

MEDIA RELEASE • COMMUNIQUE AUX MEDIAS • MEDIENMITTEILUNG**Le médicament Afinitor® de Novartis contribue à prolonger significativement la vie des femmes atteintes d'un cancer du sein à un stade avancé sans progression de la maladie**

- *L'évérolimus associé au traitement hormonal fait plus que doubler le temps de vie sans croissance tumorale et réduit le risque de progression de 57 % par rapport au traitement hormonal seul¹*
- *Une étude montre que l'évérolimus améliore de manière significative les bénéfices du traitement hormonal, ce qui représente une importante avancée pour les femmes ménopausées présentant un cancer du sein ER+^{1,2}*
- *Des demandes d'homologation sont prévues au plan mondial pour la fin 2011 sur la base de ces données, ce qui constituera une première pour l'évérolimus dans le traitement du cancer du sein*

Bâle, le 26 septembre 2011 – Une étude pivot de phase III montre que les comprimés d'Afinitor® (évérolimus) associés à l'exémestane, un traitement hormonal, font plus que doubler le temps de vie sans croissance tumorale (survie sans progression ou SSP) et ont significativement réduit de 57 % le risque de progression du cancer par rapport à l'exémestane administré seul chez des patientes atteintes d'un cancer du sein à un stade avancé¹.

« L'évérolimus, en association avec le traitement hormonal, est le premier médicament à présenter une efficacité significative chez les femmes atteintes d'un cancer du sein ER+HER2- à un stade avancé, pour lesquelles il existe toujours des besoins cruciaux non satisfaits, » a déclaré Hervé Hoppenot, président de Novartis Oncologie. « L'ampleur du bénéfice observé chez ces patientes, malgré leur résistance aux précédents traitements hormonaux, montre que l'évérolimus représente potentiellement une nouvelle approche thérapeutique importante. »

BOLERO-2 (Breast cancer trials of OraL EveRoLimus-2) a étudié l'innocuité et l'efficacité de l'évérolimus associé à l'exémestane par rapport à l'exémestane administré seul chez les femmes ménopausées atteintes d'un cancer du sein ER+HER2- à un stade avancé qui a récidivé ou progressé, pendant un traitement par hormonothérapie, létrozole ou anastrozole¹, ou à sa suite. Les résultats de cet essai seront présentés aujourd'hui lors d'un symposium présidentiel à l'European Multidisciplinary Cancer Congress 2011 de Stockholm (Suède).

Lors d'une analyse pré-programmée, l'essai a rempli son principal critère de SSP, montrant que le traitement par l'évérolimus a amélioré la SSP qui passe à 6,9 mois par rapport à 2,8 mois (risque relatif : 0,43 [intervalle de confiance (IC) de 95 % : 0,35 à 0,54] ; p<0,0001) selon l'évaluation de l'investigateur local. L'amélioration notable était homogène dans tous les sous-groupes, y compris ceux fondés sur le nombre de traitements antérieurs, la présence de maladies viscérales, de métastases osseuses et sur le recours antérieur à la chimiothérapie¹.

Le traitement hormonal reste la base du traitement chez les femmes présentant un cancer du sein à un stade avancé mais la plupart des femmes atteintes d'un cancer à un stade métastatique ne répondent pas au traitement initial par hormonothérapie et presque toutes celles qui y répondent initialement développent une résistance^{2,3}. De plus, l'espérance de vie est significativement réduite en raison de l'aggravation de la maladie³.

L'évérolimus cible la protéine mTOR dans les cellules cancéreuses. Celle-ci agit comme un régulateur important dans la division des cellules tumorales, dans l'angiogenèse et le métabolisme cellulaire⁴. La résistance au traitement hormonal dans le cancer du sein a été associée à une suractivation de la voie mTOR³.

Les données issues de BOLERO-2 étayent les demandes d'autorisation au plan mondial, prévues pour fin 2011. Des données complémentaires issues de BOLERO-2 seront présentées lors de futurs congrès médicaux cette année.

Environ 220 000 nouveaux cas de cancer du sein ER+HER2- à un stade avancé sont diagnostiqués chaque année dans le monde^{5,6}. L'évérolimus est également en cours d'investigation pour le traitement de patientes présentant un cancer du sein HER2+ à un stade avancé^{7,8}.

A propos de BOLERO-2

BOLERO-2 est une étude de phase III multicentrique, randomisée, menée en double aveugle et contrôlée par placebo. **L'essai a été mené dans 189 sites dans le monde et a porté sur 724 patientes¹.** Les patientes remplissant les critères de l'essai ont été randomisées (ratio 2:1) afin de recevoir par voie orale soit l'évérolimus à raison de 10 mg/jour (n= 485), soit un placebo, en plus de l'exémestane par voie orale à raison de 25 mg/jour (n=239)¹.

Le critère principal était la SSP sur la base de l'évaluation radiologique de l'investigateur local. Une analyse complémentaire par un comité de radiologie central et indépendant a montré une augmentation de la SSP à 10,6 mois contre 4,1 mois (risque relatif : 0,36 ; [IC de 95 % : 0,27 à 0,47]; p<0,0001). Les autres critères comprenaient la survie globale, le taux de réponse global, l'innocuité, les résultats rapportés par les patientes, le taux de bénéfice clinique et les changements concernant les marqueurs du métabolisme osseux¹. Ces données ont été évaluées et seront soumises à publication ou présentation dans un forum à comité de lecture.

Les effets secondaires observés ont correspondu à ceux déjà rapportés pour l'évérolimus, essentiellement des effets indésirables de grade 3 ou 4 incluant la stomatite (7,7 %), l'anémie (5,8 %), la dyspnée (3,9 %), l'hyperglycémie (4,3 %), la fatigue (3,7 %), la pneumopathie non infectieuse (3,1 %) et une augmentation des enzymes hépatiques (3,1 %)¹.

A propos de l'évérolimus

Les comprimés d'Afinitor® (évérolimus) sont autorisés dans plus de 70 pays et régions, dont les Etats-Unis et l'Union européenne, en cancérologie dans le traitement du carcinome à cellules rénales avancé (CCR) suite à un traitement ciblé du facteur de croissance de l'endothélium vasculaire (VEGF) et des tumeurs neuro-endocrines (TNE) pancréatiques de nature évolutive à un stade avancé.

L'évérolimus est également proposé par Novartis pour des indications non oncologiques sous les noms de marque Votubia®, Certican® et Zortress® et fait l'objet d'une licence exclusive accordée à Abbott et d'une sous-licence à Boston Scientific pour les stents à libération de principe actif.

Les indications varient selon les pays et toutes ne sont pas disponibles dans tous les pays. L'accès à l'évérolimus en dehors des indications autorisées est soigneusement

contrôlé et surveillé dans des essais cliniques visant à mieux comprendre les bénéfices et risques potentiels de ce composé. Du fait du caractère expérimental de ce composé, le profil de sécurité et d'efficacité de l'évérolimus n'a pas encore été établi en dehors des indications autorisées. Compte tenu de l'incertitude des essais cliniques, aucune garantie ne peut être donnée quant à la disponibilité commerciale de l'évérolimus pour des indications supplémentaires ailleurs dans le monde.

Informations de sécurité importantes concernant les comprimés d'Afinitor (évérolimus)

Afinitor peut entraîner la survenue d'effets indésirables graves, notamment des problèmes pulmonaires ou respiratoires, des infections et une insuffisance rénale, qui peuvent être fatals. Des aphtes et des lésions buccales sont fréquents. Afinitor peut influencer sur l'hémogramme, la fonction rénale et hépatique, la glycémie et la cholestérolémie. Afinitor peut entraîner une toxicité foétale chez les femmes enceintes. Les femmes sous Afinitor ne doivent pas allaiter.

Les effets indésirables les plus fréquents (incidence $\geq 15\%$) sont : aphtes, diarrhée, sensation de faiblesse ou de fatigue, troubles cutanés (tels qu'éruptions ou acné), infections, nausée, œdème des extrémités ou autres parties corporelles, perte de l'appétit, céphalées, inflammation du tissu pulmonaire, goût anormal, épistaxis, inflammation de la muqueuse du système digestif, perte de poids et vomissements. Les effets indésirables de grade 3 à 4 les plus fréquents (incidence $\geq 2\%$) sont : aphtes, sensation de fatigue, faible taux de globules blancs (type de cellules sanguines qui combat l'infection), diarrhée, infections, inflammation du tissu pulmonaire et diabète. Des cas de réactivation d'une hépatite B et de caillots sanguins dans le poumon ou la jambe ont été rapportés.

Décharge

Le présent communiqué contient des déclarations prospectives exprimées par l'emploi de termes tels que « programmé », « seront », « potentiellement » ou des expressions semblables ou par des considérations explicites ou implicites relatives à de nouvelles indications potentielles ou au descriptif de l'évérolimus ou à de potentiels futurs revenus de l'évérolimus. Il convient de ne pas se fier outre mesure à ces déclarations. Ces déclarations prospectives reflètent l'opinion du management sur des événements futurs et comportent des risques connus et inconnus, des incertitudes ainsi que d'autres facteurs qui pourraient rendre les résultats réels de l'évérolimus matériellement différents des résultats futurs, des performances ou des réalisations annoncées ou impliquées dans de telles déclarations. Rien ne permet d'affirmer que l'évérolimus fera l'objet d'une homologation pour une quelconque indication nouvelle ou un quelconque descriptif nouveau sur un quelconque marché, ni que l'évérolimus réussira à atteindre un certain niveau de revenus financiers à l'avenir. En particulier, les attentes du management à l'égard de l'évérolimus sont susceptibles d'être affectées, notamment par les facteurs suivants: des interventions imprévues des instances de réglementation ou des retards ou encore les régulations gouvernementales en général ; des résultats inattendus des essais cliniques, y compris de nouvelles données cliniques ou des analyses complémentaires inattendues de données cliniques existantes ; la capacité de l'entreprise à obtenir ou à garder ses brevets ou toute autre forme de protection intellectuelle ; la concurrence en général ; les pressions sur les prix exercés par le gouvernement, l'industrie ou le grand public ; l'impact des facteurs susdits sur les valeurs inscrites à l'actif et au passif du Groupe telles que présentées dans le bilan consolidé du Groupe ainsi que d'autres risques et facteurs définis dans le formulaire 20-F déposé par Novartis AG auprès des autorités de surveillance boursière des États-Unis (US Securities and Exchange Commission). Si un ou plusieurs de ces risques ou incertitudes devaient survenir ou si les hypothèses de départ devaient se révéler fausses, les résultats effectifs pourront varier de manière tangible de ceux anticipés, estimés ou attendus. Novartis fournit les informations contenues dans le présent communiqué de presse à la date d'aujourd'hui et n'est pas tenu de mettre à jour les déclarations prospectives y figurant au vu de nouvelles informations, de futurs événements ou autres.

A propos de Novartis

Novartis propose des solutions thérapeutiques destinées à répondre aux besoins en constante évolution des patients et des populations. En se concentrant sur les soins de santé, Novartis propose un portefeuille diversifié de produits susceptibles de satisfaire ces besoins : médicaments innovants, soins ophtalmologiques, génériques peu coûteux, produits pharmaceutiques de consommation, vaccins et instruments de diagnostic. Novartis est le seul groupe à occuper une position de leader dans ces domaines. En 2010, Novartis a réalisé un chiffre d'affaires net des activités poursuivies s'élevant à USD 50,6 milliards et a investi environ USD 9,1 milliards (USD 8,1 milliards hors charges pour pertes de valeur et amortissements) dans la recherche et le développement. Basé à Bâle, en Suisse, le Groupe Novartis emploie quelque 121 000 collaborateurs à plein temps et déploie ses activités dans plus de 140 pays à travers le monde. Pour plus d'informations, veuillez consulter notre site Internet : <http://www.novartis.com>.

Novartis est présent sur Twitter. Pour vous tenir informé sur Novartis, enregistrez-vous sur <http://twitter.com/novartis>.

Références

1. Baselga J. Everolimus in combination with exemestane for postmenopausal women with advanced breast cancer who are refractory to letrozole or anastrozole: results of the BOLERO-2 phase III trial. 2011 European Multidisciplinary Cancer Congress. Presentation of late breaking abstract No. 9LBA. September 26, 2011.
2. Gonzalez-Angulo, A. Overview of Resistance to Systematic Therapy in Patients with Breast Cancer. Breast Cancer Chemosensitivity. Disponible sur <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK6306/>. Consulté en septembre 2011.
3. Johnston SR. New strategies in estrogen receptor-positive breast cancer. Clin Cancer Res 2010;16:1979-87.
4. Motzer, et. al. Phase 3 Trial of Everolimus for Metastatic Renal Cell Carcinoma. Clin Cancer Res 2010;116:184256.
5. Buckley, N et al. Decision Resources: Breast Cancer Event Driven. March 2011.
6. World Cancer Report. International Agency for Research on Cancer. Disponible sur <http://globocan.iarc.fr/factsheets/populations/factsheet.asp?uno=900>. Consulté en septembre 2011.
7. Everolimus in Combination With Trastuzumab and Paclitaxel in the Treatment of HER2 Positive Locally Advanced or Metastatic Breast Cancer (BOLERO-1). Disponible sur <http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00876395?term=bolero-1&rank=1>. Consulté en septembre 2011.
8. Daily Everolimus in Combination With Trastuzumab and Vinorelbine in HER2/Neu Positive Women With Locally Advanced or Metastatic Breast Cancer (BOLERO-3). Disponible sur <http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01007942?term=bolero-3&rank=1>. Consulté en septembre 2011.

#

Novartis Media Relations

Ligne centrale des médias :

+41 61 324 2200

Eric Althoff

Novartis Global Media Relations

+41 61 324 7999 (ligne directe)

+41 79 593 4202 (portable)

eric.althoff@novartis.com

Gloria Vanderham

Novartis Oncologie

+1 862 778 4268 (ligne directe)

+1 862 926 8420 (portable)

gloria.vanderham@novartis.com

E-mail : media.relations@novartis.com

Des contenus multimédias Novartis sont disponibles sur le site

www.thenewsmarket.com/Novartis

Pour toute question concernant le site ou les données d'inscription, veuillez contacter :

journalisthelp@thenewsmarket.com.

Contacts investisseurs

Ligne centrale : +41 61 324 7944
Susanne Schaffert +41 61 324 7944
Pierre-Michel Bringer +41 61 324 1065
Thomas Hungerbuehler +41 61 324 8425
Isabella Zinck +41 61 324 7188

Amérique du Nord :

Richard Jarvis +1 212 830 2433
Jill Pozarek +1 212 830 2445
Edwin Valeriano +1 212 830 2456

E-mail : investor.relations@novartis.com

E-mail : investor.relations@novartis.com