

Sanofi-aventis lance une étude sur Multaq® dans la fibrillation atriale permanente auprès de 10 000 patients

- Nouvelle étude de morbi-mortalité visant à établir les effets de la dronédarone dans une autre population de patients en FA -

Paris, France – Le 12 mai 2010 - Sanofi-aventis (EURONEXT : SAN et NYSE : SNY) annonce aujourd'hui le lancement d'une étude de phase IIIb en double aveugle, randomisée, multinationale, baptisée PALLAS, qui aura pour but d'évaluer le bénéfice clinique potentiel de Multaq® (dronédarone) dans la réduction des événements cardiovasculaires majeurs chez plus de 10 000 patients en fibrillation atriale (FA) permanente. L'annonce de cette étude a eu lieu dans le cadre de *Heart Rhythm 2010*, le 31^e congrès annuel de la *Heart Rhythm Society*.

La FA permanente concerne 50 % des patients souffrant de FA et les expose à un risque plus élevé d'événements cardiovasculaires majeurs. Cette étude est motivée par les résultats post-hoc de l'étude ATHENA ayant permis d'observer une tendance vers la réduction des hospitalisations et décès de cause cardiovasculaire chez les patients considérés en FA dite « permanente » (c'est-à-dire FA/FLA à chaque enregistrement ECG).

« Il s'agit d'une étude d'importance majeure puisqu' aucun antiarythmique, étudié dans le cadre d'une étude clinique de grande envergure, n'a encore permis de réduire la morbidité et la mortalité des patients atteints de FA permanente, » a déclaré le D^r Stuart Connolly de la Division de cardiologie de l'Université McMaster, à Hamilton, au Canada, l'un des investigateurs principaux de l'étude. *« Nous avons conçu l'étude PALLAS pour évaluer plus avant le rôle de Multaq® dans la réduction des événements cardiovasculaires chez les patients en FA. »*

L'objectif principal de l'étude PALLAS est de démontrer une réduction de l'un ou des deux critères d'évaluation composites suivants : 1. Événements cardiovasculaires majeurs (accident vasculaire cérébral, embolie artérielle systémique, infarctus du myocarde ou décès de cause cardiovasculaire) ou 2. Hospitalisation de cause cardiovasculaire ou décès toutes causes confondues parmi les patients atteints de fibrillation atriale permanente présentant des facteurs de risque additionnels. Les objectifs secondaires sont d'évaluer l'efficacité de Multaq® dans la prévention des décès de cause cardiovasculaire, ainsi que la tolérance de ce médicament dans cette population de patients.

« La mise en œuvre de l'étude PALLAS confirme notre grande confiance en Multaq®, et notre volonté d'améliorer le bien-être et la santé cardiovasculaire générale des patients en fibrillation atriale », a déclaré le D^r Marc Cluzel, Vice-Président Exécutif, Recherche et Développement de sanofi-aventis. *« Le recrutement des premiers patients de l'étude PALLAS devrait débuter au troisième trimestre 2010. »*

À propos de l'étude PALLAS

PALLAS est une étude de phase IIIb randomisée, contrôlée par placebo, sur groupes parallèles, en double aveugle, multicentrique et multinationale, comparant l'efficacité de Multaq® 400 mg deux fois par jour à un placebo chez des patients en FA permanente. Tous les patients recevront un traitement standard pour le contrôle de la fréquence cardiaque et la prévention de la formation de caillots sanguins (traitement antithrombotique) ; les patients seront randomisés soit dans le groupe Multaq® 400 mg deux fois par jour, soit dans le groupe placebo.

Parmi les facteurs de risque pris en compte dans les critères d'inclusion figurent l'âge (65 ans et plus) et au moins un des facteurs de risque majeurs suivants : embolie artérielle systémique, infarctus du myocarde, coronaropathie documentée, antécédents d'accident vasculaire cérébral, insuffisance cardiaque symptomatique ou patients âgés de 75 ans et plus atteints d'hypertension artérielle et de diabète. L'insuffisance cardiaque de classe IV selon la *New York Heart Association* (NYHA) ou l'insuffisance cardiaque instable de classe III selon la NYHA constituent des facteurs d'exclusion.

10 800 patients seront recrutés dans 43 pays et 700 sites cliniques. L'étude comporte deux critères d'évaluation composites : 1. Événements cardiovasculaires majeurs (accident vasculaire cérébral, embolie artérielle systémique, infarctus du myocarde ou décès de cause cardiovasculaire) et 2. Hospitalisation de cause cardiovasculaire ou décès toutes causes confondues. La durée de l'étude sera fonction de la survenue du nombre statistiquement nécessaire d'événements répondant aux critères d'évaluation, moyennant une date de fin d'étude commune à tous les sites participants.

À propos de la fibrillation atriale permanente

Avec le vieillissement de la population mondiale, l'incidence de la fibrillation atriale ne cesse d'augmenter. La maladie, qui est en passe de devenir un véritable problème de santé publique, touche environ 4,5 millions de personnes dans l'Union Européenne, où elle représente environ 1/3 des hospitalisations pour arythmies. Les complications de la fibrillation atriale peuvent potentiellement engager le pronostic vital des patients. La FA multiplie par cinq le risque d'accident vasculaire cérébral, dégrade le pronostic des patients présentant des facteurs de risque cardiovasculaire et multiplie par deux le risque de décès. La FA représente un poids significatif pour les patients, les médecins et les systèmes de santé. Dans l'Union européenne, 70 % des coûts relatifs à la prise en charge de la FA sont imputables aux soins hospitaliers et aux procédures interventionnelles.

Selon les recommandations ACC/AHA/ESC, la FA permanente est caractérisée par un rythme sinusal qui ne peut être maintenu après une cardioversion (intervention médicale conçue pour rétablir le rythme sinusal) ou lorsque le patient et le médecin ont décidé de laisser la FA suivre son cours sans effort particulier pour rétablir le rythme sinusalⁱ. La mortalité à un an des patients atteints de FA est élevée et majorée chez les patients souffrant de FA permanente par rapport aux autres types de FAⁱⁱ.

A propos de Multaq®

Découvert et développé par sanofi-aventis, Multaq® a fait l'objet d'un programme de développement clinique exhaustif incluant sept études cliniques randomisées multicentriques internationales et a été étudié auprès d'environ 7 000 patients dont plus de 4 000 ont été traités par Multaq®. L'étude ATHENA est la plus grande étude jamais menée sur un antiarythmique auprès de patients atteints de FA/FLA. Elle a inclus 4 628 patients et son suivi a duré 30 mois. Cette étude a atteint son objectif principal en démontrant que Multaq®, en complément d'un traitement conventionnel, réduit de 24 % ($p < 0,001$) le risque d'hospitalisation d'origine cardiovasculaire ou de décès par rapport au placebo. Ce résultat est entièrement attribuable à la réduction des hospitalisations de cause cardiovasculaire. Multaq® est administré à une dose fixe de 400 mg deux fois par jour, sous forme de comprimés, le matin et le soir au moment des repas. Le traitement par Multaq® ne nécessite pas de dose de charge et peut être instauré en ambulatoire moyennant une surveillance minimale. Les effets indésirables les plus fréquents sont les diarrhées, nausées, vomissements, douleurs abdominales, l'asthénie (faiblesse) et les rashes cutanés.

La Commission européenne a délivré une autorisation de mise sur le marché à Multaq® en novembre 2009. Multaq® est indiqué dans l'Union européenne chez les patients adultes, cliniquement stables, avec un antécédent ou un épisode en cours de fibrillation atriale non permanente, pour prévenir la récurrence de fibrillation atriale ou pour ralentir la fréquence ventriculaire. L'utilisation de Multaq® est

contre-indiquée chez les patients instables présentant une insuffisance cardiaque de classe III-IV de la classification de la *New York Heart Association* (NYHA). L'utilisation de Multaq[®] n'est pas recommandée chez les patients stables ayant présenté une insuffisance cardiaque récente (1 à 3 mois) de classe III / NYHA ou dont la fraction d'éjection ventriculaire gauche est inférieure à 35 %, compte tenu de l'expérience limitée chez ce type de patients.

Aux Etats-Unis, Multaq[®] est 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 cardioversionⁱⁱⁱ. 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 ≥ 50 mm ou une fraction d'éjection ventriculaire gauche (FEVG) <40 %. Multaq[®] est contre-indiqué aux patients atteints d'insuffisance cardiaque de stade IV selon 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.

Multaq[®] est disponible sur le marché américain ainsi qu'au Canada, en Suisse, en Allemagne, au Danemark, en Irlande, en Norvège, en Finlande et au Royaume-Uni. Il sera commercialisé dans la plupart des pays européens en 2010.

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 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 résultats financiers, des événements, des opérations, des services futurs, le développement de produits et leur potentiel 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, la capacité du Groupe à saisir des opportunités de croissance externe 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 2009 de sanofi-aventis ainsi que dans les rubriques « Risk Factors » et « Cautionary Statement Concerning Forward-Looking Statements » du rapport annuel 2009 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 média :

Ingrid Görg-Armbricht, + 33 1 53 77 46 25 or +33 6 38 10 50 87

ingrid.goerg-armbricht@sanofi-aventis.com

ⁱ Fuster V, Ryden LE, Cannom DS, et al. ACC/AHA/ESC 2006 Guidelines for the Management of Patients with Atrial Fibrillation: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the 2001 Guidelines for the Management of Patients With Atrial Fibrillation): developed in collaboration with the European Heart Rhythm Association and the Heart Rhythm Society. *Circulation* 2006;114(7):e257-354.

ⁱⁱ Nieuwlaet R, Prins MH, Le Heuzey JY, et al. Prognosis, disease progression, and treatment of atrial fibrillation patients during 1 year: follow-up of the Euro Heart Survey on atrial fibrillation. *Eur Heart J* 2008;29(9):1181-9.

ⁱⁱⁱ MULTAQ U.S. Prescribing information <http://products.sanofi-aventis.us/Multaq/Multaq.pdf>