

## **Multaq® (dronédarone) réduit de 24 % les hospitalisations d'origine cardiovasculaire ou les décès, chez les patients atteints de fibrillation auriculaire, selon l'étude ATHENA**

**Paris, France - 15 mai 2008** – Sanofi-aventis (EURONEXT : SAN et NYSE : SNY) annonce aujourd'hui que les résultats de l'étude internationale ATHENA montrent que Multaq® (dronédarone) diminue significativement le risque d'hospitalisation d'origine cardiovasculaire ou de décès de 24% ( $p = 0,00000002$ ), chez les patients atteints de fibrillation auriculaire ou de flutter auriculaire, atteignant ainsi l'objectif principal de l'étude. Les résultats de l'étude ATHENA sont présentés lors des 29<sup>èmes</sup> journées scientifiques annuelles de la *Société de Rythmologie Cardiaque Américaine* (HRS - Heart Rhythm Society) qui se tiennent à San Francisco aux Etats-Unis.

Pour la première fois en vingt ans de recherche pharmaceutique dans la fibrillation auriculaire, un médicament en développement, Multaq®, permet une réduction significative de 30 % ( $p = 0,03$ ) du risque de décès cardiovasculaire en complément de traitements conventionnels (comprenant entre autre des traitements ralentissant la fréquence cardiaque et des antithrombotiques). Multaq® a également diminué significativement de 45% le risque de décès pour cause d'arythmie (45 %,  $p = 0,01$ ). De plus, une tendance à une réduction de la mortalité toutes causes confondues de 16% a été observée dans le bras dronédarone ( $p=0,17$ ) et Multaq® réduit également le risque de première hospitalisation d'origine cardiovasculaire de 25% ( $p = 0,000000009$ ) comparé au groupe placebo.

*« Parce qu'il est potentiellement capable de modifier le cours de la vie des patients, qui avec leurs médecins luttent contre une maladie complexe avec des moyens limités, cette annonce est porteuse d'espoir pour de nombreux patients dont la vie peut être significativement affectée par la fibrillation auriculaire, »* a déclaré Marc Cluzel, Senior Vice Président, R&D, de sanofi-aventis. *« Cette étape déterminante illustre la politique d'innovation de notre groupe et notre engagement constant à offrir aux patients, aux médecins et aux décideurs en charge de la santé publique, des médicaments innovants dans les domaines thérapeutiques où les besoins sont considérables et les solutions limitées ».*

La fibrillation auriculaire est un motif d'hospitalisation important et une cause majeure de mortalité, elle touche environ 2,5 millions de personnes aux Etats-Unis et 4,5 millions dans l'Union européenne. C'est un problème de santé publique qui prend de l'ampleur avec le vieillissement de la population. Chez les patients atteints de fibrillation auriculaire, le risque de décès est multiplié par deux, celui d'accident vasculaire cérébral (AVC) est accru et les complications cardiovasculaires sont plus nombreuses, notamment l'insuffisance cardiaque congestive. La vie de ces patients est en outre considérablement altérée, principalement parce que la fibrillation auriculaire les empêche

d'avoir des activités quotidiennes normales du fait de la survenue de symptômes comme les palpitations, les douleurs thoraciques, la dyspnée, la fatigue ou les sensations de vertige, sans parler des contraintes pesantes et des répercussions parfois graves des traitements actuels de la maladie.

*« Alors qu'un bénéfice direct sur la morbidité-mortalité restait encore à démontrer dans le traitement de la fibrillation auriculaire, ATHENA est en ce sens unique parce qu'elle utilise les critères d'évaluation clinique appropriés comme l'hospitalisation cardiovasculaire ou la mortalité », a ajouté le professeur Stefan H. Hohnloser, de l'Université J.W. Goethe, Division d'Électrophysiologie Clinique, Francfort, et principal co-investigateur de l'étude ATHENA. « En conséquence, dronédarone est le premier médicament anti-arythmique bien toléré qui a démontré son efficacité dans la réduction des hospitalisations d'origine cardiovasculaire ou les décès chez les patients souffrant de fibrillation auriculaire » a-t-il ajouté.*

Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés, par rapport au placebo sont de type digestif (26 % contre 22 %), cutanés (10 % contre 8 %, essentiellement des éruptions) ainsi qu'une élévation de la créatinine sanguine (4,7 % contre 1 %). Le mécanisme lié à l'augmentation de la créatinine sanguine (inhibition de la sécrétion de la créatinine au niveau des tubules rénaux) est bien défini. Le profil de tolérance cardiovasculaire de Multaq<sup>®</sup> mis en évidence par l'étude indique un risque faible d'effet pro-arythmique et pas d'augmentation du nombre d'hospitalisations pour insuffisance cardiaque congestive. Le taux d'arrêt prématuré de traitement pendant l'étude était comparable dans les deux groupes étudiés.

*« Les résultats véritablement sans précédent de l'étude ATHENA marquent un changement de paradigme dans le traitement de la fibrillation auriculaire » a conclu le professeur Christopher Cannon, Investigateur Senior du TIMI Study Group au Brigham and Women's Hospital, lequel n'était pas impliqué dans la conduite de l'étude. « La fibrillation auriculaire est une maladie très fréquente, et nos alternatives thérapeutiques étaient jusqu'à ce jour seulement tournées vers l'amélioration des symptômes avec l'espoir de ne rien aggraver, comme on pouvait le craindre avec les antiarythmiques existants. Dès lors, avec une réduction très significative de la mortalité et des hospitalisations, en plus de la réduction de 45% de la mortalité par arythmie, ou 30% de réduction des décès cardiovasculaires, dronédarone devrait devenir un traitement de première ligne de la fibrillation auriculaire »*

L'étude ATHENA est la plus grande étude randomisée, en double aveugle, réalisée chez des patients atteints de fibrillation auriculaire. Elle a été menée dans plus de 550 centres investigateurs dans 37 pays, et a porté sur un total de 4.628 patients. ATHENA est la première étude de morbidité-mortalité et l'étude la plus importante d'un programme de développement clinique de phase III de Multaq<sup>®</sup> qui comprenait également cinq autres études. Une étude initiale, ANDROMEDA, dédiée aux patients atteints d'insuffisance cardiaque sévère, ainsi que 4 autres études internationales dans la fibrillation auriculaire : EURIDIS, ADONIS, ERATO, et l'étude en cours DIONYSOS.

Sur la base de ces nouvelles données cliniques, sanofi-aventis prévoit de soumettre une demande d'autorisation de mise sur le marché auprès de l'Agence européenne du médicament (EMA) ainsi qu'une demande d'homologation "NDA" auprès de la Food and Drug Administration (FDA) d'ici le troisième trimestre 2008.

### **A propos de la fibrillation et du flutter auriculaire**

La fibrillation auriculaire est un motif d'hospitalisation important et une cause majeure de mortalité, elle touche environ 2,5 millions de personnes aux Etats-Unis et 4,5 millions dans l'Union européenne. Selon les prévisions de « l'Atrial Fibrillation Foundation », le nombre de patients touchés par la FA devrait doubler dans les 20 prochaines années. Sans traitement adapté, la fibrillation auriculaire peut entraîner de sérieuses complications comme les accidents vasculaires cérébraux (AVC) ou des insuffisances cardiaques congestives.

La fibrillation auriculaire est une maladie caractérisée par des contractions anarchiques désorganisées et sans coordination des cavités supérieures (oreillettes) du cœur se traduisant par un rythme cardiaque irrégulier et rapide.

Le flutter auriculaire correspond à un rythme cardiaque anormalement rapide survenant au niveau des oreillettes du cœur. Un tel rythme est plus particulièrement présent chez les sujets présentant d'autres troubles cardiaques (maladie coronarienne, myocardiopathie ou péricardite par exemple). Le flutter auriculaire évolue fréquemment vers une fibrillation auriculaire. Il peut toutefois persister pendant des mois à des années.

Lorsque le sang n'est pas complètement chassé des cavités cardiaques, le sang peut stagner et former un caillot. En migrant du cœur vers la circulation, le caillot sanguin formé dans l'oreillette risque d'obstruer une artère du cerveau et de provoquer alors un AVC. La fibrillation auriculaire est responsable d'environ 15 % des AVC.

Certains sujets ne présentent pas de symptômes perceptibles de FA, mais le plus souvent la maladie se manifeste sous forme de palpitations (sensation de battements rapides et irréguliers ou de pulsations très fortes au niveau du thorax ou du cou), d'essoufflement (dyspnée), de vertiges et de sensation d'oppression ou de constriction thoracique. La FA est fréquemment sous diagnostiquée, car les patients peuvent présenter des accès de FA qui ne provoquent pas de symptômes ou qui ne sont pas documentés lors de consultations.

### **A propos de l'étude ATHENA**

L'étude ATHENA est une étude internationale multicentrique randomisée, qui pour la première fois évalue un traitement destiné à la prise en charge de la fibrillation auriculaire en complément des traitements de fond conventionnels par la mesure de l'impact sur la réduction des hospitalisations cardiovasculaires ou la mortalité – le critère de jugement principal -. L'étude a inclus 4.628 patients, ce qui en fait la plus grande étude jamais réalisée utilisant des critères cliniques de cette nature dans la fibrillation auriculaire.

Les critères d'évaluation secondaires pré-spécifiés dans le protocole incluaient les décès toutes causes confondues, les décès d'origine cardiovasculaires et l'hospitalisation pour raisons cardiovasculaires. Un autre critère d'évaluation secondaire prédéfini était l'incidence des effets indésirables observés pendant le traitement (délai de survenue des effets indésirables sous traitement) et qui comprenaient : tous les effets indésirables, les effets indésirables graves et enfin les effets indésirables ayant conduit à l'arrêt du traitement pendant l'étude.

Les patients étudiés, qui étaient atteints de fibrillation auriculaire ou de flutter auriculaire, étaient âgés de 75 ans ou plus (avec ou sans facteurs de risque cardiovasculaire), ou moins de 75 ans avec au moins un facteur de risque 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 ayant une insuffisance cardiaque décompensée étaient exclus. Les patients ont été répartis par randomisation entre un groupe recevant la dronédarone 400 mg deux fois par jour et un groupe recevant un placebo, et la durée maximum du suivi a été de 30 mois.

Les patients participant à l'étude ATHENA représentent la tranche d'âge la plus importante des sujets consultant pour une FA, puisque l'âge moyen de la population de l'étude était de 72 ans.

Les patients ont été recrutés dans les pays suivants : Afrique du Sud, Allemagne, Argentine, Australie, Autriche, Belgique, Canada, Chili, Chine, Corée du Sud, Espagne, États-Unis, Finlande, Grèce, Hong-Kong, Hongrie, Inde, Israël, Italie, Malaisie, Maroc, Mexique, Nouvelle Zélande, Norvège, Pays-Bas, Philippines, Pologne, Portugal, République Tchèque, Russie, Singapour, Suède, Taiwan, Thaïlande, Tunisie, Turquie, Royaume-Uni.

### **A propos de MULTAQ® (dronédarone)**

La dronédarone (nom de marque : Multaq®) est un nouveau traitement découvert et développé par la recherche sanofi-aventis dans le traitement de la fibrillation auriculaire et du flutter auriculaire. La dronédarone est un inhibiteur des canaux calciques, potassiques et sodiques qui possède des propriétés antiadrénergiques. La dronédarone ne contient pas de radical iodé, et aucun signe de toxicité thyroïdienne ou pulmonaire n'a été mis en évidence lors des essais cliniques réalisés.

## **A propos de sanofi-aventis en cardiologie et dans la thrombose**

Grâce à l'expérience inégalée acquise dans la mise à disposition de traitements innovants auprès de millions de patients atteints de maladies cardiovasculaires ou de thrombose, sanofi-aventis est préparé à relever les défis croissants de la recherche dans ces deux domaines de pointe. En partenariat avec la recherche académique et les professionnels de santé, sanofi-aventis est aujourd'hui l'un des contributeurs majeurs à la lutte contre le fléau des maladies cardiovasculaires et de la thrombose.

Le groupe dispose pour cela d'une offre thérapeutique innovante incluant des antiagrégants plaquettaires avec Plavix<sup>®</sup> et les antithrombotiques avec Lovenox<sup>®</sup>, ainsi que l'antihypertenseur Aprovel<sup>®</sup>/Avapro<sup>®</sup>. A l'écoute des besoins des patients et des médecins, sanofi-aventis cherche continuellement à améliorer la tolérance et l'efficacité de ses produits tout en mettant au point de nouvelles stratégies thérapeutiques. Notre engagement et notre implication ont déjà permis au groupe de participer à l'établissement des fondations des traitements cardiovasculaires modernes. Outre la ticlopidine (premier médicament d'une nouvelle classe), sanofi-aventis a été à l'origine des traitements comme l'amiodarone et les héparines qui sont le fruit de travaux de recherche menés depuis des décennies.

S'appuyant sur notre large expérience et notre expertise, nous cherchons à améliorer l'efficacité des médicaments en mettant au point de nouvelles héparines de très bas poids moléculaire (AVE5026), ainsi qu'un nouvel anticoagulant longue action potentiellement mieux adapté à la prise en charge de la maladie thromboembolique veineuse et de la fibrillation auriculaire (idraparinux biotinylé). Dans la fibrillation auriculaire, sanofi-aventis poursuit un développement ambitieux et prometteur avec l'étude ATHENA sur la dronédarone (Multaq<sup>®</sup>), un traitement prometteur. En parallèle, le groupe évalue un traitement de thérapie génique (NV1GF) qui vise à réduire le risque d'amputation chez les patients présentant une ischémie critique des membres inférieurs. Nous continuons à repousser les limites des traitements des maladies cardiovasculaires et thrombotiques, avec la conviction que la santé du patient est notre engagement le plus important et la source de notre fierté.

## **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 Salah Mahyaoui : +33 (0)6.73.68.78.88 / email : [salah.mahyaoui@sanofi-aventis.com](mailto:salah.mahyaoui@sanofi-aventis.com)