

**PRÉSENTATION DES RÉSULTATS DE SCHÉMA A BASE D'ELOXATINE[®]
EN TRAITEMENT DES CANCERS DIGESTIFS LORS DU 42^e CONGRÈS
DE « L'AMERICAN SOCIETY OF CLINICAL ONCOLOGY » (ASCO)**

Atlanta, Géorgie, le 5 juin 2006 – Sanofi-aventis annonce aujourd'hui les résultats clés de trois études portant sur l'apport d'Eloxatine[®] (oxaliplatine) dans le traitement de diverses tumeurs digestives (cancers colorectal, pancréatique et gastrique). Ces résultats ont été présentés lors du 42^e Congrès annuel de « l'American Society of Clinical Oncology » (ASCO) à Atlanta, en Géorgie.

L'analyse finale de l'étude TREE démontre qu'une chimiothérapie à base d'Eloxatine[®], en association avec le bévacizumab, permet d'obtenir une amélioration significative de la survie globale (SG) des patients atteints d'un cancer colorectal à un stade avancé.

Les résultats de cette étude évaluant des schémas thérapeutiques à base d'Eloxatine[®] (oxaliplatine), en association avec le bévacizumab, ont montré une médiane de survie globale de plus de 2 ans chez les patients atteints d'un cancer colorectal métastatique, ce qui constitue la plus longue survie jamais obtenue à ce jour dans cette population de patients. Ces résultats ont été présentés le lundi 5 juin dans le cadre d'une présentation orale.

Dans l'étude TREE, deux cohortes successives, TREE-1 et TREE-2, ont été étudiées. L'étude TREE-1 comportait trois groupes de traitement et cherchait à évaluer Eloxatine[®], en association avec une chimiothérapie par fluoropyrimidine administrée de trois manières différentes (en perfusion intraveineuse continue, en bolus intraveineux ou par voie orale). L'étude TREE-2 évaluait les mêmes schémas, associés avec l'inhibiteur du facteur de croissance de l'endothélium vasculaire bévacizumab. Les deux cohortes de patients ont été recrutées dans les mêmes centres et confiées aux mêmes investigateurs. Les critères d'inclusion et d'exclusion étaient identiques, au même titre que les schémas cytotoxiques.

Dans la cohorte de l'étude TREE-1, les résultats obtenus en terme de médiane de survie globale, soit 18,2 mois [CI à 95 % 14,5–21,6 mois], vont dans le même sens que ceux des études antérieures évaluant Eloxatine[®] en association seulement avec une fluopyrimidine¹. Par ailleurs, la médiane de survie globale de la cohorte TREE 2 était de 24,4 mois [21,4–26,8 mois]. Les résultats de tolérance, qui n'ont pas montré de toxicité inattendue, sont également conformes aux données déjà présentées avec l'association Eloxatine[®]-bévacizumab.² Globalement, l'incidence des toxicités sévères de grade 3/4 (TREE-1 versus TREE-2 respectivement) ont été les suivantes : FOLFOX 75% versus 66%, bFOL 42% versus 59%, CapeOx 73% versus 54%. L'ajout du bevacizumab dans TREE-2 entraîne davantage d'hypertension de grade 3/4, de difficultés de cicatrisation, et de perforations intestinales dans chaque bras.

« Les résultats de cette étude montrent pour la première fois que la survie médiane des patients atteints d'un cancer colorectal à un stade avancé peut dépasser deux ans », indique le docteur Howard S. Hochster, FACP, investigateur principal et Professeur à la faculté de médecine de l'Université de New York. « Les schémas thérapeutiques à base d'oxaliplatine sont déjà reconnus comme traitements standards pour ces patients. Aujourd'hui les résultats de l'étude TREE-2 montrent que l'ajout de bévacizumab à ce schéma permet aux patients d'obtenir une meilleure survie globale ».

A propos de TREE-2

L'étude randomisée multicentrique TREE-2 (A Randomized, Prospective Study Comparing Three Regimens of oxaliplatin Plus Fluoropyrimidine and Bevacizumab for Evaluation of Safety and Tolerability in First-Line Treatment of Patients with Advanced Colorectal Cancer) est, dans le traitement de première ligne du cancer colorectal métastatique, la première étude de tolérance d'un schéma thérapeutique comportant une fluoropyrimidine administrée en bolus, en perfusion continue ou par voie orale, associé à un schéma à base d'oxaliplatine et de bévacizumab. Dans l'étude TREE-2, 213 adultes âgés de plus de 18 ans atteints d'un cancer colorectal métastatique ont été traités par l'un des trois protocoles suivants à base d'oxaliplatine : oxaliplatine plus 5-fluorouracile en perfusion continue (5FU CI) / leucovorine (FOLFOX), oxaliplatine plus 5-FU en bolus (bFOL) ou oxaliplatine plus capécitabine (CAPEOX), chacun associé au bévacizumab.

¹ Goldberg R, et al. J Clin Oncol 2004;22:23-30.

² Giantonio B, et al. ASCO 2005 (Abstract 2)

L'étude ECOG 6201 montre, chez les patients atteints d'un cancer du pancréas localement avancé ou métastatique, une amélioration non statistiquement significative de la survie dans le groupe traité par gemcitabine (GEM) à une vitesse d'administration constante (fixed dose rate - FDR) ou par l'association gemcitabine-Eloxatine[®] (oxaliplatine) (GemOx), par rapport au protocole standard à base de gemcitabine.

Les résultats de l'étude portant sur les patients atteints d'un cancer avancé du pancréas ont été présentés le dimanche 4 juin, dans le cadre d'une présentation orale. L'étude a évalué trois schémas thérapeutiques dont un traitement standard par gemcitabine (1000 mg / m² IV pendant 30 minutes une fois par semaine pendant 7 semaines, suivis d'une semaine de repos pendant le premier cycle seulement ; pour tous les cycles suivants, les patients ont reçu des perfusions de gemcitabine pendant 30 minutes les jours 1, 8 et 15, renouvelés toutes les 4 semaines si aucune progression ou toxicité inacceptable n'était constatée) ; un protocole de traitement par gemcitabine administrée à une vitesse constante (gemcitabine 1500 mg/m² IV pendant 150 minutes les jours 1, 8, et 15 ; les cycles étaient répétés toutes les 4 semaines si aucune progression ou toxicité inacceptable n'était constatée); ou le protocole GemOx (gemcitabine 1000 mg / m² IV pendant 100 minutes le jour 1 et oxaliplatine 100mg / m² IV pendant 120 minutes le jour 2 ; les cycles étaient répétés toutes les 2 semaines si aucune progression ou toxicité inacceptable n'était constatée).

Les résultats en termes de survie globale des trois schémas ont été respectivement de 4,9 mois, 6,0 mois et 5,9 mois. (95% CI : 4,5-5,6; 5,4-6,9; 5,1-6,8 respectivement).

Ces résultats révèlent que la modification du mode d'administration de la gemcitabine ou son association avec l'oxaliplatine ne permet pas d'apporter à ces patients un bénéfice clinique significatif.

A propos de l'étude ECOG 6201

Cette étude multicentrique a recruté des patients atteints d'un cancer du pancréas non résecable de stade avancé, mesurable ou non, sans dysfonction organique et dont l'indice de performance était compris entre 0 et 2. Les patients n'avaient jamais été traités par chimiothérapie. Ils ont été stratifiés en fonction de leur indice de performance (0-1 versus 2) et selon qu'ils présentaient un cancer localement avancé ou métastatique. L'étude était conçue pour autoriser la mise en évidence d'une différence de 33% en terme de survie médiane (Hazard Ratio : 1,33), moyennant une puissance statistique de 81%, tout en maintenant un degré de significativité de 2,5% à l'issue d'un test bilatéral pour chacune des comparaisons primaires, et ce dans l'hypothèse d'un taux de récurrence exponentiel et d'une survie médiane de 6 mois pour le schéma standard gemcitabine et de 8 mois pour les schémas expérimentaux. Le critère d'évaluation principal était la survie globale des patients des deux groupes expérimentaux, par rapport au groupe de référence. Les critères d'évaluation secondaires étaient l'évaluation de la toxicité, de la réponse au traitement, des types de récurrence, de la survie sans progression et de la qualité de vie. Le suivi médian a été de 12,2 mois. Huit cent trente deux patients ont été randomisés (53 % d'hommes, 88% avec un indice de performance de 0-1, 88% atteints d'un cancer métastatique). Les principales toxicités de grade 3-4 ont été la myelosuppression sévère (diminution des cellules sanguines) et la fatigue.

L'étude REAL 2 montre que l'association Eloxatine® - capécitabine permet d'obtenir une amélioration de la survie globale chez les patients atteints de cancer avancé de l'estomac.

Les résultats de l'étude REAL 2 ayant évalué quatre schémas thérapeutiques pour le traitement du cancer avancé de l'estomac ont été présentés le lundi 5 juin, dans le cadre d'une présentation orale.

Cette étude randomisée multicentrique de phase III a comparé le remplacement du 5-fluorouracile par la capécitabine et du cisplatine par l'oxaliplatine dans le traitement des patients atteints d'un cancer gastrique avancé.

Les résultats de l'étude REAL 2 montrent qu'une chimiothérapie à base d'Eloxatine® et de capécitabine (EOX) permet d'améliorer de manière significative la médiane de survie globale par rapport à un traitement traditionnel à base d'épirubicine, de cisplatine et de 5-FU (ECF), chez les patients atteints d'un cancer gastrique avancé. L'avantage en termes d'efficacité de l'association EOX s'est associé à une moindre incidence de neutropénie de grade 3-4 : 28 % pour le schéma EOX, contre 42 % pour le schéma ECF (p<0,01).

Les résultats de l'étude REAL 2 montrent que le protocole EOX a amélioré de manière significative la survie à un an : 46,8% (CI à 95% : 40,4-52,9) pour EOX, contre 37,7% (CI à 95 % : 31,8-43,6) pour ECF et la médiane de survie globale (SG) [11,2 mois pour EOX, contre 9,9 mois pour ECF (HR : 0,80 (CI à 95% : 0,65-0,97))].

« L'association d'un dérivé de platine à une fluoropyrimidine constitue la pierre angulaire de la plupart, voire de toutes les chimiothérapies utilisées dans le traitement du cancer gastrique avancé », indique David Cunningham, FRCP, Département de médecine, The Royal Marsden Hospital, Sutton, Royaume-Uni, investigateur principal de l'étude REAL 2. « Les résultats de l'étude REAL 2 démontrent que le dérivé du platine de troisième génération oxaliplatine associé à la fluoropyrimidine orale capécitabine et à l'épirubicine permet d'obtenir de meilleurs résultats en termes de survie globale que le traitement standard ».

A propos de REAL 2

L'étude REAL 2 a inclus 1 002 patients dans 61 centres. Après stratification en fonction de l'indice de performance (PS) et de l'extension de la maladie, les patients présentant un adénocarcinome, un carcinome épidermoïde ou indifférencié gastrique histologiquement avéré ont reçu 1 des 4 traitements prévus : ECF = 263 patients; EOF (épirubicine, oxaliplatine, 5-FU) = 245 patients; ECX (épirubicine, cisplatine, capécitabine) = 250 patients ou EOX = 244 patients. Les doses étaient les suivantes : E 50 mg / m², C 60 mg / m² & O 130 mg / m² IV 3 fois par semaine; F 200 mg / m² IV par jour et X 625 mg / m² deux fois par jour par voie orale en continu pendant 8 cycles.

Le critère d'évaluation principal était la survie globale. Les caractéristiques des patients étaient équilibrées : 89% avaient un indice de performance compris entre 0 et 1, 77% présentaient un cancer métastatique ; l'âge médian était de 63 ans (extrêmes 22-83 ans); 81% étaient de sexe masculin et 40 % avaient une tumeur gastrique primitive. Le suivi médian s'est établi à 17,1 mois et 850 événements ont été enregistrés.

Les comparaisons par paires (2X2) visaient essentiellement à comparer les groupes traités par une fluoropyrimidine (ECF + EOF versus ECX + EOX) et les groupes traités par un sel de platine (ECF + ECX versus EOF + EOX). Pour la comparaison des groupes fluoropyrimidine (soit 5-FU contre capécitabine), la survie globale à un an a été de 39,4% (médiane de survie globale 9,6 mois), contre 44,6% (médiane de survie globale 10,9 mois) [HR : 0,86 (CI à 95% : 0,80-0,99)]. Pour la comparaison portant sur les groupes sel de platine (soit cisplatine contre oxaliplatine), la survie à 1 an a été de 40,1% (médiane de survie globale : 10,0 mois), contre 43,9% (médiane de survie globale : 10,4 mois) [HR : 0,92 (CI à 95 % : 0,80-1,1)]. Puisque la limite supérieure de l'intervalle de confiance (CI) à 95 % pour les Hazard Ratios des deux comparaisons excluait la marge de non-infériorité de 1,23, il est raisonnable de conclure que la capécitabine n'est pas inférieure au 5-FU et que l'oxaliplatine n'est pas inférieur au cisplatine pour le traitement de première ligne des cancers gastriques. D'après la comparaison de la survie par schéma thérapeutique, la médiane de survie globale pour les schéma ECF, EOF, ECX et EOX s'est établie respectivement à 9,9, 9,3, 9,9 et 11,2 mois. Le schéma EOX a

permis d'obtenir une médiane de survie globale significativement supérieure au schéma ECF ($p = 0,02$).

Aucune différence significative n'a pu être retrouvée en termes de taux de réponse à l'issue d'une comparaison entre ECF et EOF d'une part et ECX et EOX d'autre part (respectivement 41%, 42%, 46% et 48%). En termes de tolérance, 36%, 42%, 33% et 45% des patients respectivement ont présenté une toxicité non hématologique sévère de grade 3-4. La neuropathie périphérique de grade 3-4 (essentiellement de grade 3) a concerné 8,4% des patients du groupe EOF et 4,4% des patients du groupe EOX, contre moins de 2% des patients des groupes dont le traitement incluait du cisplatine. Une neutropénie (diminution du nombre des globules blancs) de grade 3-4 a été observée chez 42%, 30% ($p = 0,008$), 51% ($p = 0,043$) et 28% ($p = 0,001$) des patients des groupes ECF, EOF, ECX et EOX respectivement. Il n'y a eu aucune différence significative entre les groupes en termes de taux de neutropénie fébrile.

A propos du cancer du colon

Le cancer colorectal, une cause majeure de décès. Chaque année, environ un million de nouveaux cas de cancer colorectal sont diagnostiqués dans le monde dont environ 194 000 nouveaux cas en Europe et 150 000 aux Etats-Unis. Selon la Société Américaine de Cancérologie, le cancer colorectal est la seconde cause de mortalité par cancer aux Etats-Unis, où il est responsable de 10 à 15% de tous les décès par cancer. Sur toute une vie, une personne sur 18 va avoir un cancer colorectal, et plus de 56 000 personnes en meurent chaque année aux Etats-Unis. En Europe, 94 000 personnes meurent de ce cancer chaque année.

Le cancer colorectal prend naissance dans les cellules qui bordent le colon ou le rectum. Quand les cellules cancéreuses ont disséminés depuis le colon vers des organes situés à distance dans le corps, le cancer est dit métastatique. Les cellules cancéreuses peuvent diffuser dans l'organisme, ou métastaser, en suivant le système sanguin ou le système lymphatique, ou se développer directement dans les tissus adjacents au site primitif du cancer.

Le diagnostic de cancer colorectal est associé à un stade, qui reflète l'extension du cancer et son éventuelle dissémination. Chez les patients ayant un cancer qui a disséminé à des tissus ou des organes situés à distance, on parle de cancer colorectal avancé ou métastatique, encore appelé cancer colorectal de stade 4. Les patients ayant un cancer colorectal avancé peuvent maintenant espérer vivre deux fois plus longtemps qu'il y a seulement quelques années.

A propos du cancer du pancréas

Le cancer du pancréas est le 9ème type de cancer le plus fréquent en Europe, le 10ème aux Etats-Unis et le 6ème au Japon. En 2004, l'incidence a été de 31 860 cas aux Etats-Unis, 35 361 en Europe et 20 031 au Japon. En 2002, 38 854 patients en Europe sont décédés de cancer du pancréas, 30 324 aux Etats-Unis et 20 043 au Japon. Le diagnostic est souvent fait à un stade avancé et la médiane de survie avec les traitements standards est à ce stade d'environ 6 mois.

A propos du cancer gastrique

Le cancer gastrique est le quatrième type de cancer le plus fréquent dans le monde avec environ 934 000 nouveaux cas sont diagnostiqués chaque année. C'est la deuxième cause de mortalité par cancer dans le monde avec plus de 700 000 décès annuels. On estime à 22 800, le nombre d'américains chez lesquels un cancer gastrique sera diagnostiqué en 2005. En Europe, ce nombre dépasse 143 000. Au diagnostic, la plupart des patients ayant un cancer de l'estomac ont une maladie avancée avec une espérance de survie à 2 ans de seulement 11.5%.

A propos d'Eloxatine[®]

En Europe

Eloxatine[®] a obtenu une autorisation de mise sur le marché en France pour le traitement de deuxième ligne du cancer colorectal métastatique en avril 1996, et pour le traitement de première ligne en avril 1998. En juillet 1999, Eloxatine[®] a été homologué pour le traitement de première ligne du cancer colorectal de stade avancé dans les principaux pays européens dans le cadre d'une procédure de reconnaissance mutuelle, la France étant l'Etat membre de référence.

Eloxatine[®] a ensuite satisfait aux différentes étapes de la Procédure de reconnaissance mutuelle européenne en décembre 2003, ce qui a permis un enregistrement pour le traitement du cancer colorectal métastatique (en première comme en deuxième ligne) en association avec le 5-fluorouracile et l'acide folinique.

En septembre 2004, Eloxatine[®] a obtenu une extension d'indication en Europe, de nouveau dans le cadre d'une Procédure de reconnaissance mutuelle, la mention de « Traitement adjuvant du cancer du côlon de stade III (Dukes C) après résection complète de la tumeur primitive » venant s'ajouter au libellé de l'indication.

Aux Etats-Unis

Eloxatine[®], en association avec le protocole 5-FU/LV en perfusion, a été approuvé le 9 janvier 2004 pour le traitement de première ligne du carcinome du côlon ou du rectum à un stade avancé (premier traitement de patients atteints d'un cancer colorectal métastatique). Cette même association à base d'Eloxatine[®] avait initialement (août 2002) reçu une approbation de l'administration américaine, la *Food and Drug Administration* (FDA), pour le traitement de deuxième ligne (traitement de patients atteints d'un cancer colorectal métastatique précédemment traités).

Le 4 novembre 2004, ce protocole à base d'Eloxatine[®] a été autorisé pour le traitement adjuvant du cancer du côlon de stade III (Dukes C) après résection complète de la tumeur primitive.

Eloxatine[®] n'est pas encore approuvé pour le moment pour le traitement du cancer du pancréas et de l'estomac (cancer gastrique).



Eloxatine[®] a été développé en collaboration avec Debiopharm S.A et est actuellement commercialisé par sanofi-aventis dans plus de 60 pays.

À propos de sanofi-aventis

Le groupe sanofi-aventis est le troisième groupe pharmaceutique mondial et le numéro 1 en Europe. Le Groupe sanofi-aventis s'appuie sur un programme de recherche et de développement international pour se profiler en tant que leader dans sept domaines thérapeutiques majeurs : maladies cardiovasculaires, thrombose, oncologie, maladies métaboliques, système nerveux central, médecine interne et vaccins. Sanofi-aventis est coté à Paris (EURONEXT : SAN) ainsi qu'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 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 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 dans les rubriques « Facteurs de risque » et « Déclarations prospectives » du document de référence 2005 de sanofi-aventis ainsi que dans les rubriques « Cautionary Statement Concerning Forward-Looking Statements » et « Risk Factors » du rapport annuel 2005 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.