

## **Jevtana® améliore la survie des patients atteints d'un cancer avancé de la prostate**

**- Publication dans *The Lancet* des données décisives de phase III d'une étude internationale -**

**Paris, France - Le 1<sup>er</sup> Octobre 2010** - Sanofi-aventis (EURONEXT : SAN et NYSE : SNY) annonce aujourd'hui que les données de l'étude de phase III TROPIC, sur lesquelles la Food and Drug Administration (FDA) des États-Unis a fondé sa décision d'autoriser la mise sur le marché de Jevtana® (cabazitaxel) solution injectable en juin 2010, ont été publiées dans le numéro du 2 octobre de *The Lancet*, dans un article intitulé « *Prednisone plus cabazitaxel or mitoxantrone for metastatic castration-resistant prostate cancer progressing after docetaxel treatment: a randomised open-label trial* » (Étude randomisée en ouvert d'un traitement par prednisone plus cabazitaxel ou mitoxantrone du cancer de la prostate métastatique hormono-résistant après échec d'un traitement par docétaxel).

Ces données démontrent que Jevtana® en association avec de la prednisone réduit le risque de décès de 30 % chez les hommes atteints d'un cancer de la prostate hormono-résistant dont le cancer a progressé après une chimiothérapie à base de docétaxel.

« *Nous sommes fiers d'avoir pris part au développement de ce médicament qui apporte un nouvel espoir aux hommes atteints d'un cancer avancé de la prostate et pour lesquels toutes les autres options thérapeutiques ont été épuisées* », a déclaré Johann de Bono, M.D., investigateur de l'étude, rattaché à l'Institut de la recherche sur le cancer et au Royal Marsden NHS Foundation Trust de Londres, au Royaume-Uni. « *Il s'agit de l'un des rares médicaments à avoir démontré une prolongation de la survie chez des hommes atteints d'un cancer avancé de la prostate.* »

Le traitement hormonal est souvent le premier traitement proposé aux patients atteints d'un cancer de la prostate métastatique. Les patients qui ne répondent plus au traitement hormonal sont souvent traités par chimiothérapie, traitement de référence depuis plus de 10 ans. Toutefois, certains d'entre eux finissent par développer une résistance à la chimiothérapie et leur maladie continue d'évoluer. Avant Jevtana®, il n'existait aucune option thérapeutique de deuxième ligne permettant d'améliorer la survie des patients atteints d'un cancer de la prostate métastatique hormono-résistant. L'association de Jevtana® et de prednisone est le premier et le seul traitement ayant montré un bénéfice significatif en termes de survie chez les patients atteints d'un cancer de la prostate métastatique hormono-résistant traités antérieurement par une chimiothérapie à base de docétaxel dans cette indication.

« *La division Oncologie de sanofi-aventis s'attaque au cancer sur tous les fronts pour découvrir de nouvelles solutions capables d'apporter un changement dans la vie des patients* », a déclaré Debasish Roychowdhury, M.D., Senior Vice-Président, Division Oncologie, sanofi-aventis. « *La publication de ces résultats dans *The Lancet* souligne l'importance de cette étude pivot, la première à démontrer un avantage en termes de survie globale chez les patients atteints d'un cancer de la prostate hormono-résistant dont la maladie a progressé après un traitement à base de docetaxel.* »

Les résultats de l'étude TROPIC ont montré que l'association de Jevtana® et de prednisone réduit significativement le risque de décès de 30 % [HR=0,70 (IC à 95 % : 0,59-0,83) ; p<0,0001], moyennant une amélioration cliniquement significative de la survie globale médiane de 15,1 mois contre 12,7 mois dans le groupe associant prednisone et mitoxantrone. Les patients traités par Jevtana® et prednisone ont également obtenu une augmentation significative de leur survie médiane sans progression (2,8 mois contre 1,4 mois chez les patients traités par mitoxantrone et prednisone) [HR=0,74 (IC à 95 % : 0,64-0,86) ; p<0,0001]. Par ailleurs, les patients du groupe associant Jevtana® et prednisone ont présenté un taux de réponse tumorale significativement plus élevé (14,4 [IC à 95 % : 9,6-19,3 ; p<0,001]) que ceux traités par mitoxantrone et prednisone (4,4 [IC à 95 % : 1,6-7,2 ; p<0,001]), ainsi qu'une amélioration significative du délai médian jusqu'à la progression de la tumeur (8,8 mois contre 5,4 mois ; [HR=0,61 (IC à 95 % : 0,49-0,76) ; p<0,001]).

Dans l'étude TROPIC, les réactions indésirables de grade 3 ou plus les plus fréquentes incluaient la neutropénie, la leucopénie et l'anémie. La réaction indésirable non hématologique de grade 3 ou plus la plus fréquente était la diarrhée, qui a pu faire l'objet d'une prise en charge adéquate. Les cas de neuropathie périphérique de grade 3 ont été rares (signalés chez trois [1 %] patients dans chaque groupe). Les réactions indésirables les plus fréquentes ayant entraîné l'arrêt du traitement dans le groupe Jevtana® étaient la neutropénie et l'insuffisance rénale. Les arrêts de traitement dus à des réactions indésirables au médicament ont concerné 18 % des patients traités par Jevtana® et 8 % des patients traités par mitoxantrone. Les décès attribués à des causes autres que la progression de la maladie dans les 30 jours suivant l'administration de la dernière dose du médicament à l'étude se sont chiffrés à 18 (5 %) parmi les patients traités par Jevtana® et à 3 (moins de 1 %) chez les patients traités par mitoxantrone. Les réactions indésirables fatales les plus fréquentes chez les patients traités par Jevtana® ont été la neutropénie et ses complications cliniques [sepsis] (n=7), et des atteintes de la fonction cardiaque (n=5). Un décès a été attribué à une déshydratation induite par la diarrhée et un déséquilibre électrolytique.

### **A propos de l'étude TROPIC**

L'étude TROPIC a été menée dans 146 sites cliniques et 26 pays différents, dont les Etats-Unis. Cette étude clinique randomisée de phase III, conduite dans l'objectif de recueillir des données cliniques à verser au dossier d'enregistrement du cabazitaxel, a inclus 755 patients atteints d'un cancer de la prostate métastatique hormono-résistant dont la maladie avait progressé malgré une chimiothérapie antérieure à base de docétaxel.

Les patients ont été affectés par randomisation soit dans le groupe cabazitaxel plus prednisone/prednisolone, soit dans le groupe mitoxantrone plus prednisone/prednisolone (respectivement 378 et 377 patients), pour un maximum de 10 cycles de traitement. Le critère principal d'évaluation était la survie globale. Les critères d'évaluation secondaires incluaient la survie sans progression, le taux de réponse tumorale, la progression tumorale, la réponse du taux de PSA (antigène prostatique spécifique), la progression du taux de PSA, la réponse à la douleur et la progression de la douleur. La progression de la maladie était définie par la progression de la tumeur, la progression du PSA ou la progression de la douleur. Parmi les autres critères d'évaluation secondaires figuraient la tolérance générale de cabazitaxel associé à la prednisone, le profil pharmacocinétique du cabazitaxel et de ses métabolites dans cette population de patients et les effets de la prednisone sur la pharmacocinétique du cabazitaxel.

Les données de l'étude TROPIC ont été présentées pour la première fois dans le cadre du Symposium sur les cancers génito-urinaires 2010 de l'American Society for Clinical Oncology (ASCO).

### **A propos de Jevtana® (cabazitaxel) solution injectable**

Jevtana®, un inhibiteur des microtubules, est approuvé en association avec de la prednisone pour le traitement de patients atteints d'un cancer de la prostate métastatique hormono-résistant traités antérieurement par une chimiothérapie à base de docétaxel. Jevtana® est administré par perfusion intraveineuse. Jevtana® a bénéficié en novembre 2009 d'une revue accélérée (« fast track ») de la FDA. Le dossier d'AMM, qui a été soumis en continu, a été finalisé en mars 2010 et s'est vu accorder le statut de revue prioritaire (« priority review ») en avril 2010. Jevtana® a été approuvé moins de trois mois après. Un dossier d'enregistrement de Jevtana® est actuellement étudié par d'autres organismes réglementaires dont l'Agence européenne des médicaments (EMA).

## MISES EN GARDE

- Des décès par neutropénie ont été signalés. Pour surveiller la survenue des cas de neutropénie, un contrôle fréquent de la formule sanguine doit être exercé chez tous les patients traités par JEV TANA®. JEV TANA® ne doit pas être administré aux patients dont le nombre de neutrophiles est  $\leq 1500/\text{mm}^3$ .
- Des réactions d'hypersensibilité sévères peuvent survenir et occasionner un rash/érythème généralisé, une hypotension et un bronchospasme. Les réactions sévères imposent l'arrêt immédiat de la perfusion de JEV TANA® et l'instauration d'un traitement symptomatique. Les patients doivent recevoir une prémédication.
- JEV TANA® ne doit pas être administré aux patients ayant des antécédents de réactions d'hypersensibilité sévère à JEV TANA® ou à d'autres médicaments contenant du polysorbate 80.

## CONTRE-INDICATIONS

- JEV TANA® ne doit pas être administré aux patients dont le nombre de neutrophiles est  $\leq 1\ 500/\text{mm}^3$ .
- JEV TANA® est contre-indiqué aux patients ayant des antécédents de réactions d'hypersensibilité sévères au cabazitaxel ou à d'autres médicaments contenant du polysorbate 80.

## MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

- Des décès par neutropénie ont été rapportés :
  - Surveiller fréquemment la formule sanguine pour déterminer s'il importe d'instaurer un traitement par G-CSF et (ou) de modifier la dose.
  - Un traitement prophylactique primaire par G-CSF doit être envisagé chez les patients présentant d'importants facteurs cliniques de risque.
- Des réactions d'hypersensibilité sévères peuvent survenir :
  - Administrer une prémédication par corticoïdes et antagonistes H2.
  - Arrêter la perfusion immédiatement en cas de réaction d'hypersensibilité et traiter conformément aux indications.
- Des cas de décès liés à la diarrhée ont été rapportés :
  - Réhydrater et traiter par antiémétiques et anti-diarrhéiques, selon le cas.
  - En cas de diarrhée de grade  $\geq 3$ , modifier la dose.
- Des cas d'insuffisance rénale, dont certains mortels, ont été rapportés. Identifier la cause et traiter de manière agressive.
- Les patients de plus de 65 ans sont plus susceptibles de décéder pour des causes non liées à la progression de la maladie ou à certaines réactions indésirables, y compris la neutropénie et la neutropénie fébrile. Ces patients doivent faire l'objet d'une surveillance attentive.
- Les patients présentant une insuffisance hépatique ont été exclus de l'essai clinique randomisé :
  - L'insuffisance hépatique a probablement pour effet d'augmenter les concentrations de JEV TANA®.
  - JEV TANA® ne doit pas être administré aux patients en insuffisance hépatique.
- JEV TANA® peut être nocif pour le fœtus en cas d'administration à la femme enceinte :
  - Aucune étude adéquate et bien contrôlée n'a été menée auprès de femmes enceintes traitées par JEV TANA®.

## RÉACTIONS INDÉSIRABLES

- Des décès pour des causes sans rapport avec la progression de la maladie dans les 30 jours suivants l'administration de la dernière dose du médicament à l'étude ont été rapportés chez 18 (5 %) des patients traités par JEV TANA® et 3 (< 1 %) des patients traités par mitoxantrone. Les réactions indésirables fatales les plus fréquentes observées chez les patients traités par JEV TANA® ont été les infections (n=5) et l'insuffisance rénale (n=4).
- Les réactions indésirables de grade 1-4 les plus fréquentes ( $\geq 10\%$ ) ont été les suivantes : anémie, leucopénie, neutropénie, thrombocytopénie, diarrhée, fatigue, nausées, vomissements, constipation, asthénie, douleurs abdominales, hématurie, dorsalgie, anorexie, neuropathie périphérique, pyrexie, dyspnée, dysgueusie, toux, arthralgie et alopecie.
- Les réactions indésirables de grade 3-4 les plus fréquentes ( $\geq 5\%$ ) observées chez les patients traités par JEV TANA® ont été les suivantes : neutropénie, leucopénie, anémie, neutropénie fébrile, diarrhée, fatigue et asthénie.

Prière de se reporter à la notice complète de Jevtana et plus particulièrement aux **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS D'EMPLOI** (dans un encadré noir) à : <http://products.sanofiaventis.us/jevtana/jevtana.pdf>.

## **Incidence du cancer de la prostate**

Troisième forme de cancer dans le monde en termes d'incidence et sixième en termes de mortalité, le cancer de la prostate est la deuxième cause de décès par cancer aux États-Unis chez les hommes, après le cancer du poumon. En 2009, 192 000 nouveaux cas et 27 000 décès étaient attendus aux États-Unis. Chez de nombreux patients, le cancer continue de progresser malgré un traitement antérieur incluant la castration chirurgicale et (ou) chimique, suivie d'une chimiothérapie. Le cancer de la prostate métastatique est un cancer qui s'est propagé dans les ganglions lymphatiques ou d'autres organes, essentiellement dans les os. Le cancer de la prostate hormono-résistant ou hormono-réfractaire s'entend d'un cancer qui continue de progresser malgré la suppression des hormones masculines (castration chimique) qui alimentent la croissance des cellules cancéreuses. Chez près de 10 % à 20 % des patients, le diagnostic est établi lorsque le cancer a déjà métastasé.

## **A propos de sanofi-aventis Oncologie**

Créée en mars 2010, la Division Oncologie de sanofi-aventis cible le cancer sur tous les fronts et a pour mission d'apporter des solutions aux besoins médicaux non pourvus d'un large éventail de patients. Grâce à une connaissance approfondie des mécanismes permettant au cancer de se développer, de progresser et de se propager et à l'identification des cibles scientifiques les plus prometteuses en amont du processus de R&D, sanofi-aventis Oncologie utilise des approches innovantes pour proposer des médicaments adaptés au profil des patients. La Division compte actuellement 10 composés en phase de développement. Représentatifs d'une large gamme d'agents innovants et dotés de différents mécanismes d'action, ces composés sont notamment des agents cytotoxiques, des agents antimitotiques, anti-angiogéniques et antivasculaires, des anticorps monoclonaux et des vaccins anticancéreux ainsi que des traitements palliatifs. Quatre de ces composants font actuellement l'objet d'études cliniques de phase III dans le traitement de plusieurs tumeurs solides et hématologiques.

## **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 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 résultats financiers, des événements, des opérations, des services futurs, le développement de produits et leur potentiel 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, la capacité du Groupe à saisir des opportunités de croissance externe 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 2009 de sanofi-aventis ainsi que dans les rubriques « Risk Factors » et « Cautionary Statement Concerning Forward-Looking Statements » du rapport annuel 2009 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.*

## **Contacts :**

### **Megan Humphrey**

Tél. : 1 (617) 679-5637

E-mail : [megan.humphrey@sanofi-aventis.com](mailto:megan.humphrey@sanofi-aventis.com)

### **Marisol Péron**

Relations presse

Tél. : +33 (0) 1 53 77 45 02

Mobile : +33 (0) 6 08 18 94 78

E-mail : [marisol.peron@sanofi-aventis.com](mailto:marisol.peron@sanofi-aventis.com)