bombeamento em 19% e uma variedade de outras causas vasculares ou desconhecida nas remanescentes. Foram 70 hemorragias fatais que eram 4% de todas as mortes.

Tabela 1 representa características de linha de base de pacientes. A idade média foi de 72 anos e 58% eram homens. O índice médio de CHADS<sub>2</sub> foi de 2,1. Foram 83% de pacientes que receberam ASA sob linha de base e 8,5% foram sobre um VKA. As razões identificadas para protocolo no estudo foram especificadas como risco de sangramento em 23%, nenhum risco de sangramento especificado, mas avaliação médica que VKA foi inadequado em 50% e preferência de paciente em 26%.

O índice de CHADS<sub>2</sub> é um algoritmo para predizer o risco de acidente vascular cerebral em pacientes com FA. O índice designa pontos de vários fatores de risco como seguem: insuficiência cardíaca congestiva (1 ponto), hipertensão (1 ponto), idade > 75 anos (1 ponto), diabetes (1 ponto), e acidente vascular cerebral anterior ou ataque isquêmico transiente (2 pontos). O índice é calculado adicionando juntamente todos os pontos para um dado paciente.

Não houve nenhuma diferença estatisticamente significativa em quaisquer características de acordo com a distribuição de tratamento ( $p < 0,05$ )

**Tabela 1: Características de Linha de Base**

|                                                                 | Clopidogrel +<br>aspirina | Placebo + aspirina |
|-----------------------------------------------------------------|---------------------------|--------------------|
| Número de pacientes                                             | 3772                      | 3782               |
| Idade (anos) (Média e DP)                                       | 70,9 (10,2)               | 71,1 (10,2)        |
| Pressão sanguínea (mmHg)<br>(Média e DP)                        |                           |                    |
| Sistólica                                                       | 136 (19,0)                | 136 (19,1)         |
| Diastólica                                                      | 80,9 (11,7)               | 80,9 (11,6)        |
| Taxa cardíaca bpm (Média e DP)                                  | 75,2 (14,5)               | 74,8 (14,4)        |
| Índice de massa corporal<br>(kg/m <sup>2</sup> ) (Média & DP)   | 28,2 (4,9)                | 28,2 (4,9)         |
| Escore de CHADS <sub>2</sub>                                    |                           |                    |
| Média e DP                                                      | 2,0 (1,1)                 | 2,0 (1,1)          |
| 0*                                                              | 105 (2,8)                 | 101 (2,7)          |
| 1                                                               | 1360 (36,1)               | 1338 (35,4)        |
| 2                                                               | 1263 (33,5)               | 1315 (34,8)        |
| 3                                                               | 622 (16,5)                | 623 (16,5)         |
| 4                                                               | 301 (8,0)                 | 279 (7,4)          |
| 5                                                               | 103 (2,7)                 | 103 (2,7)          |
| 6                                                               | 14 (0,4)                  | 22 (0,6)           |
| Homem                                                           | 2212 (59%)                | 2185 (58%)         |
| Tipo fibrilação atrial                                          |                           |                    |
| Permanente                                                      | 2408 (64%)                | 2406 (64%)         |
| Persistente                                                     | 844 (22%)                 | 824 (22%)          |
| Paroxística                                                     | 509 (14%)                 | 546 (14%)          |
| Duração de fibrilação atrial                                    |                           |                    |
| < 6 meses                                                       | 958 (25%)                 | 951 (25%)          |
| 6 meses-2 anos                                                  | 784 (21%)                 | 839 (22%)          |
| > 2 anos                                                        | 2027 (54%)                | 1990 (53%)         |
| História de hipertensão                                         | 3217 (85%)                | 3210 (85%)         |
| História de acidente vascular ou<br>ataque isquêmico transiente | 499 (13%)                 | 493 (13%)          |
| História de doença cardíaca is-<br>quêmica                      | 525 (14%)                 | 553 (15%)          |
| Infarto do miocárdio                                            | 195 (5%)                  | 212 (6%)           |
| Cirurgia de CABG                                                | 267 (7%)                  | 316 (8%)           |

|                                              | Clopidogrel +<br>aspirina | Placebo + aspirina |
|----------------------------------------------|---------------------------|--------------------|
| CAD angiográfico                             |                           |                    |
| Diabete melito                               | 734 (20%)                 | 728 (19%)          |
| Doença arterial periférica                   | 105 (3%)                  | 114 (3%)           |
| Insuficiência Cardíaca                       | 1240 (33%)                | 1256 (33%)         |
| Marca-Passo Cardíaco                         | 473 (13%)                 | 465 (12%)          |
| ECG de Linha de Base                         |                           |                    |
| Fibrilação atrial                            | 2813 (75%)                | 2777 (73%)         |
| Palpitação atrial                            | 28 (1%)                   | 31 (1%)            |
| Ritmo sinusal                                | 763 (20%)                 | 809 (21%)          |
| Hipertrofia ventricular esquerda             | 602 (16%)                 | 628 (17%)          |
| Medicações de Linha de Base                  |                           |                    |
| Anticoagulante oral                          | 314 (8%)                  | 331 (9%)           |
| Aspirina                                     | 3131 (83%)                | 3115 (82%)         |
| Clopidogrel                                  | 72 (2%)                   | 78 (2%)            |
| Antiarrítmico                                | 847 (23%)                 | 890 (24%)          |
| Região                                       |                           |                    |
| América do Norte                             | 375 (10%)                 | 363 (10%)          |
| Europa Ocidental + Israel                    | 1150 (31%)                | 1181 (31%)         |
| Europa Oriental                              | 1235 (33%)                | 1238 (33%)         |
| América do Sul                               | 786 (21%)                 | 776 (21%)          |
| Ásia Pacífica                                | 164 (4%)                  | 158 (4%)           |
| África do Sul                                | 62 (2%)                   | 66 (2%)            |
| Razão registrada no estudo                   |                           |                    |
| Risco de sangramento específico              | 870 (23%)                 | 861 (23%)          |
| Avaliação médica de paciente inapropriada    | 1871 (50%)                | 1886 (50%)         |
| Preferência de paciente não tomar apenas VKA | 969 (26%)                 | 995 (26%)          |

Dados são número (%) ou média (DP). Bpm = batimentos por minuto; CABG = enxerto de ponte coronariana arterial (de safena); CAD = doença arterial coronariana; ECG = eletrocardiográfico; ACE = enzima de conversão de angiotensina; VKA = Antagonista de Vitamina K.

\*\* Pacientes com um índice de CHADS<sub>2</sub> de 0 satisfazem os critérios de inclusão do estudo e geralmente apresentavam doença vascular periférica, idade exatamente de 75 anos ou doença arterial coronariana com idade de 55-74 anos. Há dados insuficientes para calcular o índice em 5 pacientes.

### III.2. Resultados referindo-se a tipos de acidente vascular ce-

### rebral e gravidade

Acidente vascular isquêmico foi significativamente reduzido em 2,7% por ano em ASA para 1,8% por ano em clopidogrel com um fundamento de terapia com ASA ( $p < 0,001$ ). Há um aumento não-significativo na taxa de acidente vascular hemorrágico com adição de clopidogrel a partir de 0,2% a 0,2% por ano. Acidentes vasculares de todas as gravidades, conforme medidos pelo índice de Rankin modificado, foram reduzidos por clopidogrel com um fundamento de terapia de ASA. Adição de clopidogrel impediu 47 acidentes vasculares não-incapacitantes (índice de Rankin modificado 0-2), e 67 acidentes vasculares incapacitantes ou fatais (Rankin 3-6 modificado). Com clopidogrel, há uma diminuição líquida de 21 acidentes vasculares fatais, 27 acidentes vasculares cerebrais fatais raros de etiologia isquêmica ou incerta e 6 acidentes vasculares hemorrágicos mais fatais.

**Tabela 2 representa os resultados primários na população total.**

Acidentes vasculares cerebrais não-incapacitantes foram aqueles com índices de Rankin modificados de 0-2. Acidentes vasculares cerebrais incapacitantes ou fatais foram aqueles com índices de Rankin modificados de 3-6. De acordo com a escala de Rankin modificada: 0 = nenhum sintoma; 1 = nenhuma incapacidade significativa; 2 = ligeira incapacidade; 3 = incapacidade moderada; 4 = incapacidade moderadamente grave; 5 = incapacidade grave; 6 = morto.

Tabela 2: Resultados primários e Morte

|                                                                                                  | Clopidogrel mais Aspirina (N = 3772) |                             | Aspirina (N = 3782) |                             | Clopidogrel mais Aspirina vs. Aspirina |                               |         |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------|-----------------------------|---------------------|-----------------------------|----------------------------------------|-------------------------------|---------|
|                                                                                                  | Número de eventos                    | Taxa por 100 pacientes anos | Número de eventos   | Taxa por 100 pacientes anos | Risco relativo                         | 95% de intervalo de confiança | Valor P |
| Resultado primário (acidente vascular cerebral, IM, embolia sistêmica não-SNC ou morte vascular) | 832                                  | 6,8                         | 924                 | 7,6                         | 0,89                                   | 0,81-0,98                     | 0,014   |
| Acidente Vascular                                                                                |                                      |                             |                     |                             |                                        |                               |         |
| Todos                                                                                            | 296                                  | 2,4                         | 408                 | 3,3                         | 0,72                                   | 0,62-0,83                     | <0,001  |
| Isquêmico                                                                                        | 235                                  | 1,9                         | 343                 | 2,8                         | 0,68                                   | 0,57-0,80                     |         |
| Hemorragico                                                                                      | 30                                   | 0,23                        | 22                  | 0,17                        | 1,37                                   | 0,79-2,37                     |         |
| Causa incerta                                                                                    | 41                                   | 0,32                        | 51                  | 0,40                        | 0,81                                   | 0,54-1,22                     |         |
| Fatal                                                                                            | 70                                   | 0,54                        | 93                  | 0,72                        | 0,75                                   | 0,55-1,03                     |         |
| Gravidade de Acidente Vascular                                                                   |                                      |                             |                     |                             |                                        |                               |         |
| Cerebral                                                                                         | 107                                  | 0,85                        | 153                 | 1,22                        | 0,70                                   | 0,54-0,89                     | 0,004   |
| Não-incapacitante                                                                                | 198                                  | 1,56                        | 266                 | 2,11                        | 0,74                                   | 0,62-0,89                     | 0,002   |
| Incapacitante/fatal                                                                              |                                      |                             |                     |                             |                                        |                               |         |
| Infarto do miocárdio                                                                             | 90                                   | 0,7                         | 115                 | 0,9                         | 0,78                                   | 0,59-1,03                     | 0,077   |
| Embolia sistêmica não-SNC                                                                        | 54                                   | 0,4                         | 56                  | 0,4                         | 0,96                                   | 0,66-1,40                     | 0,84    |
| Morte Vascular                                                                                   | 600                                  | 4,7                         | 599                 | 4,7                         | 1,00                                   | 0,89-1,12                     | 0,97    |
| Morte total                                                                                      | 825                                  | 6,4                         | 841                 | 6,6                         | 0,98                                   | 0,89-1,08                     | 0,69    |

### III.3. Resultados referindo-se à Hemorragia

Sangramento maior ocorreu em 250 pacientes em clopidogrel (1,9% por ano) e em 162 pacientes em placebo (1,3%; RR 1,55, 95% de CI, 1,27-1,89;  $p < 0,001$ ). Há um excesso de 77 sangrias maiores de não-acidentes vasculares com clopidogrel, incluindo um excesso de 12 sangrias fatais e de não-acidentes vasculares. O sítio de hemorragia mais comum foi o trato gastrointestinal com um excesso de 63 sangrias maiores sob clopidogrel (132 versus 68). Foram raros pacientes com o êxito composto do resultado primário ou hemorragia maior sob clopidogrel (966 versus 995) (RR 0,97; 95% de CI 0,89-1,06;  $p = 0,24$ ).

Tabela 3 representa o sangramento maior na população total.

**Tabela 3: Hemorragia**

|                                        | Clopidogrel mais Aspirina |                             | Aspirina          |                             | Clopidogrel mais Aspirina vs. Aspirina |                               |         |
|----------------------------------------|---------------------------|-----------------------------|-------------------|-----------------------------|----------------------------------------|-------------------------------|---------|
|                                        | Número de eventos         | Taxa por 100 pacientes anos | Número de eventos | Taxa por 100 pacientes anos | Risco relativo                         | 95% de intervalo de confiança | Valor P |
| Maior                                  | 250                       | 2,00                        | 163               | 1,29                        | 1,56                                   | 1,28-1,90                     | <0,001  |
| Grave                                  | 189                       | 1,50                        | 122               | 0,96                        | 1,57                                   | 1,25-1,97                     | <0,001  |
| Fatal                                  | 42                        | 0,33                        | 27                | 0,21                        | 1,56                                   | 0,96-2,53                     | 0,090   |
| Sangramento menor                      | 408                       | 3,46                        | 175               | 1,41                        | 2,42                                   | 2,03-2,89                     | <0,001  |
| Sangramento total                      | 1013                      | 9,64                        | 652               | 5,68                        | 1,67                                   | 1,51-1,84                     | <0,001  |
| Sítios importantes de Hemorragia Maior |                           |                             |                   |                             |                                        |                               |         |
| Qualquer Sangria de GI                 | 132                       | 1,05                        | 69                | 0,54                        | 1,93                                   | 1,44-2,58                     | <0,001  |
| Sangria de GI com transfusão           | 117                       | 0,93                        | 62                | 0,49                        | 1,90                                   | 1,40-2,58                     | <0,001  |
| Intracraniana maior                    | 54                        | 0,42                        | 29                | 0,23                        | 1,87                                   | 1,19-2,94                     | 0,006   |
| Extracraniana maior                    | 200                       | 1,60                        | 135               | 1,07                        | 1,50                                   | 1,20-1,86                     | <0,001  |

## REIVINDICAÇÕES

1. Uso de clopidogrel e ácido acetilsalicílico para a preparação de medicamento pretendido a reduzir pelo menos um dos eventos vasculares maiores em paciente que apresentam uma história de fibrilação atrial.
- 5           2. Uso, de acordo com a reivindicação 1, para a preparação de medicamento na prevenção de acidente vascular cerebral.
3. Uso, de acordo com a reivindicação 1 ou 2, para a preparação de medicamento na prevenção de infarto do miocárdio.
4. Uso, de acordo com uma das reivindicações precedentes, para
- 10 a preparação de medicamento na prevenção de embolia sistêmica não-SNC.
5. Uso, de acordo com uma das reivindicações precedentes, para a preparação de medicamento na prevenção de morte vascular.
6. Uso, de acordo com uma das reivindicações precedentes, ca-
- 15 racterizado pelo fato de que o paciente também exibe pelo menos um dos seguintes fatores de risco:
- a) são de 75 anos ou mais;
- b) em tratamento de hipertensão sistêmica;
- c) acidente vascular anterior, ataque isquêmico transiente ou êm-
- bolo sistêmico não-SNC;
- 20           d) disfunção ventricular esquerda com fração de ejeção ventricu-
- lar esquerda estimada por ecocardiograma ou angiograma (radionuclídeo ou contraste) ser < 45%;
- e) doença vascular periférica (revascularização arterial periférica anterior, amputação de membro e pé, ou a combinação de claudicação in-
- 25 termitente corrente e razão de pressão sanguínea sistólica de tornozelo e braço < 0,9);
- f) idade de 55 a 74 anos e qualquer uma das duas;
- f1) diabetes melito exigindo terapia de fármaco, ou
- f2) infarto do miocárdio anterior documentado ou doença arterial
- 30 coronária documentada.
7. Uso, de acordo com uma das reivindicações precedentes, ca-
- racterizado pelo fato de que os pacientes são de 75 anos ou mais.

8. Uso, de acordo com uma das reivindicações precedentes, caracterizado pelo fato de que o paciente não pode tomar anticoagulante oral.

9. Uso, de acordo com a reivindicação 8, caracterizado pelo fato de que o anticoagulante oral é o antagonista de vitamina K.

5                    10. Uso, de acordo com uma das reivindicações precedentes, caracterizado pelo fato de que se usa hidrogenossulfato de clopidogrel.

11. Artigo de fabricação que compreende:

a) um material de embalagem;

b) clopidogrel e ácido acetilsalicílico; e

10                    c) um rótulo ou inserção de embalagem contida dentro do material de embalagem indicando que clopidogrel e ácido acetilsalicílico são indicados em pacientes que apresentam uma história de fibrilação atrial.

12. Artigo, de acordo com a reivindicação 11, em que o rótulo, guia de medicação, ou inserção de embalagem indica que clopidogrel e ASA  
15                    são indicados em pacientes que exibem pelo menos um dos seguintes fatores de risco:

a) são de 75 anos ou mais;

b) em tratamento de hipertensão sistêmica;

20                    c) acidente vascular anterior, ataque isquêmico transiente ou êmbolo sistêmico não-SNC;

d) disfunção ventricular esquerda com fração de ejeção ventricular esquerda estimada por ecocardiograma ou angiograma (radionuclídeo ou contraste) ser menos de 45%;

25                    e) doença vascular periférica (revascularização arterial periférica anterior, amputação de membro e pé, ou a combinação de claudicação intermitente corrente e razão de pressão sanguínea sistólica de tornozelo e braço < 0,9);

f) idade de 55 a 74 anos e qualquer uma das duas;

f1) diabetes melito exigindo terapia de fármaco, ou

30                    f2) infarto do miocárdio anterior documentado ou doença arterial coronária documentada.

13. Artigo, de acordo com a reivindicação 11, em que o rótulo,

guia de medicação, ou inserção de embalagem indica que clopidogrel e ASA são indicados em pacientes que não podem tomar anticoagulante oral.

- 5      14. Embalagem compreendendo clopidogrel e um rótulo ou clopidogrel, ácido acetilsalicílico e um rótulo, o rótulo compreendendo uma instrução impressa que informa a um usuário prospectivo que clopidogrel e ácido acetilsalicílico são indicados em pacientes que apresentam uma história de fibrilação atrial.

FIG. 1A

Resultado primário

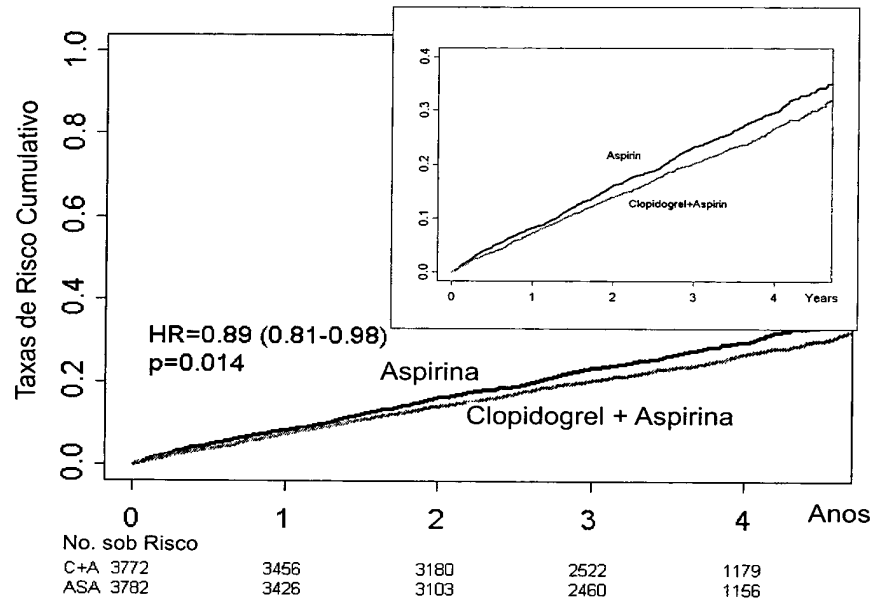


FIG. 1B

Acidente Vascular Cerebral

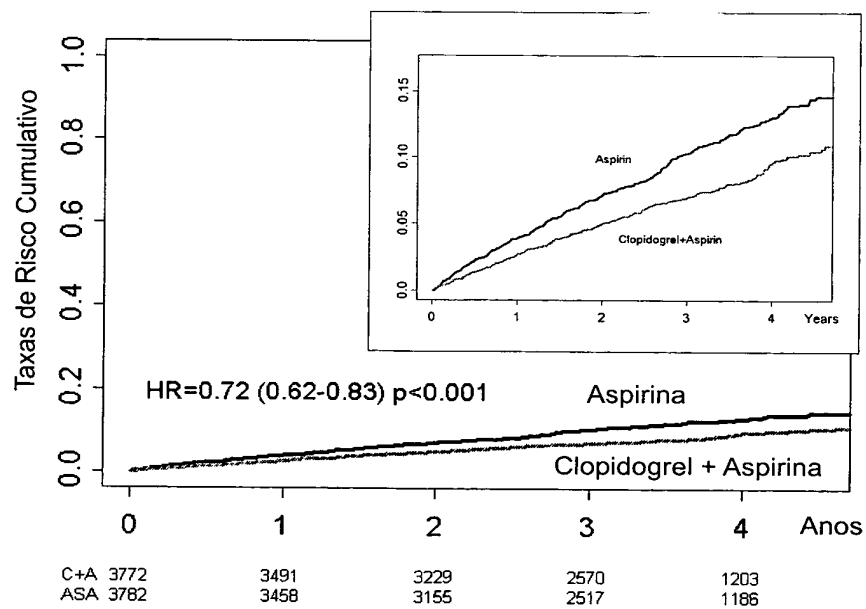


FIG. 2A

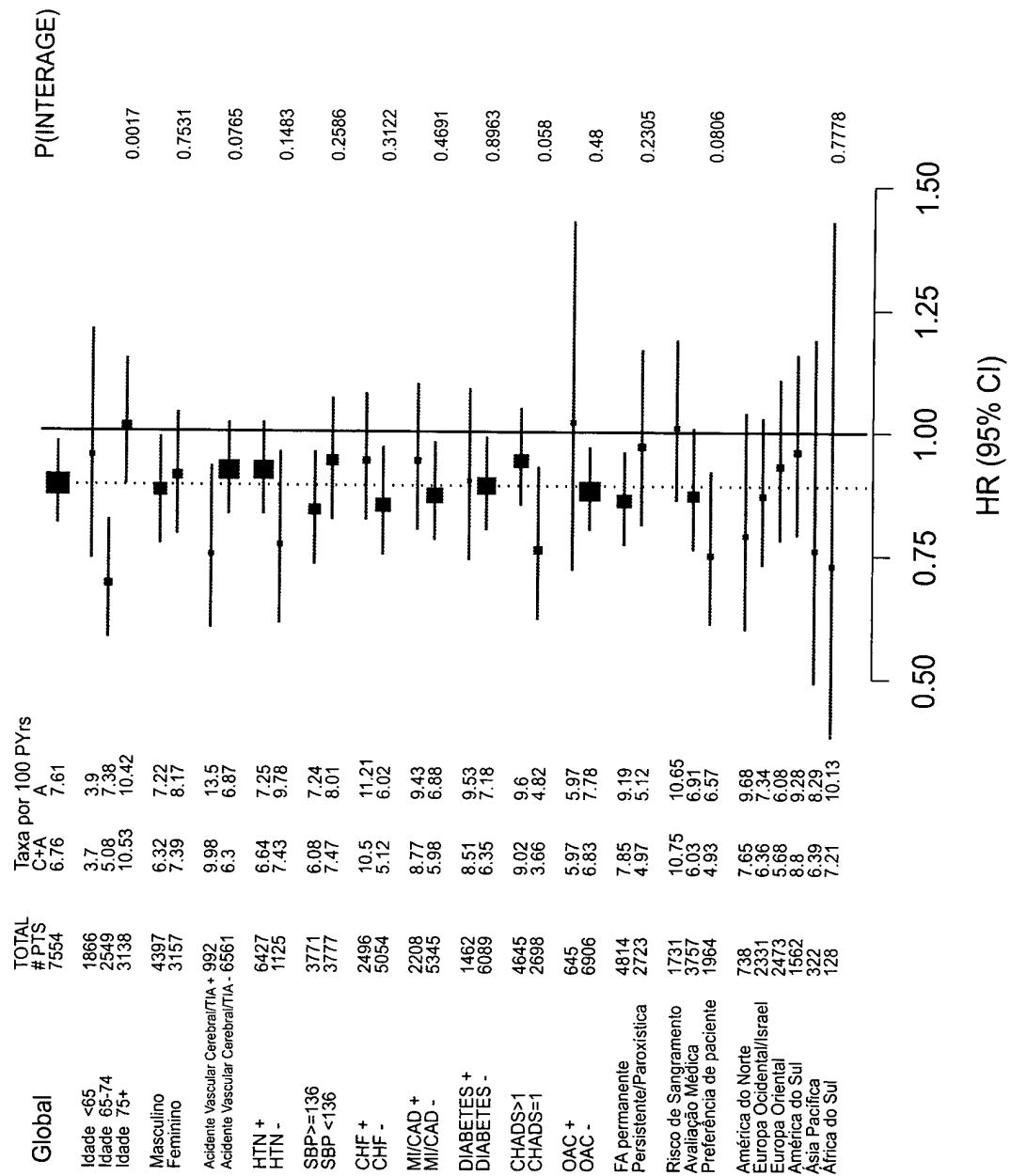
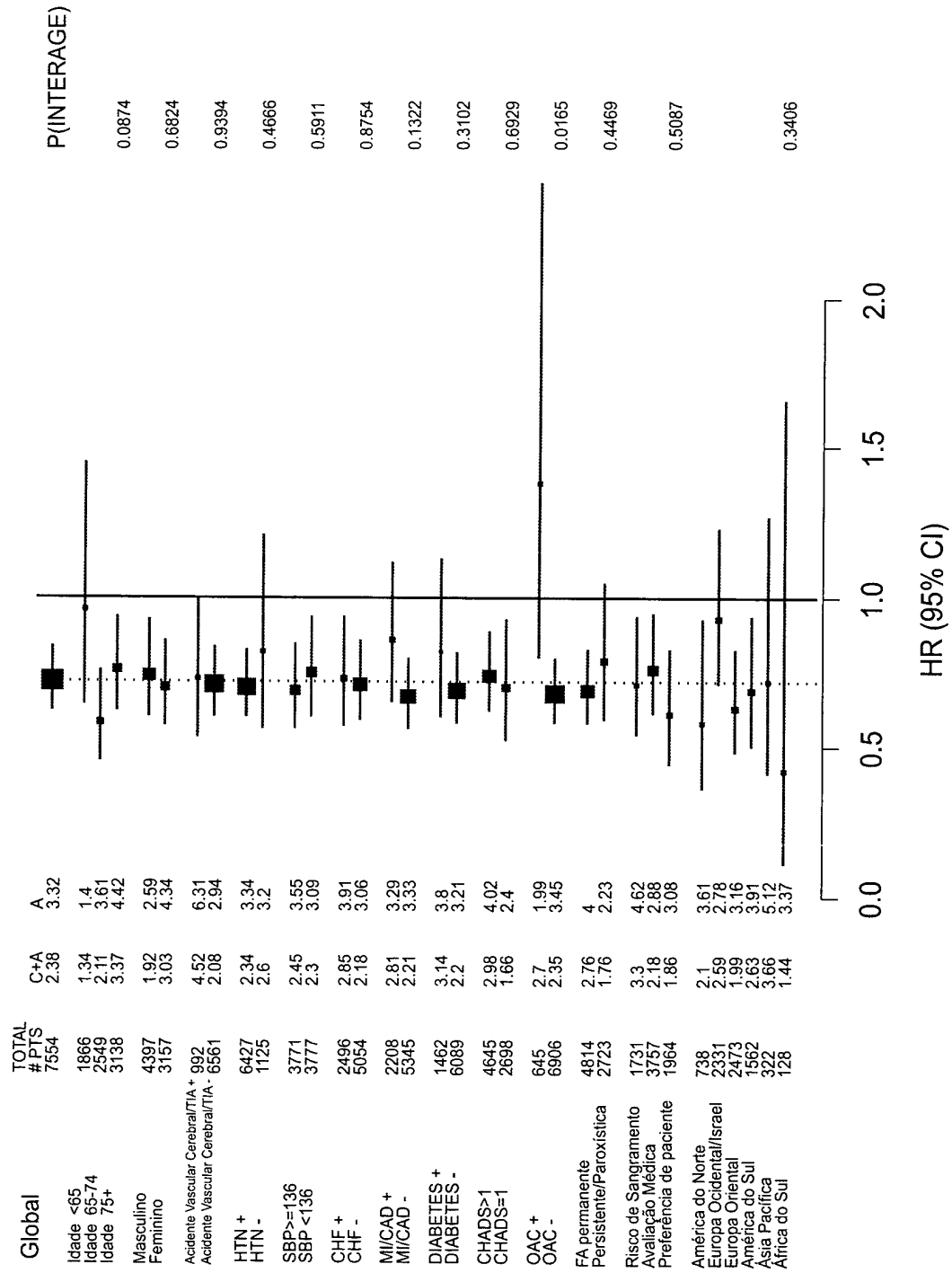


FIG. 2B



## **RESUMO**

**Patente de Invenção: "USO DO CLOPIDOGREL COM ÁCIDO ACETILSALICÍLICO (ASA) PARA A PREPARAÇÃO DE UM MEDICAMENTO PARA USO NA PREVENÇÃO DE EVENTOS VASCULARES MAIORES".**

5           A presente invenção refere-se a pacientes com história de fibrilação atrial ou que sofrem de fibrilação atrial, inadequados a antagonista de Vitamina K, adição de clopidogrel a ASA reduziu eventos vasculares maiores, aumentou hemorragia maior e reduziu acidente vascular cerebral.