

Bâle et Londres, le 5 septembre 2012

Roche résolument tournée vers la croissance et une stratégie favorisant l'innovation

Présentation du leadership en termes de médecine personnalisée et du pipeline de classe mondiale à la conférence des investisseurs

- **Meilleur pipeline de l'industrie avec 72 nouvelles entités moléculaires (NME); 19 études cliniques de stade avancé, dont 12 concernent des NME, devraient voir leurs résultats publiés d'ici les 18 prochains mois**
- **Bonne progression des solutions de santé personnalisées, mettant à profit les compétences au sein de Pharma et Diagnostics: plus de 200 projets de diagnostics compagnons sont à l'étude au sein du groupe**
- **Les conjugués anticorps-médicament et les associations synergiques se profilent comme deux des nouvelles technologies anticancéreuses les plus prometteuses; plusieurs candidats cliniques de stade précoce sont en développement, après le T-DM1 et Perjeta/Herceptin**
- **Le pipeline dédié aux maladies du métabolisme et aux neurosciences évolue de manière satisfaisante, avec l'aleglitazar qui confirme son profil d'innocuité rénale dans l'étude AleNephro et l'extension du programme gantenerumab pour le traitement de la maladie d'Alzheimer**
- **Solutions sur mesure pour accroître l'accès aux médicaments Roche sur les marchés émergents**
- **Engagement en faveur d'un budget R&D stable, avec en point de mire l'efficacité et des flux de trésorerie durables**

Roche (SIX: RO, ROG; OTCQX: RHHBY) fera aujourd'hui le point sur sa stratégie, laquelle reste axée sur l'innovation médicale et une croissance durable. Leader de la médecine personnalisée, Roche occupe une place unique dans le développement de traitements qui font progresser le niveau des soins et améliorent la vie des patients. Des stratégies novatrices en termes d'accès aux médicaments dans les pays développés et émergents seront des facteurs supplémentaires de croissance. La manifestation organisée à Londres à l'intention des investisseurs mettra en relief les progrès du pipeline Roche de stade avancé. Pas moins de 19 études cliniques de stade avancé, dont 12 concernent de nouvelles entités moléculaires (NME), devraient voir

leurs résultats publiés au cours des 18 prochains mois. De plus, trois projets NME pourraient atteindre le Lifecycle Investment Point (LIP) et passer en développement de phase avancé cette année. Malgré l'augmentation prometteuse des projets de phase avancée, Roche entend maintenir son budget R&D à un niveau stable par des améliorations continues de la productivité et une priorisation rigoureuse du portefeuille.

Severin Schwan, CEO de Roche: "La stratégie de Roche est fondée sur le développement de médicaments et de produits pour diagnostic différenciés, apportant un réel bénéfice pour les patients, dans des domaines médicaux où les attentes sont fortes. Plus de 60% des projets de notre pipeline pharmaceutique sont couplés au développement de diagnostics compagnons afin de rendre les traitements plus efficaces. Les lancements récents de nos anticancéreux Perjeta et Zelboraf montrent que le concept des soins personnalisés devient une réalité."

Roche s'emploie à améliorer l'accès aux soins dans les pays développés comme dans les pays émergents, où l'augmentation du niveau des revenus et le développement de la santé publique stimulent la demande en matière de prescription et d'administration de médicaments hautement innovants. Le large portefeuille de Roche permet des schémas commerciaux souples et des prix basés sur la valeur. Sur les marchés émergents, des programmes d'accès mis en place ces dernières années ont significativement contribué à accroître le nombre de personnes pouvant être traitées par des médicaments Roche.

Division Diagnostics: croissance soutenue et leadership renforcé grâce à l'innovation

Dans le monde entier, Roche Diagnostics continue d'améliorer l'efficacité des analyses en laboratoire grâce à sa gamme unique et exhaustive de produits englobant des tests de haute qualité et des plateformes optimisées. Roche occupe la première place dans la découverte de nouveaux biomarqueurs à l'efficacité étayée par des données cliniques, en collaboration avec Roche Pharma et des parties tierces. En adaptant avec succès sa stratégie aux conditions locales sur différents marchés émergents, Roche Diagnostics a élargi son envergure commerciale, continuant d'afficher une croissance à deux chiffres et affirmant son leadership sur ces marchés dynamiques.

Oncologie: un vaste ensemble de technologies pour des traitements ciblés

L'oncologie est l'une des expertises clés de Roche, qui mobilise environ 50% du budget R&D. Au cours des toutes prochaines années, de nouvelles technologies devraient renforcer l'actuel portefeuille de produits destinés aux patients souffrant du cancer.

Conjugués anticorps-médicament: Roche est à l'avant-garde du développement de conjugués anticorps-médicament (ADC) combinant la spécificité des anticorps et la puissance de la chimiothérapie, dont on attend qu'elles se traduisent par une efficacité thérapeutique accrue et moins d'effets indésirables. Le **T-DM1** est un ADC expérimental dans lequel le trastuzumab est uni au DM1, agent chimiothérapeutique, par un ligand stable. Il est conçu pour cibler et inhiber la voie de signalisation HER2 et délivrer l'agent chimiothérapeutique DM1 directement à l'intérieur des cellules cancéreuses HER2-positives. Les données d'une étude pivot de phase III ont fait apparaître des améliorations significatives et cliniquement pertinentes de la survie sans progression et de la survie globale chez des patientes préalablement traitées pour cancer du sein HER2-positif de stade avancé, par rapport à l'administration de lapatinib plus chimiothérapie par Xeloda. Ces résultats ont été soumis pour approbation aux autorités sanitaires dans le monde en août 2012 et des données actualisées sur la survie globale seront présentées lors d'un prochain congrès médical. Les patientes auxquelles pourra être administré le T-DM1 seront identifiées à l'aide d'un test HER2 compagnon.

Roche détient au total neuf ADC dans son pipeline de développement. Aujourd'hui seront présentées les données préliminaires concernant le **RG7593**, anticorps monoclonal IgG1 humanisé **anti-CD22** conjugué à un agent antimitotique. Le RG7593 est actuellement testé en phase I dans différents cancers du sang. Les données montrent une activité antitumorale très prometteuse chez les patients avec maladie récidivante ou réfractaire après traitements incluant des anti-CD20.

Associations synergiques: Roche est le leader du développement d'associations thérapeutiques potentiellement en mesure de vaincre des phénomènes de résistance en ciblant de multiples voies impliquées dans l'évolution du cancer. Les associations synergiques offrent également un potentiel d'amélioration en termes d'efficacité. Un parfait exemple réside dans l'administration de **Perjeta**, homologué récemment, en association à Herceptin et une chimiothérapie, qui pourrait devenir la nouvelle référence dans le traitement de première ligne du cancer du sein métastatique HER2-positif. Les mécanismes d'action de Perjeta (pertuzumab) et d'Herceptin (trastuzumab) se complètent l'un l'autre et permettent un blocage plus complet de la voie de signalisation HER. Perjeta sera utilisé avec un test diagnostique HER2 compagnon.

- L'**onartuzumab (MetMab)**, anticorps monovalent unique, est actuellement étudié en association avec Tarceva chez des patients dont la tumeur surexprime MET, dans le cadre de l'étude de phase III METLUNG sur le traitement de deuxième/troisième ligne du cancer du poumon non à petites cellules (NSCLC). Les résultats de METLUNG sont attendus en 2014. L'onartuzumab est également étudié en association avec un protocole à base de paclitaxel avec ou sans Avastin dans divers autres types de

cancers, tels que ceux du sein et du côlon. De nouvelles études de phase II sur le cancer du poumon non à petites cellules épidermoïde et non épidermoïde de même que sur le cancer de l'estomac et le glioblastome ont commencé leur recrutement en 2012. Un test diagnostique compagnon visant à identifier les personnes avec tumeur MET-positif est en cours de développement.

- Des données précliniques prometteuses de stade précoce ont montré que l'association d'un anti-VEGF et d'un anti-**EGLF7** réduisait la fonction vasculaire tumorale et inhibait la croissance de tumeurs solides de stade avancé. Le **RG7414** est un anticorps humanisé dirigé contre l'EGLF7 (epidermal growth factor domain-like 7), actuellement étudié en association avec Avastin dans des études de phase II sur le cancer du poumon et le cancer colo-rectal. Cette association pourrait améliorer le traitement antiangiogénique et potentiellement amener Avastin à jouer un nouveau rôle dans le traitement de toute une série de cancers.
- Le **RG7601**, nouvelle petite molécule **inhibant sélectivement bcl-2**, actuellement en phase I d'expérimentation contre les cancers du sang, est conçu pour restaurer l'apoptose, également appelée mort cellulaire programmée. Les protéines de la famille bcl-2 sont exprimées à des taux élevés dans bon nombre de tumeurs. L'inhibition de bcl-2 pourrait restaurer l'apoptose et, de ce fait, impacter la formation, la croissance et la résistance tumorales. Le gène bcl-2 est une cible importante dans les hémopathies malignes et pourrait être étudié en association avec des anticorps anti-CD20 tels que MabThera/Rituxan ou l'obinutuzumab.
- L'**obinutuzumab**, premier anticorps monoclonal humanisé anti-CD20 modifié par glyco-ingénierie est actuellement étudié dans le cadre d'un programme mondial de phase III portant sur la leucémie lymphoïde chronique et le lymphome non hodgkinien. Avec le RG7601, inhibiteur du Bcl-2, et le RG7593, conjugué anticorps-médicament anti-CD22, Roche dispose dans son pipeline de développement d'un solide ensemble de molécules susceptibles d'améliorer davantage encore l'efficacité de MabThera/Rituxan, actuel standard thérapeutique contre les hémopathies malignes.

Roche porte toute son attention non seulement à l'oncologie, mais aussi aux troubles neurodégénératifs et psychiatriques tels que la maladie d'Alzheimer et la schizophrénie, de même qu'aux maladies auto-immunes et maladies du métabolisme.

Neurosciences: découverte de médicaments selon une approche mécanistique dans des domaines en forte attente de solutions

Symptômes non traités de la schizophrénie: un programme mondial de phase III comprenant six études explorant deux indications est en cours pour le **bitopertin**, inhibiteur expérimental de la recapture de la glycine et premier représentant de cette classe de substances. Le programme de phase III est conçu pour optimiser la qualité des données en menant en parallèle sur les mêmes sites cliniques trois études sur les symptômes négatifs de la schizophrénie et trois études sur les symptômes contrôlés de manière sub-optimale. Un test diagnostique compagnon est en développement pour valider l'hypothèse d'un biomarqueur exploratoire pouvant prédire la réponse au traitement par le bitopertin. Les données sont attendues fin 2013.

Cibles multiples dans la maladie d'Alzheimer: Roche mène un certain nombre de projets couvrant toute une série d'approches telles que la prévention de la production de bêta-amyloïde (RG7129, inhibiteur de BACE), l'élimination des plaques amyloïdes (gantenerumab et crenezumab, anticorps monoclonaux anti-A β) ainsi que la protection des tissus et des vaisseaux sanguins cérébraux contre le stress oxydatif (RG1577, inhibiteur de la MAO-B). Le **gantenerumab**, molécule la plus avancée dans le développement clinique, est un anticorps monoclonal IgG1 humain à faible potentiel d'immunogénicité et à haute affinité de liaison aux formes agrégées de protéine bêta-amyloïde (A β). Les données d'une étude de phase I ont montré que le gantenerumab réduisait la plaque bêta-amyloïde dans le cerveau de patients souffrant de la maladie d'Alzheimer (AD). La plaque bêta-amyloïde est retrouvée à des taux élevés dans le cerveau de personnes atteintes de cette maladie et est suspectée d'avoir un lien causal avec sa pathogenèse. Etant donné que les plaques bêta-amyloïdes s'accumulent pendant des dizaines d'années avant la manifestation clinique de la maladie d'Alzheimer, l'approche de Roche est de traiter de manière précoce afin de prévenir l'apparition de symptômes cliniques irréversibles et de démence. Une étude de phases II/III appelée SCarlet RoAD chez des patients avec AD prodromique a récemment été élargie en vue de recruter 770 patients. Afin d'identifier les patients avec signes avant-coureurs de maladie d'Alzheimer éligibles à l'étude SCarlet RoAD, les concentrations de Tau/A β sont déterminées dans le liquide céphalo-rachidien (LCR), et des tests diagnostiques compagnons basés sur Tau/A β dans le LCR sont en développement. La publication des données de SCarlet RoAD est attendue pour 2015.

Un second anticorps monoclonal anti-A β , le **crenezumab**, ciblant les formes oligomériques et fibrillaires de la protéine bêta-amyloïde, est en phase II d'expérimentation visant à évaluer son efficacité et son innocuité chez des patients avec maladie d'Alzheimer légère à modérée. Le crenezumab a été sélectionné pour une étude charnière sur la prévention du déclenchement de la maladie d'Alzheimer chez un groupe de personnes génétiquement prédisposées à une apparition précoce de la maladie.

Maladies du métabolisme: l'étude AleNephro sur l'aleglitazar confirme son profil d'innocuité rénale

L'**aleglitazar** est actuellement étudié en tant que traitement visant à réduire le risque cardiovasculaire chez des patients avec diabète de type 2 ayant présenté un syndrome coronarien aigu (SCA) et courant un risque très élevé de nouveaux événements cardiovasculaires. L'étude AleCardio sur la survenue de tels événements a terminé son recrutement en mai 2012 (avec 7229 patients randomisés). L'étude est événementielle et dotée d'une puissance statistique permettant de mettre en évidence une réduction de 20% du risque d'événements cardiaques indésirables majeurs chez des patients post-SCA avec diabète de type 2, par comparaison avec un traitement standard. La publication des résultats est attendue en 2015.

De nouveaux résultats en provenance de l'étude de phase II AleNephro visant à confirmer l'innocuité rénale de l'aleglitazar chez des patients avec diabète de type 2 et insuffisance rénale modérée ont montré que l'étude avait satisfait à son objectif primaire en mettant tout au plus en évidence une légère diminution de la fonction rénale, entièrement réversible.

L'**anti-PCSK9** (RG7652) est un anticorps monoclonal dirigé contre PCSK9 (pro-protéine convertase subtilisine/kexine de type 9), protéine essentiellement sécrétée par le foie qui augmente les taux sanguins de cholestérol des protéines de basse densité (LDL-C) en favorisant la dégradation des récepteurs hépatiques aux LDL. L'inhibition de PCSK9 fait baisser le taux de LDL-C circulant, entraînant une amélioration potentielle au niveau cardiovasculaire. Etant donné que son mécanisme d'action diffère de celui des statines, l'anti-PCSK9 pourrait s'avérer bénéfique chez toutes les personnes ne parvenant pas à faire baisser suffisamment leur taux de LDL-C avec des statines ou ne les tolérant pas. Une étude de phase I chez des volontaires sains ayant des taux élevés de LDL-C a mis en évidence des diminutions significatives de ces taux avec et sans association aux statines. Une étude de phase II est en cours pour déterminer différents schémas posologiques. Les résultats sont attendus en 2013.

Immunologie: amélioration des taux de réponse et du succès thérapeutique grâce à une approche personnalisée

Le **rontalizumab** est un anticorps humanisé anti-interféron alfa (anti-IFN- α) développé pour le traitement du lupus érythémateux disséminé (LED) modérément à sévèrement actif. Le LED est une maladie auto-immune chronique qui touche plusieurs organes et dont les formes sévères peuvent mettre en jeu le pronostic vital. Cette pathologie requiert urgemment des solutions thérapeutiques, les traitements existants entraînant des effets indésirables sévères ou n'ayant qu'une faible efficacité. Une étude de phase II de validation de concept avec le rontalizumab administré à des patients souffrant de LED a été conçue avec un programme de

biomarqueur visant à identifier la sous-population de patients la plus susceptible de répondre à un traitement anti-INF- α . L'étude est terminée et les données seront présentées lors d'un prochain congrès médical, en fin d'année.

Investissements R&D: budget et critères d'allocation des ressources

La stratégie de Roche fondée sur l'innovation qui consiste à réunir sous un même toit le Pharmaceutique et le Diagnostique a engendré un pipeline de stade avancé et des opportunités de croissance qui placent la société en bonne position pour continuer à créer de la valeur pour toutes les parties prenantes.

Roche continuera d'affecter la plus large part de ses investissements R&D à l'oncologie, compte tenu du niveau toujours aussi élevé des besoins médicaux non satisfaits et de l'expertise inégalée de Roche dans ce domaine. Pour autant, la société ne renoncera pas à investir dans d'autres domaines pathologiques où les attentes thérapeutiques sont fortes, tels ceux des neurosciences, des maladies du métabolisme, des maladies inflammatoires et de la virologie, à chaque fois que se présenteront des opportunités susceptibles de faire significativement avancer les traitements.

En même temps, Roche continuera d'améliorer la productivité R&D en procédant à une priorisation rigoureuse du portefeuille, en mettant en place des modèles de développement novateurs et en prenant des mesures visant à réduire les coûts. La récente initiative de rationalisation des activités de pRED à l'échelle mondiale et la décision de fermer le site de Nutley au New-Jersey libèrent des ressources qui seront réaffectées au pipeline en expansion, ce qui permettra aux dépenses de R&D de demeurer à un niveau stable pour l'ensemble du groupe.

A propos de Roche

Roche, dont le siège est à Bâle, Suisse, figure parmi les leaders de l'industrie pharmaceutique et diagnostique axée sur la recherche. Numéro un mondial de la biotechnologie, Roche produit des médicaments cliniquement différenciés pour le traitement du cancer, des maladies virales et inflammatoires ainsi que des maladies du métabolisme et du système nerveux central. Roche est aussi le leader mondial du diagnostic in vitro ainsi que du diagnostic histologique du cancer, et une entreprise pionnière dans la gestion du diabète. Sa stratégie des soins personnalisés vise à mettre à disposition des médicaments et des outils diagnostiques permettant d'améliorer de façon tangible la santé ainsi que la qualité et la durée de vie des patients. En 2011, Roche, qui comptait plus de 80 000 employés dans le monde, a consacré à la R&D plus de 8 milliards de francs. Son chiffre d'affaires

s'est élevé à 42,5 milliards de francs. Genentech, Etats-Unis, appartient entièrement au groupe Roche, qui détient en outre une participation majoritaire au capital de Chugai Pharmaceutical, Japon. Pour de plus amples informations, consulter le site internet du groupe à l'adresse www.roche.com.

Tous les noms de marque mentionnés sont protégés par la loi.

Relations avec les médias au niveau du groupe Roche

Téléphone: +41-61-688 8888 / e-mail: basel.mediaoffice@roche.com

- Alexander Klausner (responsable du bureau des médias)
- Silvia Dobry
- Daniel Grotzky