

## **La dronédarone (Multaq®) a réduit l'incidence et la durée d'hospitalisation chez les patients atteints de fibrillation auriculaire**

*- Une nouvelle analyse post-hoc de l'étude ATHENA a montré que Multaq®, en complément d'un traitement conventionnel, a permis une diminution significative de 28 % du nombre total de journées d'hospitalisation chez les patients présentant une fibrillation ou un flutter auriculaire -*

**La Nouvelle-Orléans, Louisiane - 11 Novembre 2008** – Une nouvelle analyse de l'étude ATHENA a montré que la dronédarone a réduit significativement l'incidence et la durée totale d'hospitalisation chez les patients atteints de fibrillation auriculaire (FA) ou de flutter auriculaire. Cette analyse post-hoc a été présentée lors des Journées scientifiques 2008 de l'*American Heart Association* (AHA) à La Nouvelle-Orléans, en Louisiane.

Dans cette nouvelle analyse, la dronédarone a réduit significativement de 28% ( $p < 0,001$ ) le nombre total de journées d'hospitalisation (9 995 journées contre 13 986 journées) par rapport au placebo, ainsi que de 35% ( $p < 0,001$ ) la durée totale des séjours hospitaliers d'origine cardiovasculaire (5 875 journées contre 9 073 journées).

Outre la réduction démontrée de 37 % ( $p < 0,001$ ) des hospitalisations liées à une FA, la dronédarone a aussi diminué de 14 % ( $p = 0,016$ ) l'incidence des premières hospitalisations d'origine cardiovasculaire non liées à la FA (infarctus du myocarde ou angor instable, par exemple). La dronédarone n'a pas augmenté l'incidence des hospitalisations d'origine non cardiovasculaires comparé au bras placebo.

*« L'incidence des admissions hospitalières pour fibrillation auriculaire a considérablement augmenté ces dernières années, et il est nécessaire de disposer d'alternatives thérapeutiques pour alléger le poids socio-économique que représente cette maladie »* a déclaré le Docteur Christian Torp-Pedersen de l'Hôpital universitaire Gentofte de Copenhague, au Danemark, et membre du comité directeur de l'étude ATHENA. *« Ces nouvelles données ATHENA révèlent que pour la première fois, un antiarythmique a permis une réduction significative de l'incidence des hospitalisations et de leur durée, ce qui a conduit à une diminution substantielle de leur l'impact dans cette population de patients. »*

Une deuxième analyse post-hoc, également présentée lors du congrès de l'AHA, a confirmé les propriétés de la dronédarone sur le maintien du rythme sinusal et du contrôle de la fréquence cardiaque. Ces propriétés avaient déjà été démontrées lors des essais EURIDIS<sup>1</sup>, ADONIS<sup>1</sup> et ERATO<sup>2</sup> chez des patients à plus faible risque. Cette nouvelle analyse a montré que la dronédarone permet de réduire l'incidence de la première récurrence de fibrillation auriculaire de 25 % ( $p < 0,001$ ), comparé au placebo, chez des patients en rythme sinusal à l'inclusion dans l'étude. La dronédarone a aussi permis de réduire l'incidence de la première cardioversion électrique de 31 % ( $p < 0,001$ ), comparé au placebo.

De plus, lors d'épisodes de fibrillation auriculaire, la dronédarone a diminué la fréquence cardiaque moyenne à 78 battements/minute, contre 87 pour le placebo ( $p < 0,001$ ). Le nombre de patients en fibrillation auriculaire permanente pendant l'étude était significativement moins élevé dans le groupe dronédarone (178 patients soit 7,7%) que dans le groupe placebo (295 patients soit 12,7%) ( $p < 0,001$ ). Chez ces patients, la dronédarone a permis une réduction non significative de 26% ( $p=0,096$ ) du risque d'hospitalisation d'origine cardiovasculaire ou de décès. Ces résultats sont cohérents avec les résultats généraux de l'étude.

*« Cette nouvelle analyse complémentaire de l'étude ATHENA, montre que la dronédarone a une activité sur le maintien du rythme sinusal et sur le contrôle de la fréquence ventriculaire chez des patients à plus haut risque et ayant une fibrillation auriculaire »* a ajouté le professeur Richard Page, responsable de la Division de Cardiologie à l'École de médecine de l'Université de l'État de Washington à Seattle, États-Unis, et membre du comité directeur de l'étude ATHENA. *« Chez des patients en fibrillation auriculaire permanente, la tendance observée vers une réduction de l'hospitalisation d'origine cardiovasculaire et des décès, critère principal de l'étude, est intéressante et suggère que le bénéfice de la dronédarone n'est pas uniquement lié au maintien du rythme sinusal ».*

Les effets indésirables de la dronédarone les plus fréquemment rapportés, comparativement au placebo, sont de type digestif (26 % contre 22 %) et cutané (10 % contre 8 %, essentiellement des éruptions). Il a également été observé une légère élévation de la créatinine sanguine (4,7 % contre 1 %) due à une inhibition de la sécrétion tubulaire de la créatinine dans les reins. Le mécanisme lié à l'augmentation de la créatinine sanguine a été bien défini lors d'une étude distincte réalisée chez des volontaires sains et n'indique pas de toxicité rénale. Le profil de tolérance cardiovasculaire de la dronédarone établi par l'étude ATHENA révèle un faible risque d'effet pro-arythmique et pas d'augmentation du nombre d'hospitalisations pour insuffisance cardiaque congestive. Le taux d'arrêts prématurés de traitement pendant l'étude était comparable dans les deux groupes étudiés.

\*\*\*

## A propos de la fibrillation auriculaire

La fibrillation auriculaire (FA) est une arythmie cardiaque courante caractérisée par des contractions anarchiques désorganisées et sans coordination des cavités supérieures du cœur, pouvant être à l'origine de palpitations, d'essoufflement et de fatigue. Actuellement, la FA se traduit par un impact économique important pour la société.<sup>3</sup> Les soins hospitaliers et les gestes interventionnels effectués, représentent 70 % du coût annuel de la prise en charge de la FA.<sup>4</sup> L'hospitalisation pour FA a fortement augmenté (d'un facteur de 2 à 3), au cours des dernières années.<sup>5</sup> La FA est maintenant responsable du tiers de l'ensemble des hospitalisations pour arythmie et du tiers des décès, et elle touche près de sept millions de personnes dans l'Union européenne et aux États-Unis.<sup>6</sup>

Avec le vieillissement, la FA devient plus fréquente avec les modifications du cœur liées à l'âge ou la présence d'une maladie cardiovasculaire. La FA multiplie par 5 le risque d'accident vasculaire cérébral (AVC) et par 2 à 3 celui d'infarctus du myocarde. La FA double également le risque de décès et c'est un facteur de risque indépendant de mort subite d'origine cardiaque.

Sans traitement adapté, la FA peut entraîner de graves complications comme un AVC ou une insuffisance cardiaque congestive. Outre la prévention de l'AVC et la réduction du fardeau que représente cette maladie pour le patient, la réussite de la prise en charge de la FA repose sur une diminution de la morbi-mortalité cardiovasculaire.<sup>7</sup>

Chez les patients atteints de FA, le traitement vise l'arythmie elle-même mais aussi la prévention de la maladie thromboembolique (occlusion d'un vaisseau sanguin par les fragments d'un caillot sanguin ayant migré de son site d'origine dans un autre vaisseau). La fibrillation auriculaire peut être traitée par des médicaments ralentissant la fréquence cardiaque ou restaurant le rythme sinusal.

## A propos de l'étude ATHENA

ATHENA est la seule étude de morbi-mortalité évaluant en double aveugle un antiarythmique chez des patients présentant une fibrillation auriculaire. 4 628 patients ont été inclus dans cette étude, menée dans plus de 550 centres dans 37 pays.

Les résultats de l'étude ATHENA ont montré que la dronédarone, en complément de traitements conventionnels, permettait une réduction statistiquement significative du critère de jugement principal qui rassemblait hospitalisations cardiovasculaires et décès toutes causes confondues, de 24 % ( $p < 0,001$ ) par rapport au placebo, et qu'elle diminuait également le risque d'hospitalisation cardiovasculaire de 25 % ( $p < 0,001$ ). Ces résultats s'accompagnaient d'un profil de tolérance favorable.

Les patients dans l'étude étaient âgés de 75 ans ou plus (avec ou sans facteurs de risques cardiovasculaires) ou de moins de 75 ans avec au moins un facteur de risque cardiovasculaire supplémentaire (hypertension artérielle, diabète, antécédent d'accident vasculaire cérébral, taille de l'oreillette gauche supérieure à 50 mm ou fraction d'éjection ventriculaire gauche inférieure à 40 %). Les patients avec une insuffisance cardiaque décompensée (classe IV NYHA) étaient exclus de l'étude. Ils étaient répartis par randomisation entre un groupe recevant la dronédarone 400 mg deux fois par jour et un groupe recevant un placebo, et la durée maximale du suivi était de 30 mois.

L'étude ATHENA avait pour objectif de démontrer un bénéfice potentiel de la dronédarone vis-à-vis du critère d'évaluation principal composite associant mortalité toutes causes confondues et hospitalisations cardiovasculaires, comparativement à un placebo. Les critères d'évaluation secondaires pré-spécifiés dans le protocole incluaient les décès toutes causes confondues, les décès d'origine cardiovasculaire et les hospitalisations pour raison cardiovasculaire. Un autre critère d'évaluation secondaire prédéfini était l'incidence des effets indésirables observés pendant le traitement et qui comprenaient : tous les effets indésirables, les effets indésirables graves et les effets indésirables ayant conduit à l'arrêt du traitement pendant l'étude.

### A propos de la dronédarone (Multaq®)

La dronédarone (Multaq®) est un médicament en développement et le seul antiarythmique qui a montré une réduction de la morbidité et de la mortalité chez les patients atteints de fibrillation auriculaire ou flutter auriculaire avec un profil de tolérance favorable et un faible risque d'effet pro-arythmique (incluant les torsades de pointe) et de toxicité organique extra cardiaque. La dronédarone, découverte et développée par la recherche de sanofi-aventis, a été étudiée dans le cadre d'un développement clinique où ont participé plus de 6200 patients. La dronédarone représente l'une des innovations thérapeutiques majeures des vingt dernières années dans la fibrillation auriculaire. La Food and Drug Administration américaine (FDA) a accordé une revue prioritaire à la dronédarone (Multaq®) et un dossier d'enregistrement est également examiné par l'Agence européenne des médicaments.

### A propos de sanofi-aventis

Sanofi-aventis est un leader mondial de l'industrie pharmaceutique qui recherche, développe et diffuse des solutions thérapeutiques pour améliorer la vie de chacun. Le groupe est coté en bourse à Paris (EURONEXT : SAN) et à New York (NYSE : SNY).

#### CONTACT MEDIA:

Philippe BARQUET

Tel: +33 (0)6.70.48.61.28 / email: [philippe.barquet@sanofi-aventis.com](mailto:philippe.barquet@sanofi-aventis.com)

### Références bibliographiques

- <sup>1</sup> Singh et al. Dronédarone for maintenance of sinus rhythm in atrial fibrillation or flutter. *N Engl J Med.* 2007 Sep 6;357(10):987-99
- <sup>2</sup> Davy JM, Herold M et al. Dronédarone for the control of ventricular rate in permanent atrial fibrillation: the Efficacy and safety of dronedarone for the control of ventricular rate during atrial fibrillation (ERATO) study. *Am Heart J.* 2008 Sep;156(3):527.e1-9.
- <sup>3</sup> Le Heuzey, Jean-Yves MD a,\*; Paziud, Olivier MD a; Piot, Olivier MD b; Ait Said, Mina MD a; Copie, Xavier MD, PhD b; Lavergne, Thomas MD a; Guize, Louis MD a. Cost of care distribution in atrial fibrillation patients: The COCAF study. *American Heart Journal.* 147(1):121-126, January 2004. Available at: <http://pt.wkhealth.com/pt/re/amhj/abstract.00000406-200401000-00022.htm?jsessionid=JFPb2sjqTnyR8JVGnPlwpt1WxFn12BgC4yY0LmPWHvP4LL5TIVYI-1891305337!181195628!8091I-1>. Last accessed: 24<sup>th</sup> October 2008.
- <sup>4</sup> Ringborg A, Nieuwlaat R, Lindgren P, Jönsson B, Fidan D, Maggioni AP, Lopez-Sendon J, Stepinska J, Cokkinos DV, Crijns HJ. Costs of atrial fibrillation in five European countries: Results from the Euro Heart Survey on atrial fibrillation. *Europace.* 2008 Apr;10(4):403-11. Epub 2008 Mar 7.
- <sup>5</sup> Wattigney WA, *circulation.* 2003;108:711-716.
- <sup>6</sup> Fuster V et al. ACC/AHA/ESC Guidelines. *European Heart Journal* 2006; 27: 1979–2030
- <sup>7</sup> Hohnloser S, et al. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2008;19:69-73.