

La FDA Approuve Multaq® chez les Patients souffrant de Fibrillation Atriale ou de Flutter Atrial

- Approbation de Multaq® dans la réduction du risque d'hospitalisation cardiovasculaire chez les patients souffrant de fibrillation atriale ou de flutter atrial -

- Lancement commercial aux Etats-Unis prévu pour l'été 2009 -

Paris, France – Le 2 Juillet 2009 – Sanofi-aventis (EURONEXT : SAN et NYSE : SNY) annonce aujourd'hui l'approbation de Multaq® (dronédarone-comprimé de 400 mg), par la Food and Drug Administration (FDA) américaine. Les patients souffrant de fibrillation atriale ou de flutter atrial vont bientôt pouvoir bénéficier d'une nouvelle option thérapeutique permettant une meilleure prise en charge de leur maladie. Multaq® est le premier antiarythmique approuvé aux Etats-Unis pour un bénéfice clinique dans la réduction des hospitalisations d'origine cardiovasculaire, chez les patients atteints de fibrillation atriale ou de flutter atrial.

Multaq® est un antiarythmique indiqué dans la réduction du risque d'hospitalisation cardiovasculaire chez les patients atteints de fibrillation atriale (FA) paroxystique ou persistante ou de flutter atrial (FLA) associé à des facteurs de risque cardiovasculaire, ayant présenté un épisode récent de FA ou FLA, étant en rythme sinusal ou devant faire l'objet d'une cardioversion. Les risques cardiovasculaires associés sont : un âge supérieur à 70 ans, une hypertension artérielle, un diabète, des antécédents d'accident vasculaire cérébral, un diamètre de l'oreillette gauche \geq 50 mm ou une fraction d'éjection ventriculaire gauche $<$ 40 %. L'approbation de la FDA est basée sur cinq essais cliniques randomisés, multicentriques et internationaux qui ont porté sur environ 6300 patients.

« L'approbation de Multaq® par la FDA représente une étape importante dans la prise en charge de la fibrillation atriale ou du flutter atrial. Elle démontre l'engagement de sanofi-aventis de mettre à disposition des patients et des médecins des médicaments innovants dans des domaines thérapeutiques où les besoins médicaux sont importants », a déclaré Christopher A. Viehbacher, Directeur Général de sanofi-aventis. « Sanofi-aventis est fier de pouvoir mettre sur le marché des traitements innovants et contribuer ainsi à enrayer l'impact de la fibrillation atriale sur la santé publique. »

L'étude ATHENA a évalué l'efficacité et la tolérance de Multaq® chez les patients atteints de FA ou FLA, ou ayant souffert d'un épisode récent de ces arythmies (71% des patients n'avaient pas d'insuffisance cardiaque, 29% avaient une insuffisance cardiaque de stade I-III de la classification NYHA – New York Heart Association). Cette étude a atteint son objectif principal en démontrant que Multaq® (dronédarone), 400 mg deux fois par jour, en complément d'un traitement conventionnel, réduit de 24 % ($p < 0,001$) le critère composite associant le risque d'hospitalisation d'origine cardiovasculaire ou de décès toutes causes confondues par rapport au placebo. Cette réduction a été, de manière générale, constante dans tous les sous-groupes de patients, quelques soient leurs caractéristiques à l'inclusion ou les médicaments reçus.

Les patients sous Multaq® ont eu davantage de diarrhées, nausées, bradycardies, allongement du segment QT et rashes cutanés, que ceux recevant du placebo.

Multaq® est contre-indiqué chez les patients atteints d'insuffisance cardiaque sévère (stade IV de la classification NYHA) ou présentant une insuffisance cardiaque de stade II ou III avec un épisode récent de décompensation ayant nécessité une hospitalisation ou un traitement dans un service spécialisé dans l'insuffisance cardiaque. Cette population instable de patients correspond à celle de l'étude ANDROMEDA où une augmentation de plus de deux fois du taux de mortalité a été observée chez les patients qui avaient reçu de la dronédarone.

Les études ATHENA et ANDROMEDA ont permis d'obtenir deux groupes de données permettant l'évaluation du rapport bénéfice / risque de Multaq®, chez des populations de patients significativement différentes.

Pour s'assurer que Multaq® est prescrit correctement aux patients pouvant en bénéficier, sanofi-aventis U.S. LLC a également annoncé le lancement d'un programme de partenariat avec les professionnels de santé pour une prise en charge et un traitement adaptés "mPACT™" (*Multaq Partnership for Appropriate Care and Treatment*). Ce programme fait partie du plan d'évaluation et de gestion du risque "REMS" (*Risk Evaluation and Mitigation Strategy*) développé par sanofi-aventis U.S. LLC. Le partenariat mPACT™ a été développé afin d'aider les professionnels de santé à identifier les patients pouvant recevoir Multaq® tout en s'assurant que le traitement est utilisé de manière sûre afin d'en limiter les risques. Ce programme de gestion du risque comprend un plan de communication pour les cardiologues, un guide d'information pour les patients ainsi qu'une étude de surveillance après la mise sur le marché de Multaq®.

« Nous sommes heureux que la FDA ait accordé une autorisation de mise sur le marché à Multaq® dans un domaine médical qui a vu peu de nouvelles options thérapeutiques ces vingt dernières années », a déclaré le Dr. Marc Cluzel, Senior Vice Président, Recherche et Développement, sanofi-aventis. « Les efforts de recherche et de développement de sanofi-aventis dans ce domaine sont récompensés aujourd'hui et nous espérons que cela bénéficiera à de nombreux patients souffrant de cette maladie. »

Avec le vieillissement de la population mondiale, l'incidence de la fibrillation atriale est en augmentation. La maladie, qui est en passe de devenir un problème de santé publique, touche environ 2,5 millions de personnes aux États-Unis et 4,5 millions de personnes dans l'Union Européenne. La fibrillation atriale peut engager le pronostic vital du patient. Elle représente une charge significative pour les patients, les médecins et les payeurs.

« Nous sommes impatients de voir cette nouvelle option thérapeutique offerte par Multaq® rapidement disponible pour les patients souffrant de fibrillation atriale paroxystique ou persistante ou de flutter atrial », a déclaré le professeur Stuart Connolly, Directeur de la Division de Cardiologie de l'Université de McMaster, Hamilton, Canada, et co-investigateur principal de l'étude ATHENA. « Les études cliniques ont montré que Multaq® réduit le risque d'hospitalisation d'origine cardiovasculaire chez les patients souffrant de fibrillation atriale ou flutter atrial. De tels résultats pourraient changer la façon dont nous prenons en charge cette maladie ».

Multaq® doit être administré à la dose d'un comprimé de 400 mg matin et soir au moment du repas et peut être prescrit en ambulatoire. Les effets indésirables les plus fréquents sont les diarrhées, nausées, douleurs abdominales, vomissements, asthénie et rashes cutanés.

Un dossier d'enregistrement de Multaq® est aussi en cours d'examen par l'Agence Européenne des Médicaments (EMA).

A propos de la dronédarone (Multaq®)

Multaq®, découvert et développé par sanofi-aventis, représente l'une des innovations thérapeutiques majeures de ces vingt dernières années dans la fibrillation atriale.

L'efficacité et la tolérance de Multaq® 400 mg deux fois par jour dans la FA / FLA ont été évaluées sur la base de cinq études contrôlées ayant porté sur plus de 6300 patients et ayant inclus plus de 3200 patients sous dronédarone : les études ATHENA, ANDROMEDA, EURIDIS, ADONIS, et DAFNE.

L'étude ATHENA a inclus 4628 patients, dont 2300 ont reçu Multaq® (dronédarone). Cette étude a atteint son objectif principal en démontrant que Multaq®, en complément d'un traitement conventionnel, réduit de 24 % ($p > 0,001$) le critère composite associant le risque de première hospitalisation d'origine cardiovasculaire ou de décès toutes causes confondues par rapport au placebo.

L'étude ANDROMEDA qui a inclus 627 patients en insuffisance cardiaque sur les 1000 prévus, a été arrêtée prématurément du fait d'une augmentation de la mortalité dans le bras dronédarone versus placebo ($n=25$ versus 12, $p=0,027$). Cette augmentation était due à une aggravation de l'insuffisance cardiaque de certains patients.

Les populations de patients incluses dans les études ANDROMEDA et ATHENA étaient significativement différentes. Les patients inclus dans l'étude ANDROMEDA avaient une insuffisance cardiaque relativement sévère et avaient été hospitalisés ou envoyés vers un centre spécialisé dans l'insuffisance cardiaque du fait de l'aggravation de leurs symptômes. Au moment de la randomisation, les patients souffraient majoritairement d'insuffisance cardiaque de stade II ou III (classification NYHA) et seulement 25 % avaient des antécédents de FA/FLA. Au contraire, dans l'étude ATHENA, tous les patients avaient des antécédents de FA/FLA et 71% des patients n'avaient pas d'insuffisance cardiaque (25% de stade I ou II et seulement 4% de stade III, classification NYHA).

Les études ANDROMEDA et ATHENA ont été publiées respectivement en 2008 et 2009 dans le *New England Journal of Medicine* (NEJM).

Importante information sur la tolérance

Multaq® est contre-indiqué chez les patients atteints d'insuffisance cardiaque sévère (stade IV de la classification NYHA) ou présentant une insuffisance cardiaque de stade II ou III avec un épisode récent de décompensation ayant nécessité une hospitalisation ou un traitement dans un service spécialisé dans l'insuffisance cardiaque. Dans une étude contrôlée vs placebo chez des patients en insuffisance cardiaque sévère récemment hospitalisés ou envoyés vers un centre spécialisé dans l'insuffisance cardiaque du fait de l'aggravation de leurs symptômes (l'étude ANDROMEDA), une augmentation de plus de deux fois du taux de mortalité a été observée chez les patients qui avaient reçu de la dronédarone. Ce type de patients ne doit pas recevoir de Multaq®.

Multaq® est aussi contre indiqué dans les blocs auriculo-ventriculaires du second et du troisième degrés et dans la maladie sinusale (sauf chez les patients porteurs de pacemaker), dans les bradycardies < 50 ppm, en cas de QT prolongé (formule de Bazett ≥ 500 ms), ou d'insuffisance hépatique sévère.

Multaq® ne doit pas être administré chez les patientes qui sont ou pourraient être enceintes (catégorie X) ou qui allaitent.

Multaq® ne doit pas être co-administré avec des inhibiteurs puissants du cytochrome CYP 3A ou des produits qui prolongent l'intervalle QT.

Chez les patients développant une insuffisance cardiaque ou ayant une aggravation de leur insuffisance cardiaque, la suspension ou l'arrêt de Multaq® devrait être considéré.

La clairance de la créatinine sanguine augmente d'environ 0,1 mg/dL après l'initiation du traitement avec Multaq®. Cette élévation débute rapidement et atteint un plateau après 7 jours, celle-ci est réversible après l'arrêt du traitement.

Une hypokaliémie ou hypomagnésémie peuvent être observées avec l'administration simultanée de diurétiques éliminant le potassium. Le taux de potassium devrait être maintenu à un niveau normal avant et pendant l'administration.

Pour des informations complètes sur les modalités de prescription, veuillez vous connecter sur le site : <http://products.sanofi-aventis.us/Multaq/Multaq.pdf>

A propos de la fibrillation atriale / flutter atrial

La fibrillation atriale est la principale cause d'hospitalisation pour arythmies aux Etats-Unis et représente 1/3 des hospitalisations pour arythmies en Europe. Les hospitalisations pour fibrillation atriale ont été multipliées par deux à trois fois au cours des dernières années aux Etats-Unis. La fibrillation atriale est une maladie complexe qui multiplie le risque d'accident vasculaire cérébral par cinq, aggrave le pronostic des patients ayant des risques cardiovasculaires associés et double le risque de mortalité. Le flutter atrial est un type d'arythmie moins fréquent que la fibrillation atriale et il évolue fréquemment vers celle-ci.

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). Pour plus d'informations, visitez le site : www.sanofi-aventis.com.

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 2008 de sanofi-aventis ainsi que dans les rubriques « Risk Factors » et « Cautionary Statement Concerning Forward-Looking Statements » du rapport annuel 2008 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.

CONTACTS MEDIA:

Corporate

Philippe BARQUET

Tel: +33 (0)6.70.48.61.28

Email: philippe.barquet@sanofi-aventis.com

US

Marisol PERON

Tel: +1 908-981-6565

Mobile: +1 908-672-9051

Email: marisol.peron@sanofi-aventis.com

POUR PLUS D'INFORMATIONS CONNECTEZ-VOUS SUR :

Multimedia News Release: <http://www.prnewswire.com/mnr/multaq/37750/>

Dronedarone press office: <http://www.dronedarone-atrial-fibrillation-pressoffice.com>