



Contacts :

sanofi-aventis
Anne Bancillon
+ 33 (0)6 70 93 75 28

CIRG
Emmanuelle Mékercke
+ 33 (0) 1 58 10 08 97

**DES TRAITEMENTS A BASE DE TAXOTERE® ET HERCEPTINE®
DÉMONTRENT CHEZ LES FEMMES ATTEINTES DE FORME PRÉCOCE DE
CANCER DU SEIN HER2 POSITIVE, LA PLUS IMPORTANTE RÉDUCTION DU
RISQUE DE DÉCÈS JAMAIS OBTENUE A CE JOUR ET PERMETTENT UNE
OPTION THÉRAPEUTIQUE SANS ANTHRACYCLINES**

Résultats de la seconde analyse intermédiaire planifiée : BCIRG006

Paris, France et San Antonio, Etats-Unis, 14 Décembre 2006 - Le Groupe International de Recherche sur le Cancer (Cancer International Research Group - CIRG) et sanofi-aventis annoncent aujourd'hui les résultats de la deuxième analyse intermédiaire d'efficacité et de tolérance de l'étude de Phase III dans le cancer du sein, BCIRG 006, qui confirme, à 3 ans de suivi médian, que Herceptine® (trastuzumab) associé à des régimes à base de Taxotere® (docetaxel) améliore significativement la survie sans récurrence (DFS) des femmes atteintes de forme précoce de cancer du sein HER2 positive.

Dans l'étude BCIRG 006 les patientes ont reçu, après randomisation, le traitement contrôle AC-T [4 cycles de doxorubicine (A) et cyclophosphamide (C) suivis de 4 cycles de Taxotere® (T)], ou l'un des deux bras expérimentaux avec Herceptine® et un schéma à base de Taxotere® :

- AC-TH (addition au régime AC-T, d'un an d'Herceptine® commencé en même temps que Taxotere®), ou
- TCH (Six cycles de Taxotere® (T) et carboplatine (C) associés à un an d'Herceptine® commencé au premier cycle).

Les patientes ont été prospectivement stratifiées selon leurs statuts ganglionnaire et hormonal

L'objectif primaire était la Survie Sans Récurrence (DFS). Les objectifs secondaires comprenaient la Survie Globale (OS), la tolérance dont la cardiotoxicité, l'évaluation des marqueurs anatomo-pathologiques et moléculaires et la qualité de vie.

Le risque relatif de décès a été de 41% ($p < 0,0041$) et 34% ($p < 0,017$) respectivement pour AC-TH et TCH comparé au schéma contrôle sans Herceptine®.

La réduction du risque relatif de rechute a été de 39% ($p < 0,001$) et 33% ($p = 0,0003$) respectivement pour AC-TH et TCH vs contrôle.

Ces chiffres peuvent être rapprochés favorablement de la réduction du risque relatif de décès de 33% mise en évidence par l'analyse américaine couplée des études NSABP B31 et

NCCTG N9831 (ASCO 2005) qui a conduit à l'enregistrement d'Herceptine® associé à paclitaxel.

Cette analyse intermédiaire a montré que 92% et 91% de patients en vie à 4 ans, après avoir reçu les schémas contenant Herceptine®, respectivement AC-TH and TCH, par rapport à 86% avec le schéma AC-T. De plus, TCH (association de Taxotere®/carboplatin/Herceptine®), régime sans anthracycline a montré un résultat significatif similaire en termes de survie sans rechute et de survie globale au régime AC-TH. Cependant le schéma TCH permet de réduire par cinq la cardiotoxicité par rapport au schéma contenant anthracycline et Herceptine®.

Ces données ont été présentées au 29^{ème} Symposium annuel de San Antonio sur le Cancer du Sein (San Antonio Breast Cancer Symposium - SABCS) à San Antonio, Texas – Etats-Unis.

“Ces données sont exceptionnelles et compte-tenu de la façon rigoureuse dont cette étude a été conduite, elles fournissent une vision précise des bénéfices et des risques des associations taxanes-Herceptine® ” a dit le Pr Miguel Martin, Professeur d'Oncologie Médicale à l'Université de Madrid, Espagne; Directeur de l'unité de Cancer du Sein à l'Hôpital Universitaire San Carlo de Madrid; Président du Groupe Espagnol d'Investigation sur le cancer du Sein (GEICAM) et Investigateur de l'étude BCIRG 006.

*“Cette étude démontre l'obtention d'un index thérapeutique optimal pour ces patients, grâce au schéma TCH, (ne comportant pas de doxorubicine), évitant aussi les détériorations cardiaques significatives liées à l'utilisation séquentielle des anthracyclines et d'Herceptine®”*a déclaré 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). *“ Dans cette analyse intermédiaire 6 cycles de chimiothérapie dans le régime TCH, apportent un bénéfice similaire à celui obtenu avec le régime AC-TH (au total 8 cycles de chimiothérapie) sans augmenter la cardiotoxicité. De plus, aucune leucémie secondaire n'a été observée jusqu'à présent dans le bras TCH tandis que 4 l'ont été dans les bras avec anthracycline, toutefois le suivi des effets secondaires hématologiques à long terme se poursuit. Cette étude devrait influencer la pratique quotidienne, le TCH devant être considéré comme une option pour les femmes atteintes de forme précoce de cancer du sein HER2 positive quel que soit le statut ganglionnaire »*

La toxicité cardiaque observée dans les 2 bras expérimentaux est significativement en faveur du régime TCH. Aucun décès lié à une toxicité cardiaque n'a été observé dans chacun des bras. Il y a eu 20 défaillances cardiaques congestives dans le bras AC-TH et 4 dans le bras TCH. Qui plus est, il y a eu 50% de moins d'asymptomatiques diminutions des fonctions cardiaques dans le bras TCH comparativement au bras AC-TH.

D'autre part, en termes d'autres toxicités, le bras TCH était meilleurs que le bras AC-TH concernant un certain nombre de paramètres dont les neuropathies sensorielles et motrices (36,1% vs 49,7% et 4,2% vs 6,3% respectivement) et les modifications des ongles (28,7% vs 43,6%), et les myalgies (38,6% vs 52,8%). Cependant davantage de thrombocytopenies de grade 3/4 (5,4% vs 1,2%) et d'anémie de grade 3/4 (5,8% vs 3,1%) ont été observés dans le bras TCH par rapport au bras AC-TH.

A propos de l'étude BCIRG006

L'étude BCIRG 006 a été conçue pour optimiser l'efficacité tout en minimisant la toxicité, des traitements adjuvants à base d' Herceptine®.

Cette étude a inclu entre mars 2001 et février 2004 un total de 3222 femmes ayant un cancer du sein de stade précoce avec récepteurs HER2 positifs et envahissement ganglionnaire ou non. Le BCIRG continue de suivre attentivement les patientes incluses dans l'étude afin de poursuivre les analyses d'efficacité et de tolérance à long terme.

Dans cette seconde analyse intermédiaire, à 3 ans de suivi médian, AC-TH et TCH ont amélioré significativement la DFS et l'OS par rapport au bras contrôle.

La réduction du risque relatif de rechute a été de 39% ($p < 0,001$) et 33% ($p = 0,0003$) respectivement pour AC-TH et TCH vs contrôle.

La réduction du risque de décès a été de 41% ($p < 0,0041$) et 34% ($p < 0,017$) respectivement pour AC-TH et TCH vs le schéma contrôle.

De plus, le bénéfice absolu en DFS à 4 ans était similaire pour les deux schémas avec Herceptine® (respectivement 6% et 5% pour AC-TH et TCH). Il faut noter que le même niveau de bénéfice en DFS et OS a aussi été obtenu pour les 29% de patientes sans atteinte ganglionnaire incluses dans l'étude.

En termes de tolérance, il y a eu une différence significative concernant la toxicité majeure qui a été largement vue avec les traitements à base d'Herceptine®, à savoir la toxicité cardiaque. Comme dans toutes les études d'Herceptine® en situation adjuvante, il y a eu une évaluation des insuffisances cardiaques congestives et des décès liés à une toxicité cardiaque. Comme il a déjà été mentionné, la toxicité cardiaque observée dans les 2 bras expérimentaux est significativement en faveur du régime TCH. De plus, en termes d'autres toxicités, le régime TCH apparaît être aussi plus favorable que le régime AC-TH.

Les investigateurs et responsables du BCIRG souhaitent exprimer leur profonde gratitude aux femmes qui volontairement ont participé à cet essai contrôlé et randomisé ainsi que leur implication dans l'amélioration des résultats pour toutes les femmes défiées par le cancer du sein. Dennis Slamon a précisé qu' « *elles sont nos collègues dans cette étude plus que nos sujets de recherche* ».

Cette étude a été soutenue par sanofi-aventis, a reçu un support financier de Genentech, et a été conduite par le CIRG.

A propos du cancer du sein

Le cancer du sein est la forme de cancer la plus fréquemment diagnostiquée chez la femme. Il représente la deuxième cause de mortalité par cancer chez la femme après le cancer du poumon, et son incidence est en augmentation depuis 1990, principalement chez les femmes de 50 ans et plus. Il représente la première cause de mortalité par cancer chez les femmes âgées de 40 à 59 ans. Aux Etats-Unis, un diagnostic de cancer du sein est fait toutes les 3 minutes. Le risque pour une femme de développer un cancer du sein au cours de sa vie est d'environ 13 pour cent (environ une femme sur sept aux Etats-Unis). Au sein de l'Union européenne, plus de 191.000 nouveaux cas sont diagnostiqués chaque année et plus de 60.000 femmes mourront des suites de la maladie. Aux Etats-Unis, 215.000 nouveaux cas de cancer du sein seront diagnostiqués cette année et 40.000 mourront des suites de la maladie. Parmi les femmes atteintes de cancer du sein, 20 à 25 % seront HER2 positive .Un dépistage et un

diagnostic plus précoce ainsi qu'une prise en charge rapide des patientes pourrait offrir de meilleurs chances de survie

A propos de Taxotere®

Taxotere® est actuellement approuvé dans 5 pathologies cancéreuses différentes.

• Cancer du sein

Aux Etats-Unis et en Europe, Taxotere® est enregistré pour le traitement des patientes présentant un cancer du sein localement avancé ou métastatique après échec d'une chimiothérapie antérieure. En Europe, Taxotere® a également reçu l'approbation pour son utilisation en association avec la doxorubicine dans le traitement des patientes ayant reçu un traitement cytotoxique antérieur pour cette maladie ainsi qu'en association avec la capécitabine après échec d'un traitement cytotoxique ayant comporté des anthracyclines. Aux Etats-Unis et en Europe, Taxotere® a obtenu l'approbation pour une utilisation en association avec la doxorubicine et le cyclophosphamide (régime « TAC ») pour le traitement des patientes présentant un cancer du sein opérable avec envahissement ganglionnaire. Enfin, Taxotere® est approuvé en Europe en association avec le trastuzumab pour le traitement des patientes atteintes d'un cancer du sein métastatique surexprimant les récepteurs HER2.

• Cancer du poumon

Aux Etats-Unis et en Europe, Taxotere® est approuvé, en association avec le cisplatine, pour le traitement des patients présentant un cancer du poumon non à petites cellules (CPNPC), localement avancé ou métastatique, non résécable, et n'ayant pas reçu de chimiothérapie antérieure pour cette affection. Taxotere® est approuvé, en monothérapie, pour le traitement des patients ayant un cancer du poumon non à petites cellules (CPNPC), localement avancé ou métastatique, non résécable, après échec d'une chimiothérapie antérieure à base de sel de platine.

• Cancer de la prostate

Aux Etats-Unis et en Europe, Taxotere® est approuvé en association avec la prednisone pour le traitement des patients atteints d'un cancer de la prostate métastatique androgéno-indépendant (hormono-résistant).

• Cancer gastrique (de l'estomac)

La FDA et le Comité des Médicaments à Usage Humain (CHMP) de l'Agence Européenne des Médicaments (EMA) ont approuvé en 2006 l'utilisation de Taxotere®, solution à diluer pour injection, en association avec le cisplatine et le 5-fluorouracile dans le traitement des patients atteints d'un cancer de l'estomac au stade avancé, y compris le cancer de la jonction gastrooesophagienne (GE), et n'ayant pas reçu au préalable de chimiothérapie pour leur maladie de stade avancé.

• Cancer de la tête et du cou

En Octobre 2006, l'Agence Européenne des Médicaments (EMA) et la FDA ont approuvé Taxotere® (docetaxel) solution à diluer pour injection, en association avec le cisplatine et le 5-fluorouracile dans le traitement d'induction des patients atteints d'un cancer de la tête et du cou (Carcinome épidermoïde / Squamous cell Carcinoma / SCCHN) localement avancé et inopérable.

A propos du CIRG

Le BCIRG est la division en charge du cancer du sein du Groupe International de Recherche sur le Cancer - CIRG (Cancer International Research Group). Le CIRG a réalisé de nombreux

essais cliniques novateurs et récents sur des traitements anticancéreux nouveaux. Le succès du CIRG tient à travers son organisation globale, de l'active participation d'experts de la recherche en cancérologie et d'investigateurs.

L'organisation est dédiée à la mise en évidence de concepts 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 a récemment fusionné avec la Recherche Translationnelle Internationale en Oncologie (TORI). 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 davantage d'information concernant le CIRG, vous pouvez consulter notre site internet : www.cirg.org.

À propos de sanofi-aventis

Sanofi-aventis est le 3ème groupe pharmaceutique mondial et le numéro 1 en Europe. 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).