



Sanofi fait le point sur l'essai de phase IIIb PALLAS consacré à Multaq®

- Arrêt de l'étude d'extension d'indication dans la fibrillation auriculaire permanente -

- Le profil bénéfices-risques de Multaq reste inchangé pour les patients atteints de fibrillation auriculaire non permanente -

Paris, France – le 7 juillet 2011 - Sanofi (EURONEXT : SAN et NYSE : SNY) annonce aujourd'hui l'interruption de l'essai de phase IIIb PALLAS mené chez des patients atteints de fibrillation auriculaire permanente, une population de patients différente de celle pour laquelle Multaq (dronédarone) est actuellement indiqué et approuvé (à savoir la FA non permanente). Cette décision fait suite aux recommandations du Comité des Opérations et du Comité de contrôle des données de l'étude qui ont observé une augmentation des accidents cardiovasculaires dans le groupe traité par dronédarone. Cette décision n'est pas motivée par des effets indésirables hépatiques.

Sanofi a informé les autorités réglementaires de sa décision. L'entreprise a demandé aux investigateurs de cette étude de phase IIIb d'informer les participants inclus dans l'étude, de leur demander de cesser de prendre le médicament et de se mettre en rapport avec le centre d'étude auquel ils sont rattachés. Cette décision concerne exclusivement les patients inclus dans l'étude PALLAS.

Le profil risques-bénéfiques de Multaq reste inchangé dans son indication approuvée, à savoir dans le traitement de la fibrillation auriculaire non permanente, et les patients actuellement sous Multaq devraient continuer leur traitement en consultation avec leur médecin traitant.

« La sécurité des patients est une priorité pour Sanofi et nous collaborons étroitement avec les autorités réglementaires de tous les pays où ce produit est approuvé ou en cours d'évaluation », a indiqué le docteur Jean-Pierre Lehner, Chief Medical Officer de Sanofi. « Nous continuons de penser que Multaq constitue une option thérapeutique essentielle pour les patients atteints de FA non permanente. »

La fibrillation auriculaire est une maladie grave associée à un risque accru de mortalité prématurée. Il existe deux types de fibrillation auriculaire, la FA non permanente et la FA permanente (présente depuis plus de six mois). Les patients atteints de FA permanente sont exposés à un risque d'accidents cardiovasculaires majeurs plus élevé que les patients en FA non permanente. Multaq est indiqué actuellement dans le traitement de la FA non permanente.

« PALLAS était la première étude d'extension d'indication ayant pour objectif d'évaluer l'apport de la dronédarone dans la réduction des événements cardiovasculaires chez les patients atteints de FA permanente. Aucun essai clinique n'avait encore été conduit pour étudier l'impact d'un anti-



arythmique sur le taux de morbidité et mortalité dans cette catégorie de patients », a expliqué le Docteur Stuart Connolly de la Division de cardiologie de l'Université McMaster à Hamilton au Canada, l'investigateur principal de l'étude PALLAS. « Le comité de pilotage de l'étude PALLAS est naturellement très déçu que l'hypothèse de départ, à savoir l'amélioration du pronostic de ces patients à haut risque, n'ait pas pu être confirmée. »

La population de patients qui a été incluse dans l'étude PALLAS est différente de celle pour laquelle Multaq est actuellement approuvé. Dans l'étude PALLAS, 70 % des 3 149 patients inclus présentaient une FA permanente depuis plus de 2 ans et environ 70 % d'entre eux présentaient au départ une insuffisance cardiaque de classe I à III selon la classification de la New York Heart Association (NYHA). Dans l'étude dont les données ont permis d'obtenir l'indication actuellement approuvée (ATHENA), aucun des patients inclus ne souffrait de FA permanente et moins de 30 % d'entre eux présentaient une insuffisance cardiaque de classe I à III selon la NYHA. Les patients de l'étude PALLAS étaient également plus âgés que ceux de l'étude ATHENA. Dans une étude contrôlée par placebo menée auprès de patients présentant une insuffisance cardiaque sévère ayant nécessité une hospitalisation ou une consultation dans une clinique spécialisée pour une détérioration de leurs symptômes (étude ANDROMEDA), le risque de mortalité des patients traités par Multaq a été multiplié par deux. Ces patients ne doivent pas être traités par Multaq.

Multaq est actuellement approuvé dans l'UE chez les patients adultes, cliniquement stables, avec un antécédent ou un épisode en cours de fibrillation auriculaire (FA) non permanente, pour prévenir la récurrence de FA ou pour ralentir la fréquence ventriculaire. Aux Etats-Unis, Multaq est indiqué pour réduire le risque d'hospitalisation cardiovasculaire chez les patients atteints de fibrillation auriculaire (FA) paroxystique ou persistante ou de flutter auriculaire (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 ≥ 50 mm ou une fraction d'éjection ventriculaire gauche [FEVG] < 40 %.

Près de 400 000 patients dans le monde ont été traités par Multaq à ce jour.

A propos de PALLAS

PALLAS (Permanent Atrial fibrillation outcome Study using Dronedronone on top of standard therapy) était 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. Les patients devaient être âgés de plus de 65 ans et présenter au moins une des comorbidités suivantes : embolie artérielle systémique, infarctus du myocarde, coronaropathie documentée, antécédents d'accident vasculaire cérébral, insuffisance cardiaque symptomatique ou être âgés de 75 ans et plus et présenter une hypertension artérielle et un 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 constituaient des facteurs d'exclusion.

L'étude comportait 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.

A propos de la fibrillation auriculaire permanente

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 sinusal. D'après le suivi à un an de l'étude Euro Heart Survey, la mortalité à un an des patients en FA était élevée et le risque persistant. La mortalité (5,3 %) était comparable à celle observée dans le cadre d'études antérieures, et la mortalité plus élevée observée chez les patients en FA permanente était identique à celle observée chez les patients atteints d'autres formes de FA.

A propos de Multaq®

Découvert et développé par Sanofi, 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 non permanents. 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 400mg 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 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 ≥ 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 actuellement disponible dans 32 pays et est recommandé en première intention pour la majorité des patients atteints de FA dans les recommandations thérapeutiques de l'ESC et de l'ACC/AHA.

A propos de Sanofi

Sanofi est un leader mondial et diversifié de la santé qui recherche, développe et commercialise des solutions thérapeutiques centrées sur les besoins des patients. Sanofi possède des atouts



fondamentaux dans le domaine de la santé avec sept plateformes de croissance : la prise en charge du diabète, les vaccins humains, les produits innovants, les maladies rares, la santé grand public, les marchés émergents, et la santé animale. Sanofi est coté à Paris (EURONEXT : SAN) et à New York (NYSE : SNY).

Déclarations prospectives

Ce communiqué contient des déclarations prospectives. 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 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, 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 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 2010 de Sanofi, qui a été déposé auprès de l'AMF ainsi que dans les rubriques « Risk Factors » et « Cautionary Statement Concerning Forward-Looking Statements » du rapport annuel 2010 sur Form 20-F de Sanofi, qui a été déposé auprès de la SEC. Sanofi 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 :

Relations Presse

Jean-Marc Podvin
Tél. : + (33) 1 53 77 46 46
mr@sanofi.com

Relations Investisseurs

Sébastien Martel
Tél. : + (33) 1 53 77 45 45
ir@sanofi.com