



Communiqué de presse

L'ANALYSE INTERMEDIAIRE D'UNE ETUDE DE PHASE III MONTRE QUE DES SCHEMAS THERAPEUTIQUES A BASE DE TAXOTERE® ASSOCIES A HERCEPTINE® AMELIORENT SIGNIFICATIVEMENT LA SURVIE SANS MALADIE DES FEMMES AYANT UN CANCER DU SEIN HER2-POSITIF AU STADE PRECOCE

Les résultats de l'étude BCIRG 006 montrent aussi qu'une nouvelle association sans anthracycline ("TCH"), à base de TAXOTERE® (docetaxel), et du sel de platine carboplatine et HERCEPTINE® (trastuzumab) réduit le risque de récurrence sans augmenter la cardiotoxicité chez les patientes ayant un cancer du sein HER2-positif au stade précoce

Paris et San Antonio – December 8th, 2005 – Le Breast Cancer International Research Group (BCIRG), et sanofi-aventis ont annoncé aujourd'hui les résultats de la première analyse intermédiaire d'efficacité ainsi que les résultats actualisés de la tolérance de l'étude de phase III BCIRG 006 dans le cancer du sein. Ils montrent que des schémas thérapeutiques à base de TAXOTERE® associés à HERCEPTINE® améliorent significativement la survie sans maladie des femmes ayant un cancer du sein HER2 positif au stade précoce. Ces données ont été présentées au 28^{ème} San Antonio Breast Cancer Symposium (SABCS) à San Antonio, Texas, USA

Les données de tolérance globale et cardiaque ainsi que l'analyse d'efficacité réalisées après la survenue de 322 événements ont été revues par un comité externe indépendant (Internal Data Monitoring Committee : IDMC). Les réductions du risque relatif de récurrence étaient : 51% [CI 95% : 35%-63%] $p < 0,001$, et 39% [CI 95% : 21%-53%] $p < 0,001$ pour les bras AC-TH et TCH respectivement, par rapport au bras contrôle AC-T. Il n'y avait pas de différence statistiquement significative entre les 2 schémas à l'étude contenant HERCEPTINE®. Les données ne sont pas encore suffisantes pour évaluer la survie globale.

« Ces résultats confirment que dans cet essai, le bénéfice en survie sans maladie a été constaté en situation adjuvante avec l'adjonction d'HERCEPTINE® à chacun des deux autres modalités de chimiothérapie comportant TAXOTERE®, avec ou sans doxorubicine, dans cette population de mauvais pronostic que sont les femmes ayant un cancer du sein HER2 positif, » dit le Dr Dennis Slamon, PhD, MD, Co-Investigateur principal de l'étude BCIRG 006 et Directeur de la Recherche Clinique et Translationnelle au Centre Anti Cancéreux Jonsson Comprehensive de l'Université de Californie (UCLA). *« Cependant des études moléculaires complémentaires réalisées chez les patientes*

de l'étude BCIRG 006 ont permis d'identifier un sous-groupe (environ 35%) de patientes HER2 positives ayant reçu HERCEPTINE® qui pourraient présenter davantage de réponse aux schémas à base de doxorubicine qu'aux schémas sans doxorubicine »

L'étude BCIRG 006 a été conçue pour évaluer *comment potentiellement optimiser l'efficacité tout en minimisant la toxicité*, des traitements à base d' HERCEPTINE® en situation adjuvante du cancer du sein HER2 positif. Le nouveau concept d'utilisation d'un schéma sans anthracycline dans les stades précoces de cancer du sein fait suite aux travaux de recherche pré cliniques.

Cette étude a inclus entre mars 2001 et février 2004 un total de 3222 femmes ayant un cancer du sein de stade précoce avec récepteurs HER2 positifs. Actuellement le recrutement est clos. Le BCIRG continue de suivre les patientes afin de réaliser une analyse d'efficacité et de tolérance à long terme.

Après intervention chirurgicale avec curage ganglionnaire, les femmes éligibles pour l'étude ont reçu, après randomisation l'un des trois traitements suivants :

- Traitement standard de 4 cycles de doxorubicin et cyclophosphamide suivis de 4 cycles de TAXOTERE®, (AC-T),
- Traitement précédent associé à un an d' HERCEPTINE® initié en même temps que TAXOTERE®, (AC-TH), et
- Six cycles de TAXOTERE® et carboplatine associés à un an d' HERCEPTINE® (TCH), ce dernier commencé en même temps que la chimiothérapie.

La doxorubicin était considérée depuis 25 ans comme la molécule majeure du traitement du stade précoce du cancer du sein. Les femmes, dont la tumeur présente des altérations de HER2, comme l'a décrit le Dr. Dennis Slamon (UCLA) en 1987, ont une maladie beaucoup plus agressive. Dans l'essai clinique d'enregistrement auprès de la FDA, d' HERCEPTINE®, l'agent biologique ciblant HER2 , en 1^{ère} ligne métastatique, on constatait une augmentation significative des défaillances cardiaques particulièrement quand HERCEPTINE® était administré en association avec la doxorubicine. Conformément à l'idée d' optimiser l'efficacité tout en minimisant la toxicité, des traitements à base d' HERCEPTINE® en situation adjuvante du cancer du l'objectif de l'essai BCIRG était double: déterminer si l'usage d' HERCEPTINE® dans les formes précoces de cancer du sein HER2 positif améliorerait significativement l'évolution clinique des patients et, déterminer si l'augmentation de la cardiotoxicité observée avec l'association HERCEPTINE® et doxorubicine pourrait être évitée en utilisant un nouveau schéma sans anthracycline, le «TCH », ce qui a été précédemment démontré dans les modèles pré-cliniques.

Le protocole définissait des événements cardiaques spécifiques à l'étude BCIRG 006 dont des arythmies et des ischémies/infarctus du myocarde de grade 3 ou 4. L'incidence des défaillances cardiaques congestives et des morts subites a été celle décrite dans tous les essais adjuvant avec HERCEPTINE®. Les évènements tels que définis dans le protocole BCIRG 006 sont survenus à la fréquence suivante : 0,9% dans le bras AC-T, 2,6% dans le bras AC-TH, et 1,0% dans le bras TCH. L'incidence des défaillances cardiaques cliniques a été de 0,19% (2 patientes), 1,8%(10 patientes) et 0,09% (1 patiente) respectivement dans les bras AC-T, AC-TH, TCH.

Un total de 306 patients ont eu une diminution relative asymptomatique de leur Fraction d'Ejection du Ventricule Gauche (LEVF) >10% répartie comme suit : 91 patientes (9%) dans le bras AC-T, 180 patientes (17,3%) dans le bras AC-TH et 82 patientes (8%) dans le bras TCH. Contrairement à ce qui avait été précédemment observé, la majorité des patientes traitées avec la doxorubicine ont eu une diminution de leur LEVF persistante dans le temps (> 550 jours à la date de l'analyse). Une analyse modélisée de la Fraction d'Ejection (EF) en fonction du temps a révélé une diminution statistiquement significative pour les deux schémas comportant de la doxorubicine, AC-T et AC-TH ($p < 0,001$) et non pour TCH. Les résultats de l'étude BCIRG 006 a démontré que la grande majorité des diminutions observées dans le bras TCH récupèrent complètement.

« L'étude BCIRG 006 est un témoignage de courage pour ces 3 222 patientes et les centaines d'investigateurs qui ont rendu ces résultats possibles. Ces données ont démontré le bénéfice significatif des thérapies ciblées moléculaires anti HER2 oncoprotéines quand elles sont associées à TAXOTERE® en traitement adjuvant du cancer du sein » dit le Dr. John Crown, Directeur du département de recherche en Oncologie Médicale à l'hôpital St Vincent de Dublin, Irlande.

L'étude soutenue par sanofi-aventis, a reçu une aide financière de Genentech, et a été conduite par le BCIRG.

Le cancer du sein

Le cancer du sein est le cancer le plus fréquent chez la femme partout dans le monde, et c'est, selon l'OMS (Organisation Mondiale de la Santé), le 2^{ème} cancer le plus fréquent après celui du poumon pour les deux sexes réunis. Depuis 1990, il augmente de façon majeure dans la population des femmes de 50 ans et plus. C'est la première cause de mortalité par cancer chez la femme entre 40 et 59 ans.

Dans le monde, chaque année, plus d'un million de nouveaux cas sont diagnostiqués et plus de 40.000 femmes en décèdent. Le risque pour une femme de développer un cancer du sein au cours de sa vie est d'environ 13%. Dans l'Union Européenne, plus de 191.000 nouveaux cas seront diagnostiqués chaque année, et plus de 60.000 femmes en décèderont. Aux Etats-Unis, le cancer du sein représentera cette année plus de 215.000 nouveaux cas de cancers féminins, et 40.000 femmes en décèderont. Avec une amélioration du dépistage, une prise en charge précoce permettra d'offrir davantage de chances de survie à ces femmes.

A propos du BCIRG

LE BCIRG est un département scientifique à but non lucrative du CIRG (Cancer International Research Group), organisme de recherche universitaire fondé par des chercheurs de renommée internationale. La participation active d'expert et d'investigateurs à cette organisation a fait le succès actuel du CIRG. L'organisation est dédiée à la mise en évidence de concept thérapeutiques rationnels et innovants à travers des essais cliniques basés sur l'approche translationnelle que sous-tend la biologie de la maladie. Afin d'atteindre cet objectif, le CIRG va fusionner avec la Recherche Translationnelle Internationale en Oncologie (TORI) fondée par le Dr Dennis Slamon. TORI est une petite structure d'essais cliniques directement liée à plusieurs laboratoires de recherche fondamentale dans lesquels de nouveaux principes thérapeutiques sont évalués.

Le CIRG est situé à Paris (France) et à Edmonton Alberta (Canada).

Pour toute information sur CIRG/BCIRG : WWW.CIRG.ORG

Contact:

Emmanuelle MEKERCKE, Responsable de la communication

+33(1)58 10 08 97, fax : +33(1)58100905. Emmanuelle.mekercke@cirg.org

TORI is a smaller clinical trials group directly linked to several basic research laboratories in which new therapeutic molecules are evaluated.

CIRG has offices located in Paris (France) and Edmonton Alberta (Canada).

A propos de TAXOTERE[®]

TAXOTERE[®], une molécule de chimiothérapie de la classe des taxanes, inhibe le processus de division cellulaire en « gelant » le squelette interne de la cellule, constitué de microtubules. Ces microtubules s'assemblent puis se séparent au cours du cycle de division cellulaire. TAXOTERE[®] facilite leur assemblage, puis bloque leur séparation. Il empêche de ce fait la multiplication de cellules cancéreuses et conduit même certaines à la mort.

TAXOTERE[®] est déjà indiqué dans le traitement du cancer du sein aux stades précoce et métastatique, dans le cancer du poumon (forme « non à petites cellules »), dans le cancer métastatique de la prostate hormono-résistant, et est aujourd'hui étudié de façon approfondie, tant sur le plan de l'efficacité que sur celui de la tolérance, dans les cancers ORL et de l'estomac.

A propos de sanofi-aventis

Sanofi-aventis est le 3ème groupe pharmaceutique mondial et le numéro 1 en Europe. Le Groupe sanofi-aventis s'appuie sur une recherche internationale pour se développer dans sept domaines thérapeutiques majeurs : le cardiovasculaire, la thrombose, le cancer, les maladies métaboliques, le système nerveux central, la médecine interne et les vaccins. Sanofi-aventis est coté à Paris (EURONEXT : 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 financières et des estimations ainsi que les hypothèses sur lesquelles celles-ci reposent, des déclarations portant sur des projets, des objectifs et des attentes concernant 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 », « planifier » ou « estimer », 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 développements réalisés diffèrent significativement de ceux qui sont exprimés, induits ou prévus dans les informations et déclarations prospectives. Ces risques comprennent 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 sous les sections « Risques de l'émetteur » et « Déclarations prospectives » du document de référence de sanofi-aventis ainsi que sous les sections « Cautionary Statement Concerning Forward-Looking Statements » et « Risk Factors » du rapport annuel 2004 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 222-1 et suivants du règlement général de l'autorité des marchés financiers.

Contact : Anne Bancillon : +33 (0) 6 86 31 03 89