

Le New England Journal of Medicine publie les résultats de l'étude ATHENA évaluant Multaq® (dronédarone) dans la fibrillation auriculaire

-Multaq® (dronédarone) a réduit significativement de 24% le risque d'hospitalisation d'origine cardiovasculaire ou de décès chez les patients atteints de fibrillation auriculaire-

Paris – Le 11 février, 2009 – Sanofi-aventis (Bourse de Paris : Euronext: SAN; et de New York: NYSE: SNY) annonce aujourd'hui la publication des résultats de l'étude ATHENA dans le *New England Journal of Medicine*. L'étude a montré que Multaq® (dronédarone) diminue significativement de 24 % (31,9% contre 39,4 %, $p < 0,001$), le risque de première hospitalisation d'origine cardiovasculaire ou de décès, en complément d'un traitement conventionnel, chez des patients atteints de fibrillation auriculaire ou flutter auriculaire (FA/FLA), ou ayant souffert d'un épisode récent de cette arythmie.

La fibrillation auriculaire est la principale cause d'hospitalisation pour arythmies aux Etats-Unis¹ et représente 1/3 des hospitalisations pour arythmies en Europe². Les hospitalisations pour fibrillation auriculaire ont été multipliées par deux à trois fois au cours des dernières années aux Etats-Unis¹. La fibrillation auriculaire est une maladie complexe qui multiplie le risque d'accident vasculaire cérébral par cinq³, aggrave le pronostic des patients porteurs de risques cardiovasculaires⁴ et double le risque de mortalité⁵.

Selon les auteurs de l'article du *New England Journal of Medicine*, l'étude a montré une réduction significative de 29% de la mortalité cardiovasculaire ($p=0,03$) chez les patients en fibrillation auriculaire. Multaq® a réduit de manière significative (45%) le risque de décès par arythmie ($p=0,01$). Le nombre de décès toutes causes confondues s'est révélé numériquement inférieur de 16% dans le groupe dronédarone en comparaison au groupe placebo ($p=0,18$). Le nombre de premières hospitalisations d'origine cardiovasculaire a été réduit de 26% ($p<0,001$) dans le groupe dronédarone.

«L'étude ATHENA est le premier essai clinique qui montre une réduction de l'incidence des hospitalisations d'origine cardiovasculaire et des décès chez les patients traités pour leur fibrillation auriculaire par un antiarythmique » a commenté le docteur Stefan H. Hohnloser, de la Division d'Électrophysiologie clinique de l'Université J.W. Goethe de Francfort, Allemagne, qui était l'investigateur principal de l'étude ATHENA.

Les principaux effets indésirables rapportés dans le bras Multaq® vs placebo incluent les diarrhées (9,7 % contre 6,2 %), nausées (5,3 % contre 3,1 %), bradycardies (3,5 % contre 1,2 %), allongement du segment QT à l'électrocardiogramme (1,7% vs 0,6%), réactions cutanées, principalement des rashes cutanés (10,3% contre 7,6%) ainsi que des élévations de la créatinine sanguine (4,7% contre 1,3%)*. Le taux d'arrêt définitif du traitement pendant l'étude était comparable entre Multaq® et le placebo (30,2 % contre 30,8 %).

*Le mécanisme lié à l'augmentation de la créatinine sanguine est bien défini dans une autre étude réalisée chez des volontaires sains et n'est pas indicative d'une toxicité rénale.

Le docteur Stuart J. Connolly, directeur de la division de cardiologie de l'Université McMaster, Canada, et co-investigateur principal de l'essai ATHENA confirme : « *Les bénéfices cliniques obtenus avec la dronédarone ont été obtenus sans augmentation significative de maladie thyroïdienne ou de toxicité pulmonaire* ».

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. Au total, 4628 patients ont été inclus dans cette étude qui a été menée dans plus de 550 centres dans 37 pays.

Les patients dans l'étude étaient âgés de 75 ans ou plus (avec ou sans facteurs de risque cardiovasculaire) 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 récente (classe IV de la NYHA) étaient exclus de l'étude. Les patients 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 jours.

L'étude ATHENA avait pour objectif de démontrer un bénéfice potentiel de la dronédarone vs placebo, vis-à-vis du critère composite d'évaluation principal associant la mortalité toutes causes confondues et les hospitalisations d'origine cardiovasculaires. 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 motif cardiovasculaire. Le critère d'évaluation de la tolérance prédéfini était l'incidence des effets indésirables qui étaient 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 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. En Europe, les soins hospitaliers et les gestes interventionnels effectués représentent 70 % du coût annuel de la prise en charge de la FA. L'hospitalisation pour FA a fortement augmenté (d'un facteur de 2 à 3) au cours des dernières années. La FA est maintenant responsable du tiers de l'ensemble des hospitalisations pour arythmie et du tiers des décès en Europe et aux Etats-Unis, et elle touche près de sept millions de personnes dans l'Union européenne et aux États-Unis.

Avec l'âge, la FA devient plus fréquente du fait de modifications du cœur liées au vieillissement ou de 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, la réussite de la prise en charge de la FA repose sur une diminution de la morbi-mortalité cardiovasculaire.

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 FA peut être traitée par des médicaments ralentissant la fréquence cardiaque ou restaurant le rythme sinusal.

A propos de la dronédarone (Multaq®)

Multaq® (dronédarone) est un médicament en développement et le seul antiarythmique qui a montré une réduction significative de la morbidité et de la mortalité chez des patients atteints de fibrillation auriculaire ou de flutter auriculaire. Multaq®, découvert et développé par la recherche de sanofi-aventis, a été étudié dans le cadre d'un développement clinique où ont participé plus de 6200 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 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.

(1) Singh SN et al. J Am Coll Cardiol. 2006;48:721-730

(2) Fuster V et al. ACC/AHA/ESC Guidelines. European Heart Journal 2006;27:1979-2030

(3) Wolf et al. Stroke. 1991;22:983-988.

(4) Wachtell K et al. J Am Coll Cardiol. 2005;45:712-719.

(5) Benjamin EJ et al. Circulation. 1998;98:946-952.

CONTACT :

Philippe BARQUET

Tél. : +33 (0)6.70.48.61.28

philippe.barquet@sanofi-aventis.com