

Les résultats de l'étude DIONYSOS montrent les profils respectifs de la dronédarone et de l'amiodarone

Paris – Le 23 décembre, 2008 – Sanofi-aventis (Bourse de Paris : Euronext: SAN; et de New York: NYSE: SNY) annonce aujourd'hui les résultats de l'étude DIONYSOS. Cette étude a comparé l'efficacité et la tolérance de la dronédarone à celles de l'amiodarone dans le maintien du rythme sinusal, chez 504 patients souffrant de fibrillation auriculaire (FA) persistante, lors d'un traitement de courte durée (suivi moyen de 7 mois). Comme attendu, la dronédarone a montré une moindre incidence d'effets indésirables pré-spécifiés, mais plus d'événements associés au critère composite de jugement principal (récidive de FA ou arrêt prématuré du traitement pour cause d'intolérance ou de manque d'efficacité).

Au total, 184 patients (73,9%) ont atteint le critère principal d'évaluation dans le groupe dronédarone, contre 141 patients (55,3%) dans le groupe amiodarone ($p < 0,001$). Après une cardioversion électrique réussie, une récurrence de FA a été observée chez 36,5% des patients du groupe dronédarone contre 24,3% des patients du groupe amiodarone. Les patients traités par amiodarone ont eu tendance à arrêter prématurément le traitement plus souvent que ceux traités par dronédarone (34 contre 26).

L'étude DIONYSOS a également montré une diminution de 20% en faveur de la dronédarone comparativement à l'amiodarone sur le critère secondaire pré-spécifié de tolérance (83 contre 107 ; $p = 0,1291$). Ce critère secondaire incluait les effets indésirables de type thyroïdien, hépatique, pulmonaire, neurologique, cutané, oculaire et gastro-intestinal, ou tout arrêt prématuré du traitement pour effets indésirables quel qu'en soit la nature. Dans le groupe dronédarone, moins d'effets indésirables thyroïdiens (2 contre 15) et neurologiques (3 contre 17) ont été observés, ainsi que moins d'arrêts prématurés du traitement pour effet indésirable, quelle qu'en soit la nature (13 contre 28). En revanche, les effets indésirables de type gastro-intestinaux (nausées, diarrhées, vomissements) ont été plus fréquents dans le groupe dronédarone (32 contre 13), tel qu'observé dans les études antérieures.

Comme prédéfini dans le protocole, après exclusion des effets indésirables gastro-intestinaux du critère secondaire de tolérance, une diminution statistiquement significative de 39 % en faveur de la dronédarone (61 contre 99 ; $p = 0,0021$) a été observée. Dans le groupe dronédarone, moins de bradycardies (8 contre 22) et moins de cas d'allongement prononcés de l'intervalle QTc (27 contre 52) ont été observés par rapport au groupe amiodarone. Aucune torsade de pointes n'a été rapportée pendant l'étude.

« Ces résultats étaient attendus. L'amiodarone - plus efficace sur le risque de récurrence de la fibrillation auriculaire détectée à l'ECG, mais au prix d'une toxicité organique à long terme plus importante - doit rester le traitement anti-arythmique de dernier recours chez tous les patients, sauf ceux présentant une insuffisance cardiaque sévère » a déclaré le Pr John Camm, de l'université St George's de Londres.

Bien que l'étude DIONYSOS n'ait pas été conçue pour évaluer la morbidité ou la mortalité cardiovasculaire, comme réalisé lors d'un traitement de longue durée par dronédarone dans l'étude ATHENA, les décès rapportés pendant le traitement dans le groupe dronédarone ont été moins nombreux que dans le groupe amiodarone (2 contre 5).

Les résultats détaillés de l'étude DIONYSOS seront soumis comme prévu aux autorités réglementaires. Les résultats de l'étude seront également présentés dans le cadre d'un congrès scientifique en 2009.

A propos de Multaq® (dronedarone)

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 de 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. Multaq®, découvert et développé par la recherche de sanofi-aventis, a été étudié dans le cadre d'un développement clinique auquel ont participé plus de 6000 patients. Multaq® 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 Multaq® et un dossier d'enregistrement est également examiné par l'Agence européenne des médicaments.

A propos de l'étude DIONYSOS

DIONYSOS est une étude randomisée en double aveugle, sur groupes parallèles, de courte durée qui a comparé l'efficacité et la sécurité d'emploi de la dronédarone (400 mg 2 fois par jour) et de l'amiodarone (600 mg par jour en dose de charge pendant 28 jours, puis 200 mg par jour par la suite), chez 504 patients souffrant de fibrillation auriculaire avérée depuis plus de 72 heures, sous traitement anticoagulant et pour lesquels une cardioversion ou un traitement antiarythmique était indiqué, de l'avis de l'investigateur.

Le critère de jugement principal correspondait à la récurrence de la fibrillation auriculaire documentée par ECG ou à l'arrêt prématuré du traitement pour cause d'intolérance ou de manque d'efficacité.

Le critère principal prédéfini d'évaluation de la tolérance intégrés les effets indésirables thyroïdiens, hépatiques, pulmonaires, neurologiques, cutanés, oculaires et gastro-intestinaux, de façon à comparer le profil général de tolérance des deux agents. L'analyse des différents composants de ce critère d'évaluation était pré-spécifiée, de même que leur analyse après exclusion des effets gastro-intestinaux, pour permettre une interprétation clinique des résultats généraux de l'étude.

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. Elle a été menée dans plus de 550 centres dans 37 pays et a porté sur un total de 4628 patients.

Les résultats de l'étude ATHENA avaient révélé 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, soit 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 étudiés étaient âgés de 75 ans ou plus (avec ou sans facteurs de risque cardiovasculaires) ou plus de 70 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 étaient randomisée en un groupe recevant Multaq® 400 mg deux fois par jour et un groupe recevant un placebo, la durée maximale du suivi était de 30 mois.

L'étude ATHENA avait pour objectif de démontrer un bénéfice potentiel de Multaq[®] vis-à-vis du critère d'évaluation principal composite associant mortalité toutes causes confondues et hospitalisations pour motif 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 (entre la première et la dernière prise du produit à l'étude plus 10 jours) 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 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 PARIS : SAN) et à New York (NYSE : SNY).

Déclarations prospectives

Ce communiqué contient des déclarations prospectives (au sens du U.S. Private Securities Litigation Reform Act of 1995). Ces déclarations ne constituent pas des faits historiques. Ces déclarations comprennent des projections relatives au développement de produits et à leur potentiel et des estimations ainsi que les hypothèses sur lesquelles celles-ci reposent, des déclarations portant sur des projets, des objectifs, des intentions et des attentes concernant des événements, des opérations, des produits et des services futurs ou les performances futures. Ces déclarations prospectives peuvent souvent être identifiées par les mots « s'attendre à », « anticiper », « croire », « avoir l'intention de », « estimer » ou « planifier », ainsi que par d'autres termes similaires. Bien que la direction de sanofi-aventis estime que ces déclarations prospectives sont raisonnables, les investisseurs sont alertés sur le fait que ces déclarations prospectives sont soumises à de nombreux risques et incertitudes, difficilement prévisibles et généralement en dehors du contrôle de sanofi-aventis, qui peuvent impliquer que les résultats et événements effectifs réalisés diffèrent significativement de ceux qui sont exprimés, induits ou prévus dans les informations et déclarations prospectives. Ces risques et incertitudes comprennent notamment les incertitudes inhérentes à la recherche et développement, les futures données cliniques et analyses, y compris postérieures à la mise sur le marché, les décisions des autorités réglementaires, telles que la FDA ou l'EMA, d'approbation ou non, et à quelle date, de la demande de dépôt d'un médicament, d'un procédé ou d'un produit biologique pour l'un de ces produits candidats, ainsi que leurs décisions relatives à l'étiquetage et d'autres facteurs qui peuvent affecter la disponibilité ou le potentiel commercial de ces produits candidats, l'absence de garantie que les produits candidats s'ils sont approuvés seront un succès commercial, l'approbation future et le succès commercial d'alternatives thérapeutiques ainsi que ceux qui sont développés ou identifiés dans les documents publics déposés par sanofi-aventis auprès de l'AMF et de la SEC, y compris ceux énumérés dans les rubriques « Facteurs de risque » et « Déclarations prospectives » du document de référence 2007 de sanofi-aventis ainsi que dans les rubriques « Risk Factors » et « Cautionary Statement Concerning Forward-Looking Statements » du rapport annuel 2007 sur Form 20-F de sanofi-aventis, qui a été déposé auprès de la SEC. Sanofi-aventis ne prend aucun engagement de mettre à jour les informations et déclarations prospectives sous réserve de la réglementation applicable notamment les articles 223-1 et suivants du règlement général de l'autorité des marchés financiers.

CONTACT :

Philippe BARQUET

Tél. : +33 (0)6.70.48.61.28

philippe.barquet@sanofi-aventis.com