

Pharmaceuticals

La division Pharmaceuticals de Novartis est reconnue dans le monde entier pour les médicaments novateurs qu'elle fournit aux malades, médecins et organismes de santé. Cette division en plein essor développe et commercialise des produits protégés par des brevets répondant à d'importants besoins en matière de santé. Nos produits sont concentrés sur les principaux domaines thérapeutiques suivants:

- Maladies cardiovasculaires et métaboliques
- Oncologie (englobant l'hématologie et les diagnostics moléculaires)
- Neurosciences et ophtalmologie
- Maladies respiratoires
- Immunologie et maladies infectieuses

Le portefeuille de Novartis comprend actuellement plus de 50 médicaments-clés commercialisés, dont la plupart sont des leaders dans leur domaine thérapeutique. En 2009, au total, 25 homologations ont été reçues aux Etats-Unis, en Europe et au Japon.

Le pipeline de développement compte 145 projets à différents stades de développement et inclut aussi bien de nouveaux médicaments candidats que de nouvelles indications et formulations potentielles pour des préparations existantes.

Produits-clés commercialisés

Aclasta/Reclast (acide zolédronique 5 mg) est le premier et unique traitement par perfusion annuelle de bisphosphonate qui traite différentes formes d'ostéoporose. Vendu sous le nom de *Reclast* aux Etats-Unis et d'*Aclasta* dans le reste du monde, ce produit est disponible dans 90 pays, y compris les Etats-Unis et le Canada ainsi que l'Union européenne (UE). Il est le seul traitement homologué capable de réduire le nombre de fractures des principales parties concernées du squelette (hanche, colonne vertébrale et fractures non vertébrales) dans l'ostéoporose postménopausique. Il est également autorisé dans plus de 89 pays pour le traitement de la maladie osseuse de Paget chez l'homme et la femme. La notice de *Aclasta/Reclast* a été étendue dans l'UE et aux Etats-Unis pour inclure la diminution des fractures cliniques après une fracture de la hanche faiblement traumatique. L'UE a aussi autorisé *Aclasta* pour le traitement de l'ostéoporose chez l'homme et de l'ostéoporose associée à un traitement systémique de longue durée avec un glucocorticoïde chez la femme

Produits innovants dans cinq domaines thérapeutiques majeurs

Pipeline riche en nouveaux médicaments qui contribueront à alimenter la croissance future

Première perfusion annuelle pour traiter différentes formes d'ostéoporose

postménopausée et chez l'homme qui sont exposés à un risque accru de fracture. *Reclast* est aussi approuvé aux Etats-Unis pour les traitements suivants: augmenter la masse osseuse chez les hommes atteints d'ostéoporose, prévenir et traiter l'ostéoporose induite par un glucocorticoïde chez l'homme et la femme ainsi que prévenir l'ostéoporose chez la femme postménopausée. L'acide zolédronique, la substance active de *Aclasta/Reclast*, est également disponible sous la marque *Zometa* pour son utilisation dans des indications oncologiques.

Afinitor (évérolimus) est un inhibiteur par prise orale de la voie mTOR. Il a été lancé en mars 2009 aux Etats-Unis après avoir reçu son homologation en tant que premier traitement du carcinome avancé des cellules rénales (cancer avancé du rein) après échec d'un traitement par sunitinib ou sorafénib. Les autorisations de mise sur le marché ont été délivrées en Europe en août 2009, en Suisse et au Canada en novembre 2009, et au Japon en janvier 2010. Favorables, les premiers résultats démontrent la potentialité de RAD001 (*Afinitor*) dans le traitement du cancer du sein, du cancer de l'estomac, du carcinome hépatocellulaire, du lymphome et des tumeurs neuroendocrines du pancréas. RAD001 fait l'objet d'études dans de nombreux types de cancer. Le recrutement est terminé pour des études de phase III dans les tumeurs neuroendocrines (TNE) dont les résultats sont attendus en 2010. Des études de phase III sont également en cours dans le cancer du sein, le lymphome, le cancer de l'estomac et la sclérose tubéreuse complexe (STC). Il est prévu de réaliser une étude pivot dans le cancer du foie. Evérolimus, la substance active d'*Afinitor*, est également disponible en dehors des Etats-Unis sous la marque *Certican* pour son utilisation dans les transplantations.

Un traitement pour les malades atteints d'un cancer avancé du rein

Certican (évérolimus) est un inhibiteur de la voie mTOR et un médicament immunosuppresseur pour la prévention des rejets d'organes chez les adultes présentant un risque immunologique faible à modéré et qui subissent une transplantation du rein ou du cœur. Lancé en 2003, évérolimus est commercialisé dans plus de 70 pays. Un développement de phase III a été initié en 2008 pour la prévention du rejet d'organe dans la transplantation du foie. Aux Etats-Unis, évérolimus est en phase d'enregistrement pour la prévention de rejet d'organe dans la transplantation du foie sous la marque *Zortress*. Evérolimus, la substance active de *Certican/Zortress*, est également disponible sous la marque *Afinitor* pour une indication oncologique.

Immunosuppresseur pour la prévention des rejets d'organes

Comtan, Stalevo (carbidopa, lévodopa et entacapone) sont indiqués pour traiter certains malades souffrant de la maladie de Parkinson qui éprouvent un épuisement de l'effet thérapeutique en fin de dose sous la forme d'un ralentissement des mouvements. *Stalevo* a été homologué aux Etats-Unis et dans l'Union européenne en 2003 et est disponible dans plus de cinquante pays. *Comtan* (entacapone) est commercialisé dans une cinquantaine de pays sous licence avec Orion. *Stalevo* et *Comtan* ont été développés et sont produits par Orion Corporation. Novartis et Orion les commercialisent dans leurs marchés respectifs.

Traitement des malades souffrant d'un épuisement de l'effet thérapeutique en fin de dose

Diovan (valsartan) associé à **Co-Diovan/Diovan HCT** (valsartan et hydrochlorothiazide) est la marque la plus vendue au monde des médicaments contre l'hypertension. *Diovan* est le seul agent de sa classe à être autorisé pour traiter toutes ces maladies: hypertension (y compris chez les enfants de 6 à 16 ans aux Etats-Unis), suivi thérapeutique de l'infarctus du myocarde et insuffisance cardiaque. Le profil d'efficacité et d'innocuité de *Diovan* a été bien établi par une masse de données. *Diovan* inhibe l'action d'une hormone, l'angiotensine II, en l'empêchant de se lier à un récepteur qui provoque le durcissement et le rétrécissement des artères, susceptibles de provoquer une élévation de la tension artérielle. *Co-Diovan*, association en un seul comprimé contenant un diurétique, l'hydrochlorothiazide, apporte une efficacité supérieure aux malades nécessitant une baisse plus importante de leur tension artérielle. Commercialisé pour la première fois en 1996, *Diovan* est disponible dans plus de 120 pays pour le traitement de l'hypertension, dans plus de 90 pays pour l'insuffisance cardiaque et dans plus de 70 pays pour le suivi thérapeutique de l'infarctus du myocarde. Lancé initialement en 1997, *Diovan HCT/Co-Diovan* est homologué dans plus de 100 pays. En juillet 2008, la Food and Drug Administration a homologué *Diovan HCT* pour le traitement de première intention de l'hypertension chez des malades qui ne peuvent vraisemblablement pas atteindre leur objectif de pression sanguine avec un seul agent. Le Japon a autorisé, en janvier 2009, *Co-Diovan* contre l'hypertension.

Marque la plus vendue au monde des médicaments contre l'hypertension

Exelon (tartrate de rivastigmine) est un traitement contre les formes légères à modérées de la maladie d'Alzheimer et contre la démence liée à la maladie de Parkinson. Approuvé en 1997, *Exelon* est disponible dans plus de 70 pays. En 2007, *Exelon Patch* (système transdermique à la rivastigmine), seul patch dermique contre les formes légères à modérées de la maladie d'Alzheimer, a été homologué aux Etats-Unis et dans l'Union européenne.

Seul patch cutané à être autorisé pour les formes légères à modérées de la maladie d'Alzheimer

Dans certains pays, il est également indiqué dans les cas de démence liée à la maladie de Parkinson. *Exelon* Patch a depuis été lancé dans plus de 60 pays.

Exforge (valsartan et bésylate d'amlodipine) associe deux hypotenseurs en un seul comprimé: *Diovan* un antagoniste des récepteurs de l'angiotensine (ARA) et le bésylate d'amlodipine (CCB), un inhibiteur des canaux calciques. Autorisé d'abord en Suisse en 2006 puis aux Etats-Unis et dans l'Union européenne (UE) en 2007 pour le traitement de l'hypertension, ce médicament est aujourd'hui autorisé dans plus de 90 pays et disponibles dans plus de 70. En juillet 2008, la Food and Drug Administration (FDA) a homologué *Exforge* pour le traitement de première intention de l'hypertension chez des malades susceptibles d'avoir besoin de multiples médicaments pour atteindre leur objectif de pression sanguine. *Exforge* a été autorisé au Japon en janvier 2010. *Exforge HCT* (valsartan, bésylate d'amlodipine et hydrochlorothiazide) est un nouveau comprimé combinant trois médicaments largement prescrits dans la lutte contre l'hypertension: ARA (valsartan), CCB (amlodipine) et HCT (hydrochlorothiazide). La FDA a autorisé, en avril 2009, *Exforge HCT* pour le traitement de malades ayant pris sans succès deux de ces catégories de médicaments. En octobre 2009, *Exforge HCT* a également été autorisé dans l'UE en tant que traitement de substitution pour les malades contrôlant leur pression à l'aide de ces trois agents, pris ensemble ou séparément.

Premier comprimé associant les deux hypotenseurs numéros un

Exjade (déférasirox) est un chélateur du fer par voie orale autorisé pour le traitement de la surcharge chronique en fer due aux transfusions sanguines chez les patients présentant diverses formes d'anémies sous-jacentes. Cette surcharge est une conséquence, pouvant entraîner la mort, d'une accumulation de fer résultant de transfusions de sang fréquentes. Les malades atteints d'anémie chronique congénitale ou acquise comme la thalassémie, l'anémie à cellules falciformes et les syndromes myélodysplasiques nécessitent des transfusions pour contrebalancer leur anémie. Autorisé pour la première fois en 2005, *Exjade* est aujourd'hui homologué dans plus de 90 pays, aux Etats-Unis, dans l'Union européenne et au Japon. L'autorisation de la Chine est attendue à la mi-2010.

Premier chélateur du fer à administration mono-quotidienne par voie orale autorisé pour traiter la surcharge en fer due aux transfusions sanguines chez des patients présentant diverses formes d'anémies sous-jacentes

Extavia (interféron bêta-1b) est un médicament injectable qui modifie la maladie pour traiter les formes cycliques de la sclérose en plaques (SP). *Extavia* est la marque sous laquelle Novartis commercialise l'interféron bêta-1b, un produit également vendu par Bayer Healthcare Pharmaceuticals Inc. sous la marque

Traitement des différentes formes de sclérose en plaques

Betaseron® aux Etats-Unis, et par Bayer Schering Pharma sous le nom de Betaferon® dans l'Union européenne (UE). *Extavia* a été autorisé en mai 2008 par l'UE et a été lancé, depuis janvier 2009, dans plus de vingt marchés, incluant les Etats-Unis en septembre 2009. D'autres lancements sont prévus en 2010. *Extavia* marque la première pénétration de Novartis dans le domaine thérapeutique de la SP.

Fanapt (ilopéridone), est un agent antipsychotique antagoniste des récepteurs de la dopamine de type 2 (D2) et de la sérotonine de type 2 (5-HT2A). *Fanapt* est indiqué aux Etats-Unis, où il a été lancé en 2010, pour le traitement de la schizophrénie aiguë chez les adultes. *Fanapt* fait partie d'une classe de médicaments contre cette maladie dite antipsychotiques atypiques.

Nouveau traitement des adultes atteints de schizophrénie aiguë

Femara (létrozole en comprimés/létrozole) est un inhibiteur de l'aromatase à administration mono-quotidienne par voie orale, destiné au traitement du cancer du sein précoce ou avancé chez les femmes postménopausées. Lancé en 1996, *Femara* est aujourd'hui disponible dans plus de 90 pays. *Femara* est autorisé aux Etats-Unis, dans l'Union européenne (UE) et dans d'autres pays en tant que traitement adjuvant pour les femmes postménopausées atteintes d'un cancer du sein précoce hormono-dépendant. Il est également homologué aux Etats-Unis, dans l'UE et dans d'autres pays comme traitement adjuvant du cancer du sein précoce chez les femmes postménopausées qui sont à trois mois de la fin des cinq années de traitement adjuvant au tamoxifène. En outre, *Femara* est homologué en tant que traitement de première intention du cancer du sein hormono-dépendant localement avancé ou métastatique chez la femme post-ménopausée et comme traitement du cancer du sein avancé chez la femme postménopausée avec une progression de la maladie chez les femmes antérieurement traitées par anti-œstrogène. Dans certains pays, *Femara* est autorisé comme néo-adjuvant (préopératoire) pour le cancer du sein précoce. Au Japon, *Femara* est homologué en tant que traitement de tous les cancers du sein hormono-dépendants chez les femmes postménopausées.

Traitement du cancer du sein précoce ou avancé chez les femmes postménopausées

Galvus (vildagliptine), traitement par voie orale du diabète de type 2 et **Eucreas**, un comprimé associant vildagliptine et metformine, ont rapidement rencontré le succès sur les marchés d'Europe, d'Amérique latine et de l'Asie-Pacifique après leur lancement en 2007. *Eucreas* a été le premier comprimé comprenant un inhibiteur de la classe DPP-4 et la metformine, un autre médicament, à avoir été lancé en Europe. *Galvus* est actuellement autorisé dans 70 pays

Traitement par voie orale du diabète de type 2

dont le Japon et commercialisé dans 37 pays. *Eucreas* est homologué dans 50 pays et commercialisé dans plus de 40 pays de l'Union européenne, l'Amérique latine et l'Asie.

Glivec/Gleevec (mésylate d'imatinibe/imatinibe) est un inhibiteur de la transduction du signal enregistré pour le traitement de certaines formes de leucémies myéloïdes chroniques (LMC) et de tumeurs stromales gastro-intestinales (GIST). Lancé en 2001, *Glivec/Gleevec* est disponible dans plus de 90 pays. Il s'agit de l'un des premiers agents anticancéreux qui valide le concept d'élaboration rationnelle, c'est-à-dire basé sur une compréhension du mode de fonctionnement de certaines cellules cancéreuses. Un inhibiteur de la transduction du signal interfère avec le processus qui stimule la croissance des cellules cancéreuses. *Glivec/Gleevec* est indiqué dans le traitement d'une forme de la LMC diagnostiquée récemment chez des enfants et des adultes. *Glivec/Gleevec* a été homologué aux Etats-Unis, dans l'Union européenne (UE) et au Japon pour son utilisation dans la leucémie lymphoblastique aiguë (LLA) à Philadelphia chromosome-positive PH+, une forme de leucémie qui progresse rapidement; dans le dermatofibrosarcome protubérant, une tumeur solide rare; dans le syndrome hyperéosinophilique et les maladies myélodysplastiques/myéloprolifératives; et autres maladies rares du sang. Aux Etats-Unis, *Glivec/Gleevec* est aussi autorisé contre la redoutable mastocytose systémique. Ce médicament a également été homologué, en 2009, dans l'UE et en Suisse en tant que traitement adjuvant post-chirurgical des GIST, à la suite de l'autorisation accordée en 2008 aux Etats-Unis. Le programme international d'assistance aux malades *Glivec/Gleevec* fonctionne maintenant dans 80 pays. Aujourd'hui, ce programme innovant donne accès gratuitement à *Glivec/Gleevec* à plus de 37 000 malades dans le monde entier.

Traitement de certaines formes de leucémies myéloïdes chroniques (LMC) et de tumeurs stromales gastro-intestinales (GIST)

Ilaris (canakinumab) est un anticorps monoclonal entièrement humain qui bloque l'action inflammatoire de la protéine interleukine-1 β (IL-1 β). *Ilaris* a été autorisé en 2009 aux Etats-Unis, dans l'Union européenne et dans d'autres marchés pour traiter les enfants à partir de 4 ans et les adultes atteints de «cryopyrin-associated periodic syndromes (CAPS)», un groupe de maladies rares auto-inflammatoires caractérisées par des fièvres récurrentes chroniques, de l'urticaire, occasionnellement de l'arthrite, de la surdité et de l'amyloidose, potentiellement mortelle. Des essais cliniques sont en cours dans d'autres maladies dans lesquelles IL-1 β est susceptible de jouer un rôle important, telles que l'arthrite goutteuse, la broncho-pneumopathie chronique

Traitement des maladies auto-inflammatoires rares qui durent toute la vie

obstructive (BPCO), le diabète de type 2 et l'arthrite idiopathique juvénile systémique (AJIS).

Lucentis (ranibizumab) est le premier traitement autorisé de la forme exsudative de la dégénérescence maculaire liée à l'âge (DMLA) qui montre sa capacité d'améliorer la vision et la qualité de vie qui lui est liée. *Lucentis* a été autorisé en juin 2006 aux Etats-Unis et en janvier 2007 dans l'Union européenne; il est maintenant homologué dans plus de 75 pays. Une demande d'homologation a été déposée en décembre 2009 en Europe pour le traitement de la perte de la vision due à l'œdème maculaire diabétique, une maladie oculaire liée à un diabète ancien qui peut conduire à la cécité. *Lucentis* est également en développement pour le traitement de l'œdème maculaire secondaire à une occlusion de la veine rétinienne. *Lucentis* est développé en collaboration avec Genentech, Inc., qui en conserve les droits de commercialisation aux Etats-Unis.

Premier traitement autorisé de la forme exsudative de la dégénérescence maculaire liée à l'âge capable d'améliorer la vision

Neoral (cyclosporine) est un immunosuppresseur destiné à prévenir le rejet d'organes à la suite de la transplantation d'un rein, d'un foie, d'un cœur ou d'un poumon. Il s'agit de l'un des immunosuppresseurs de première intention les plus fréquemment utilisés au monde, après avoir largement remplacé son prédécesseur *Sandimmune/Sandimmun*. Celui-ci a révolutionné la transplantation d'organes quand il a été introduit par Novartis en 1982. Lancé en 1995, *Neoral* est commercialisé dans une centaine de pays. Il est également utilisé pour traiter certaines maladies auto-immunes, telles que le psoriasis, la polyarthrite rhumatoïde, la dermatite atopique et le syndrome néphrotique. Ce produit subit la concurrence de génériques.

Un des immunosuppresseurs de première intention les plus fréquemment utilisés au monde

Rasilez/Tekturna (aliskirène), le dernier médicament innovant traitant l'hypertension, poursuit sa croissance depuis son lancement en 2007. Des résultats cliniques favorables ont démontré la durée de son efficacité qui lui permet de réduire la pression sanguine pendant plus de 24 heures, et sa supériorité, lors d'essais cliniques, sur le ramipril, un inhibiteur important de l'IEC. Novartis développe différents produits associant *Rasilez/Tekturna* à une autre substance en un comprimé unique. Le premier, *Rasilez/Tekturna* avec hydrochlorothiazide – appelé *Tekturna HCT* – a été autorisé aux Etats-Unis en janvier 2008 et sous le nom de *Rasilez HCT* dans l'Union européenne (UE) en janvier 2009. Un autre comprimé unique combinant *Rasilez/Tekturna* avec valsartan – appelé *Valturna* aux Etats-Unis (il prendra le nom de *Rasival* dans l'UE), a été homologué par la Food and Drug Administration et lancé en octobre 2009. D'autres associations en un comprimé

Médicament innovateur le plus récent pour traiter l'hypertension

unique en phase III de développement sont *Rasilez/Tekturna* avec amlodipine, un inhibiteur des canaux calciques, et une trithérapie combinant *Rasilez/Tekturna*, amlodipine et un diurétique. En outre, le programme d'essais cliniques ASPIRE HIGHER, le plus vaste programme continu de résultats sur les maladies cardio-rénales entrepris dans le monde vise à impliquer plus de 35 000 malades dans 14 essais, notamment quatre études de mortalité et de morbidité dénommées ALTITUDE, ATMOSPHERE, ASTRONAUT et APOLLO.

Sandostatine SC/Sandostatine LAR (acétate d'octréotide/acétate d'octréotide pour suspension injectable) est indiqué pour le traitement de malades atteints d'acromégalie, une pathologie chronique provoquée par une hypersécrétion de l'hormone de croissance hypophysaire chez l'adulte. *Sandostatine* est également indiqué dans le traitement de certains symptômes associés aux tumeurs carcinoïdes et à d'autres formes de tumeurs digestives neuro-endocrines et pancréatiques. Des résultats d'essais cliniques publiés en 2009 ont montré que *Sandostatine LAR*, administré à des patients atteints de tumeurs neuro-endocrines métastatiques de l'intestin moyen, ralentissait considérablement la progression de la tumeur. *Sandostatine* est autorisé dans plus de 85 pays. *Sandostatine SC* affronte la concurrence de génériques dans le monde entier. Cependant, *Sandostatine LAR* reste protégé par son brevet dans des marchés importants.

Traitement contre l'acromégalie

Tasigna (nilotinib), homologué la première fois en 2007, a été autorisé depuis dans plus de 80 pays, comprenant les Etats-Unis, l'Union européenne (UE), la Suisse et le Japon. Ce médicament traite une certaine forme de leucémie myéloïde chronique (LMC) en phase chronique et/ou accélérée chez les malades ayant développé une résistance ou une intolérance au traitement existant, incluant *Glivec/Gleevec*. *Tasigna* a fait l'objet d'une demande d'autorisation aux Etats-Unis et dans l'UE pour son utilisation de première intention dans la LMC, sur la base des résultats d'un essai randomisé de phase III à l'échelle mondiale dénommé «Evaluating Nilotinib Efficacy and Safety in Clinical Trials of Newly Diagnosed Ph+ CML Patients (ENESTnd)». Il s'est agi de la plus vaste confrontation jamais entreprise entre un traitement par voie orale et *Glivec/Gleevec*, qui a montré que *Tasigna* provoquait des réponses plus rapides et plus profondes que *Glivec/Gleevec* chez les malades souffrant d'une LMC Ph+ récemment diagnostiquée. Novartis poursuit ses investigations en ce qui concerne le potentiel de *Tasigna* chez les malades atteints de tumeurs stromales gastro-intestinales (GIST).

Traitement pour les malades souffrant de leucémie myéloïde chronique à chromosome Philadelphie positif et présentant une résistance ou une intolérance au traitement par *Glivec/Gleevec*

Trileptal (oxcarbazépine) est un anti-épileptique destiné au traitement des crises partielles, administré en appoint ou en monothérapie chez les adultes et les enfants à partir de quatre ans. Aux Etats-Unis, *Trileptal* est autorisé pour le traitement de l'épilepsie. Lancé en 1990, *Trileptal* agit en stabilisant les fonctions neuronales, contrôlant et limitant ainsi l'étendue des crises. Ce médicament est autorisé dans plus d'une centaine de pays mais subit la concurrence de génériques.

Anti-épileptique pour traiter les crises partielles

Voltaire/Cataflam (diclofénac sodique/potassium/résinate/acide libre) est un anti-inflammatoire non stéroïdien (AINS) phare pour soulager les symptômes de maladies rhumatismales, telles que la polyarthrite rhumatoïde et l'ostéoarthrite, ainsi que diverses autres douleurs et inflammations. Disponible dans plus de 140 pays, ce produit, sujet à la concurrence de génériques, est commercialisé sous de nombreuses formes, comme les comprimés, gouttes, suppositoires et ampoules ainsi que comme traitement topique. Dans différents marchés, des comprimés à faible dosage et le traitement topique de *Voltaire* sont disponibles sans ordonnance.

Médicament anti-inflammatoire non stéroïdien (AINS) de pointe

Xolair (omalizumab) est le premier anticorps monoclonal humanisé homologué pour le traitement de l'asthme allergique modéré à sévère aux Etats-Unis chez les adolescents (âgés de 12 ans et plus) et les adultes. Il est autorisé dans l'Union européenne (UE) pour l'asthme allergique sévère chez les enfants (à partir de 6 ans), les adolescents et les adultes. *Xolair* est autorisé dans 81 pays, Etats-Unis et UE compris. *Xolair* est développé conjointement avec Genentech, Inc., et est commercialisé conjointement par Novartis et Genentech aux États-Unis.

Premier anticorps humain homologué pour le traitement de l'asthme allergique

Zometa (acide zolédronique pour injection/acide zolédronique 4 mg) est un traitement de pointe afin de réduire ou retarder des accidents liés au squelette dus à des métastases osseuses (cancer qui s'est propagé aux os). Lancé en 2001 aux Etats-Unis, *Zometa* est un bisphosphonate de troisième génération disponible dans plus de 88 pays. *Zometa* est autorisé pour le traitement du myélome multiple et des malades atteints de métastases osseuses avérées provenant de tumeurs solides, y compris les cancers de la prostate, du sein et du poumon. *Zometa* est également homologué dans la plupart des marchés-clés pour le traitement de l'hypercalcémie maligne (taux de calcium excessif provoqué par une tumeur). L'acide zolédronique, sa substance active, est également disponible sous la marque *Aclasta/Reclast* pour son utilisation dans d'autres indications non oncologiques. *Zometa* et *Aclasta/Reclast* risquent de subir une concurrence féroce en 2010.

Traitement de certains cancers avec métastases osseuses

Sélection de molécules en développement

ABF656 (albinterféron alfa-2b), traitement contre l'hépatite C chronique, a été soumis au quatrième trimestre 2009 sous le nom de *Zalbin* aux Etats-Unis et de *Joulferon* dans l'Union européenne en vue de son homologation. Dans des études de phase III, ABF656 (pris toutes les deux semaines) a montré une efficacité similaire à celle de peginterféron alfa-2a (par prise hebdomadaire), une norme standard de soin, mais en ne nécessitant que la moitié du nombre d'injections. ABF656 est développé et sera commercialisé en partenariat avec Human Genome Sciences.

Traitement de l'hépatite C chronique

AIN457 est un anticorps monoclonal qui cible l'interleukine-17 alpha, un important déclencheur de l'inflammation dans nombre de maladies graves comme l'uvéïtis, le psoriasis et l'arthrite rhumatoïde. Cette molécule devrait être déposée en 2010 en vue de son autorisation pour l'uvéïtis de Behcet et des études de phase III sont prévues dans l'uvéïtis non infectieuse active et quiescente. AIN457 est en cours d'essais de phase II pour le psoriasis et l'arthrite rhumatoïde après que les premières études ont suggéré que cette molécule provoquait une réponse rapide et soutenue et pourrait représenter un nouveau mécanisme d'action pour le traitement de maladies liées à l'immunité.

Anticorps monoclonal qui cible un important déclencheur de l'inflammation dans nombre de maladies graves

ASA404 est un agent, potentiellement le premier de sa classe, qui cible les vaisseaux sanguins alimentant les tumeurs solides en développement contre le cancer du poumon non à petites cellules (CPNPC). Deux essais de phase III évaluent actuellement ASA404 en combinaison avec une chimiothérapie standard pour traiter le CPNPC localement avancé ou métastatique à histologie squameuse et non squameuse. L'essai de phase III ATTRACT-1, qui évalue ASA404 en tant que traitement de première intention, a terminé son recrutement au troisième trimestre 2009. Quant à l'essai de phase III ATTRACT-2, qui évaluera ASA404 en tant que traitement de deuxième intention, il recrute actuellement des malades. En fonction des résultats obtenus lors des essais, il est prévu de demander en 2011 une homologation pour son utilisation dans le CPNPC. ASA404 fait aussi l'objet de recherches en association avec des taxanes en tant que traitement de première intention du cancer du sein métastatique HER2-négatif. Un essai clinique de phase IB/II démarrera en 2010. ASA404 a été acquis, en avril 2007, sous licence d'Antisoma, au Royaume-Uni.

Un agent unique de blocage des vaisseaux sanguins pour le traitement des tumeurs solides

EPO906 (patupilone) est actuellement en développement de phase III dans le cancer des ovaires résistant ou réfractaire au platine. Les 829 malades qui ont été recrutés pour cette étude en font l'essai clinique le plus important jamais réalisé dans cette population de patients difficiles à traiter. Les résultats finaux sont attendus au premier semestre 2010, et pour autant qu'ils soient positifs, une demande sera déposée au second.

Nouveau stabilisateur de microtubules qui a montré une large activité anticancéreuse

FTY720 (fingolimod), un modulateur du récepteur de la sphingosine-1-phosphate, est en cours d'enregistrement en tant que traitement par voie orale contre la sclérose en plaques qui modifie l'évolution de la maladie. On estime à quelque 2,5 millions dans le monde le nombre de personnes atteintes de cette maladie neurologique invalidante. Deux études de phase III examinant deux dosages de FTY720 (0,5 mg et 1,25 mg) dans la sclérose en plaques cyclique sont terminées. Les résultats provenant de l'étude TRANSFORMS de phase III indiquent que FTY720 fait preuve, au bout d'un an, d'une grande efficacité en relation avec le taux de poussées, par rapport à interféron bêta-1a en injection intramusculaire, la norme actuelle de soin. Les résultats de l'étude de phase III FREEDOMS a montré que FTY720 réduit de manière importante les taux de rechute et la progression de l'invalidité au bout de deux ans par rapport à un placebo. L'essai n'a pas fait ressortir de différence significative entre les deux dosages de FTY720. Il a été généralement bien toléré avec un taux plus bas de certains effets secondaires à la dose de 0,5 mg comparé à la dose de 1,25 mg. Les données de la phase III concernant l'efficacité et l'innocuité ont dressé un profil risque/bénéfice positif pour la dose de 0,5 mg. Les dossiers, en vue d'une demande d'autorisation aux Etats-Unis et dans l'Union européenne, ont été soumis fin 2009. FTY720 a été acquis sous licence de Mitsubishi Tanabe Pharma Corporation.

Traitement par voie orale contre la sclérose en plaques qui modifie l'évolution de la maladie

INC424 est un inhibiteur de Janus kinase (JAK). Ce traitement destiné à être administré par voie orale est en cours d'essais cliniques de phase III pour le traitement de la myélofibrose, une maladie néoplastique potentiellement mortelle contre laquelle il n'existe pas de traitement médical efficace. Cette maladie se caractérise par différents degrés de défaillance de la moelle osseuse, par la splénomégalie (hypertrophie de la rate) et des symptômes invalidants. INC424 a le potentiel de devenir le premier agent thérapeutique de sa classe pour le traitement de cette maladie et d'autres affections hématologiques. Des résultats d'études de longue durée ont montré que INC424 fournissait des réponses cliniques, fonctionnelles et symptomatiques durables avec une innocuité hématologique acceptable chez les malades

Inhibiteur de Janus kinase pour le traitement de la myélofibrose et d'autres maladies hématologiques

souffrant de myélofibrose. D'autres données présentées récemment ont fait état d'activité clinique dans la polycythémie vraie avancée et la thrombocythémie essentielle réfractaire à l'hydroxyurée. Novartis a acquis de Incyte Corporation les droits sous licence de développer et commercialiser cette molécule en dehors des Etats-Unis.

LCZ696 est une molécule à double action qui inhibe l'enzyme néprilysine (NEP) et bloque le récepteur de l'angiotensine. Elle est entrée, en décembre 2009, dans des essais de phase III (étude de résultats PARADIGM-HF) pour le traitement de l'insuffisance cardiaque, une indication dans laquelle les inhibiteurs ACE sont la norme de soin. Une étude pivot de phase II a démontré que LCZ696 abaissait plus la pression sanguine que valsartan. Cette molécule a été bien tolérée.

Molécule à double action qui inhibe l'enzyme néprilysine (NEP) et bloque le récepteur de l'angiotensine.

PRT128 (élinogrel) est un inhibiteur de P2Y12 à action directe et réversible, et qui est administrable par injection intraveineuse (IV) et par voie orale. Cette molécule entrera en phase III de développement fin 2010 pour le syndrome coronaire aigu et la maladie coronarienne chronique (prévention secondaire de l'athérombose). PRT128 est actuellement en essai de phase II et ses résultats sont attendus au deuxième trimestre 2010.

Nouvel inhibiteur de P2Y12 contre le syndrome coronaire aigu et la maladie coronarienne chronique

PTK796 est un antibiotique à large spectre de la classe de l'aminométhylcycline, dérivé de la tétracycline, acquis récemment sous licence de Paratek Pharmaceuticals Inc. Cette molécule a manifesté un large spectre d'activité in vitro contre de nombreuses bactéries, y compris des souches gram-positives et gram-négatives et celles qui sont très résistantes comme le staphylocoque doré (*staphylococcus aureus*), qui résiste à la méthicilline, et le pneumocoque (*streptococcus pneumoniae*) multirésistant. PTK796 est actuellement en phase III de développement par injection intraveineuse et par comprimé pour traiter les infections compliquées de la peau et de sa structure. Des essais cliniques sont prévus dans un certain nombre d'indications potentielles, comprenant notamment la pneumonie dite communautaire. Novartis possède les droits exclusifs de commercialiser PTK796 dans le monde entier.

Antibiotique à large spectre pour traiter de nombreuses bactéries

QAB149 (indacatérol) est un agoniste bêta 2 d'action longue en prise unique quotidienne provoquant une broncho-dilatation pendant 24 heures avec un délai d'action bref pour le traitement de la bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO), une maladie respiratoire progressive. QAB149 a obtenu, en novembre

Traitement de la bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO)

2009, une autorisation dans l'Union européenne sous le nom d'*Onbrez Breezhaler*. Ce médicament a prouvé sa supériorité dans l'amélioration de la fonction pulmonaire, de l'essoufflement et de la qualité de la vie comparé aux traitements courants. En Europe, il s'agit de la première molécule nouvelle absorbée par inhalation pour le traitement de la BPCO mise sur le marché depuis plus de sept ans. La Food and Drug Administration (FDA) américaine a demandé des informations supplémentaires sur le dosage proposé de QAB149. Novartis coopère avec la FDA afin d'établir à quels essais cliniques il serait nécessaire de procéder encore.

SOM230 (pasiréotide), un analogue de la somatostatine, est en cours de développement pour la maladie de Cushing, l'acromégalie et le syndrome carcinoïde réfractaire/résistant à *Sandostatine*. Des données provenant d'études de phase II montrent une diminution hormonale significative chez les patients atteints de la maladie de Cushing et d'acromégalie, et un contrôle partiel, voire total, des symptômes chez les personnes souffrant d'un syndrome carcinoïde réfractaire ou résistant. En fonction des résultats d'un essai pivot dans la maladie de Cushing, une demande d'homologation est prévue en 2010. Un essai de phase III pour l'acromégalie a atteint récemment son objectif d'enrôlement, tandis qu'un essai de phase III avec des malades souffrant de tumeurs carcinoïdes est aussi en cours.

Analogue de la somatostatine en développement contre la maladie de Cushing et l'acromégalie

TOBI-TIP (Tobramycin Inhalation Powder; nom de marque proposé TOBI Podhaler), cette formulation de tobramycine en poudre pour inhalation a été soumise, en décembre 2009, dans l'Union européenne (UE) en vue de son homologation. TIP est une nouvelle formulation à sphères poreuses permettant de délivrer la dose appropriée de tobramycine au moyen d'un inhalateur portable. L'indication proposée pour TIP dans l'UE est la gestion à long terme de *Pseudomonas aeruginosa* (Pa) (bacille pyocyanique), une infection des poumons chez les malades souffrant de fibrose kystique à partir de six ans. Notre programme clinique a montré que TIP réduit de manière significative le fardeau du traitement de la fibrose kystique en diminuant la durée d'administration d'environ 75% et rendant un nébuliseur inutile. Dans des études de phase III, TIP a engendré des améliorations importantes par rapport à un placebo dans la fonction pulmonaire (FEV1) et a produit des résultats comparables à la tobramycine nébulisée.

Traitement de la fibrose kystique

Déclarations prospectives

Le présent document contient des déclarations prospectives au sens des lois américaines sur les valeurs mobilières relatives aux affaires du Groupe, reconnaissables par l'emploi de termes tels que « planifié », « escompté », « sera/seront », « potentiel », « pipeline », « perspectives », ou des expressions semblables, ou par des considérations explicites ou implicites à propos de nouveaux produits potentiels, de nouvelles indications potentielles pour les produits existants, des revenus potentiels futurs de ces produits, des ventes et revenus potentiels futurs du Groupe Novartis ou de ses divisions et unités d'affaires, ou encore relatives à l'acquisition et la fusion potentielle avec Alcon ou à des questions de stratégie, de plans, de projets ou d'intentions. Il convient de ne pas se fier outre mesure à ces déclarations prospectives. Elles reflètent les vues actuelles du Groupe sur des événements futurs et impliquent des risques connus et inconnus, des incertitudes ainsi que d'autres facteurs qui pourraient rendre les résultats réels matériellement différents des résultats, performances ou réalisations futures annoncées ou contenues dans de telles déclarations. Rien ne permet de garantir que la vente des nouveaux produits sera approuvée sur tous les marchés, que les nouvelles indications de produits existants seront approuvées sur tous les marchés, ni que ces produits atteindront un niveau quelconque de revenus. Rien ne permet non plus d'affirmer que le Groupe Novartis, ou l'une de ses divisions ou unités d'affaires, réalisera des résultats financiers particuliers. Il n'est pas possible de garantir non plus que la proposition d'acquiescer et de fusionner avec la société Alcon sera réalisée dans la forme et les délais prévus, ou qu'elle sera effectivement finalisée, ni que Novartis sera en mesure d'exploiter les stratégies potentielles, les bénéfices stratégiques ou les opportunités découlant de cette proposition d'acquisition. Les attentes de la Direction pourraient être affectées notamment par les résultats inattendus des essais cliniques nécessitant une analyse complémentaire des données cliniques existantes ou de nouvelles données cliniques inattendues ; par des mesures ou retards imprévus ou toute autre action gouvernementale en matière de réglementation ; par la faculté du Groupe à obtenir et conserver un brevet ou toute autre protection en matière de propriété intellectuelle ; par les incertitudes liées aux procédures juridiques actuelles et potentielles, y compris notamment les litiges liés à la responsabilité des produits, les litiges concernant les pratiques de vente et de marketing, les investigations gouvernementales et les conflits de propriété intellectuelle ; par la concurrence en général ; par les pressions de l'État, de l'industrie ou du grand public en matière de fixation des prix et autres pressions d'ordre politique ; par les incertitudes relatives aux conséquences de la récente crise économique et financière globale ; par les incertitudes liées à l'évolution des taux de change et à la demande future de nos produits ; par les incertitudes inhérentes au développement de nouveaux produits pharmaceutiques ; par l'impact que les facteurs susmentionnés pourraient avoir sur les valeurs attribuées aux actifs et passifs du Groupe tels qu'ils figurent dans son bilan consolidé ; et par les autres risques et facteurs décrits dans le formulaire 20-F que Novartis AG a déposé auprès de l'US Securities and Exchange Commission. Si l'un ou plusieurs de ces risques ou incertitudes devaient se réaliser ou que les hypothèses sous-jacentes devaient se révéler fausses, les résultats effectifs pourraient différer de manière tangible de ceux décrits, anticipés, estimés ou attendus dans le présent Rapport annuel. Novartis fournit les informations contenues dans le présent document à la date de publication et n'est pas tenue de mettre à jour les déclarations prospectives y figurant au vu de nouvelles informations, de futurs événements ou autres.

Tous les noms de produits apparaissant en italique sont des marques déposées, en propriété ou sous licence, de sociétés du Groupe Novartis.