

Pharmaceuticals

Die Division Pharmaceuticals von Novartis ist ein weltweit führender Anbieter von innovativen patentgeschützten Medikamenten für Patienten und Ärzte.

Weltweit führender
Anbieter patentierter
Medikamente für
Patienten und Ärzte

Pharmaceuticals erforscht, entwickelt, produziert, vertreibt und verkauft patentierte, rezeptpflichtige Pharmazeutika und ist in folgende Geschäftsbereiche unterteilt:

- **Onkologie**
- **Allgemeinmedizin**
 - Produkte für die Allgemeinmedizin
 - Etablierte Produkte
- **Spezialprodukte**
 - Augenheilkunde
 - Neurologie
 - Integrierte Krankenhausversorgung
 - Intensivmedizin

Novartis Oncology ist als Geschäftseinheit organisiert und ist verantwortlich für die globale Entwicklung und Vermarktung von Onkologieprodukten.

Die Division Pharmaceuticals leistet von allen sechs Divisionen von Novartis den grössten Beitrag zum Konzernumsatz. Sie erzielte im Jahr 2013 einen konsolidierten Nettoumsatz von USD 32,2 Milliarden und damit 56% des Konzernnettoumsatzes.

Die Division besteht aus rund 80 Tochtergesellschaften, die zum 31. Dezember 2013 in Vollzeitstellen umgerechnet 65 262 Mitarbeitende beschäftigten und ihre Produkte in rund 155 Ländern verkauften. Das Produktportfolio der Division Pharmaceuticals umfasst mehr als 50 wichtige vermarktete Produkte. Viele davon sind in ihren jeweiligen Therapiebereichen führend. Zudem umfasst die Entwicklungspipeline der Division 144 potenzielle neue Produkte und neue Indikationen oder

neue Darreichungsformen für bestehende Produkte in verschiedenen klinischen Entwicklungsstadien.

Ausgewählte führende Produkte

Onkologie

Afinitor/Votubia (Everolimus) ist ein oral zu verabreichender Hemmer des mTOR-Signalwegs. *Afinitor/Votubia* ist in mehr als 100 Ländern und Regionen, einschliesslich in den USA, in der EU und in Japan zugelassen für die Behandlung von fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom nach einer gegen den vaskulären endothelialen Wachstumsfaktor (VEGF) gerichteten Therapie. *Afinitor/Votubia* ist zudem in fast 50 Ländern, einschliesslich den USA, der EU und Japan, für die Behandlung von fortgeschrittenen neuroendokrinen Tumoren pankreatischen Ursprungs zugelassen. Darüber hinaus ist *Afinitor/Votubia* in über 75 Ländern für die Behandlung von hormonrezeptorpositivem HER2-negativem Brustkrebs (HR+/HER2-fortgeschrittener Brustkrebs) zugelassen. Everolimus ist zudem in mehr als 40 Ländern (darunter in den USA unter dem Namen *Afinitor* und in der EU als *Votubia*) zugelassen für die Behandlung von Patienten, die an subependymalem Riesenzellastrozytom (SEGA) in Verbindung mit Tuberöser Sklerose (TSC) erkrankt sind, sowie für die Behandlung erwachsener Patienten mit renalen Angiomyolipomen und TSC, die nicht unmittelbar operiert werden müssen. Die dispergierbare Darreichungsform des Produkts ist nun in der EU für TSC-SEGA-Patienten zugelassen. Everolimus, der Wirkstoff von *Afinitor/Votubia*, ist auch unter den Handelsnamen *Zortress/Certican* zur Anwendung bei Transplantationen erhältlich. Zudem ist er zur Verwendung in medikamentenbeschichteten Stents (drug-eluting stents, DES) exklusiv an Abbott lizenziert bzw. an Boston Scientific unterlizenziert.

Afinitor/Votubia

Exjade (Deferasirox) ist ein oral einzunehmender Eisenchelatbildner. Er ist für die Behandlung chronischer Eisenüberladung infolge von Bluttransfusionen bei Patienten ab zwei Jahren zugelassen. Patienten mit angeborenen und erworbenen chronischen Anämien wie Thalassämie, Sichelzellenanämie und myelodysplastischen Syndromen benötigen Transfusionen, die Eisenüberladung verursachen können. *Exjade* wurde 2005 erstmals zugelassen und ist inzwischen in über 100 Ländern registriert, einschliesslich in den USA, in EU-Mitgliedstaaten und in Japan. *Exjade* ist zudem in mehr als 50 Ländern, darunter in den USA

Exjade

und in EU-Mitgliedstaaten zugelassen für die Behandlung von chronischer Eisenüberladung in Patienten ab 10 Jahren mit nicht-transfusionsabhängiger Thalassämie.

Femara (Letrozol) ist ein einmal täglich zu verabreichender oraler Aromatasehemmer zur Behandlung von Frauen nach der Menopause mit Brustkrebs im frühen oder fortgeschrittenen Stadium. Das Medikament kam 1996 erstmals auf den Markt und ist derzeit in über 90 Ländern erhältlich. *Femara* ist in den USA, in der EU und in anderen Ländern für die adjuvante, die erweiterte adjuvante und die neo-adjuvante Behandlung von Brustkrebs im Frühstadium zugelassen. In den USA und in anderen Ländern ist *Femara* zudem als adjuvante Therapie für Brustkrebs im lokal fortgeschrittenen Stadium und im fortgeschrittenen Stadium nach Anti-Öströgenbehandlung zugelassen. In einigen Ländern ist *Femara* als neoadjuvante (präoperative) Behandlung bei Brustkrebs im Frühstadium registriert. In Japan ist *Femara* für die Behandlung aller Formen von hormonrezeptorpositivem Brustkrebs bei postmenopausalen Frauen zugelassen. *Femara* hat seit 2011 Konkurrenz aus dem Generikabereich, da der Patentschutz für den Wirkstoff Letrozol in den USA und wichtigen europäischen Ländern ablief.

Femara

Gleevec/Glivec (Imatinibmesilat) ist ein Kinase-Inhibitor, der für die Behandlung von Patienten mit metastasierenden und/oder inoperablen KIT-positiven gastrointestinalen Stromatumoren (GIST), als adjuvante Therapie für bestimmte erwachsene Patienten nach Resektion eines KIT-positiven GIST sowie als zielgerichtete Therapie für Philadelphia-Chromosom-positive chronische myeloische Leukämie (Ph⁺ CML) zugelassen ist. *Gleevec/Glivec* kam 2001 erstmalig auf den Markt und ist derzeit in über 120 Ländern erhältlich. In den USA, in der EU und in Japan ist *Gleevec/Glivec* auch für die Behandlung von Philadelphia-Chromosom-positiver akuter lymphoblastischer Leukämie, einer schnell fortschreitenden Form der Leukämie, zugelassen. *Gleevec/Glivec* ist in den USA und der EU ausserdem für die Behandlung von Dermatofibrosarcoma Protuberans (einem seltenen soliden Tumor), des hypereosinophilen Syndroms und myelodysplastischer/myeloproliferativer Erkrankungen sowie weiterer seltener Blutkrankheiten zugelassen. In den USA ist *Gleevec* für die Behandlung aggressiver systemischer Mastozytose zugelassen. *Gleevec/Glivec* ist in über 68 Ländern für die postoperative (adjuvante) Behandlung von Patienten mit bestimmten Formen von KIT-positiven GIST registriert. Nach der Zulassung durch die FDA im Januar 2013 gab die EMA im Juli 2013 grünes Licht für *Gleevec/Glivec* bei Kindern mit neu

Gleevec/Glivec

diagnostizierter Ph+ akuter lymphoblastischer Leukämie in Kombination mit einer Chemotherapie.

Jakavi (Ruxolitinib) ist ein oraler Inhibitor der JAK-1- und JAK-2-Tyrosinkinase. *Jakavi* ist der erste JAK-Inhibitor zur Behandlung der krankheitsbedingten Splenomegalie und von Symptomen bei Erwachsenen mit primärer Myelofibrose, post-Polyzythaemia-Vera-Myelofibrose oder post-essentieller Thrombozythämie.

Jakavi

Jakavi ist zurzeit in mehr als 50 Ländern zugelassen, darunter in den Mitgliedstaaten der EU.

Daten aus der dreijährigen Nachbeobachtungszeit der COMFORT-I- und COMFORT-II-Phase-III-Studien zu Myelofibrose zeigten, dass die Behandlung mit *Jakavi* das Sterberisiko reduzierte, eine nachhaltige Reduktion der Milzgrösse (das Hauptmerkmal der Myelofibrose) bewirkte und zudem die Lebensqualität verbesserte. In der dreijährigen Nachbeobachtungszeit zur COMFORT-II-Studie zeigten mit *Jakavi* behandelte Patienten einen allgemeinen Überlebensvorteil durch ein um 52% reduziertes Sterberisiko im Vergleich zu Patienten mit konventioneller Therapie. Novartis lizenziert Ruxolitinib von Incyte Corporation zur Entwicklung und Vermarktung ausserhalb der USA.

Sandostatin SC/Sandostatin LAR (Octreotidacetat/Octreotidacetat als injizierbare Suspension) ist zur Behandlung von Patienten mit Akromegalie zugelassen, einer chronischen Erkrankung bei Erwachsenen, die durch eine Überproduktion des Wachstumshormons der Hypophyse verursacht wird. *Sandostatin* ist auch zur Behandlung von Beschwerden im Zusammenhang mit karzinoiden Tumoren und anderen Formen von gastrointestinalen und neuroendokrinen pankreatischen Tumoren indiziert.

*Sandostatin SC/
Sandostatin LAR*

Zudem ist *Sandostatin LAR* in 44 Ländern für die Verzögerung der Tumorprogression bei Patienten mit Karzinoidtumoren des Mitteldarms zugelassen. Insgesamt 40 Länder haben zudem eine neue Aufmachung von *Sandostatin LAR* genehmigt. Diese umfasst ein neues Verdünnungsmittel, eine Sicherheitsnadel und einen Ampullenadapter, der das Mischen und die Verabreichung von *Sandostatin LAR* vereinfacht. Weitere Zulassungsanträge für diese neue Aufmachung sind derzeit in Arbeit.

Sandostatin kam 1988 erstmals auf den Markt und ist in mehr als 100 Ländern zugelassen. Der Patentschutz für den Wirkstoff von *Sandostatin* ist abgelaufen. Generika für *Sandostatin SC* sind in den USA und andernorts erhältlich. Der Patentschutz für die Retard-Darreichungsform *Sandostatin LAR*, mit der eine Mehrheit unseres *Sandostatin*-Umsatzes generiert wird, läuft in den USA ab 2014 aus.

In den Kernmärkten ausserhalb der USA ist der Patentschutz für *Sandostatin* LAR indes bereits im Juli 2010 abgelaufen.

Tasigna (Nilotinib) ist ein Signalübertragungshemmer der Tyrosinkinase-Aktivität von BCR-ABL. Seit seiner Markteinführung im Jahr 2007 wurde *Tasigna* in mehr als 110 Ländern für die Behandlung von Patienten mit Ph+ CML zugelassen, die sich in der chronischen und/oder beschleunigten Phase der Erkrankung befinden und gegenüber der bisherigen Behandlung (einschliesslich mit *Gleevec/Glivec*) resistent sind oder diese nicht vertragen. Zudem ist es in über 85 Märkten, unter anderem in den USA, der EU, der Schweiz und Japan, für die Behandlung von neu diagnostizierten Patienten zugelassen, die sich in der chronischen Phase der Erkrankung befinden.

Tasigna

Die Ergebnisse der globalen, randomisierten Phase-III-Vergleichsstudie mit *Gleevec/Glivec*, ENESTnd (Evaluating Nilotinib Efficacy and Safety in Clinical Trials of Newly Diagnosed Ph+ CML Patients – Bewertung der Wirksamkeit und Sicherheit von Nilotinib in klinischen Studien mit neu diagnostizierten Ph+ CML-Patienten), zeigen, dass *Tasigna* im Direktvergleich mit *Gleevec/Glivec* bei Erwachsenen mit neu diagnostizierter Ph+ CML ein schnelleres und stärkeres Ansprechen bewirkt. Während der fünfjährigen Nachbeobachtungszeit von ENESTnd zeigten sich bei Behandlung mit *Tasigna* weiterhin raschere und stärkere molekulare Ansprechraten einschliesslich eines reduzierten Progressionsrisikos, als bei Behandlung mit *Gleevec/Glivec*. Die Daten deuteten zudem auf eine tendenziell höhere Gesamt- sowie ereignisfreie Überlebensrate von mit *Tasigna* behandelten Patienten im Vergleich zu *Gleevec/Glivec* hin.

ENESTcmr ist die erste randomisierte Studie bei Patienten mit Ph+ CML, in der untersucht wurde, wie sich die Umstellung auf *Tasigna* bei Erwachsenen auswirkt, die mindestens zwei Jahre mit *Gleevec/Glivec* behandelt wurden und eine molekulare Resterkrankung aufweisen. Die Ergebnisse der ENESTcmr-Studie nach drei Jahren zeigten, dass die Umstellung auf *Tasigna* eine bessere molekulare Ansprechraten bei diesen Patienten bewirkte und deren Belastung durch die Krankheit weiter reduzierte.

Zometa (Zoledronsäure zur Injektion/4 mg Zoledronsäure) ist ein führendes Medikament zur Reduzierung oder Verzögerung skelettbezogener Ereignisse. Dazu gehören der pathologische Bruch, Rückenmarkskompression und/oder die Notwendigkeit einer Strahlentherapie oder einer Knochenoperation bei Patienten mit Knochenmetastasen (Tumorausbreitung auf die Knochen) von soliden Tumoren und Multiplem Myelom. Das Medikament wurde erstmals 2001 in den USA

Zometa

für die Behandlung von tumorinduzierter Hyperkalzämie zugelassen, bei der Tumore einen übermässig hohen Kalziumspiegel im Blut verursachen. *Zometa* verfügt heute in mehr als 100 Ländern über die Marktzulassung für diese Indikation sowie für die Behandlung von Patienten mit Multiplem Myelom und Patienten mit Knochenmetastasen von soliden Tumoren, einschliesslich Prostata-, Brust- und Lungenkrebs. Zoledronsäure, der Wirkstoff von *Zometa*, ist auch unter den Handelsnamen *Reclast/Aclasta* für nicht-onkologische Indikationen erhältlich. *Zometa* ist der Konkurrenz durch Generika ausgesetzt, da der Patentschutz für den Wirkstoff Zoledronsäure in den USA und anderen wichtigen Märkten 2013 ablief.

Allgemeinmedizin

Produkte für die Allgemeinmedizin

Arcapta Neohaler/Onbrez Breezhaler (Indacaterol) ist ein lang wirkender beta₂-Agonist (LABA) in Form eines Einzeldosis-Trockenpulver-Inhalators für die einmal täglich zu verabreichende langfristige bronchialerweiternde Erhaltungstherapie im Falle von Atemwegsobstruktion bei Patienten mit chronisch-obstruktiver Lungenerkrankung (COPD). Der einmal täglich anzuwendende *Onbrez Breezhaler* erhielt im November 2009 die EU-Zulassung für zwei Dosierungen, 150 µg und 300 µg. Inzwischen ist er in über 100 Ländern zugelassen. Im Juli 2011 erteilte die amerikanische FDA die Zulassung für die einmal täglich anzuwendende Dosierung von 75 µg des Medikaments unter der US-Handelsbezeichnung *Arcapta Neohaler*, und die japanischen Aufsichtsbehörden erteilten die Zulassung für *Onbrez* Inhalationskapseln in einer einmal täglich anzuwendenden Dosierung von 150 µg. 2012 wurde *Onbrez Breezhaler* in der Dosierung 150 µg auch in China zugelassen. Es war das erste zu inhalierende COPD-Mittel, das Patienten über den einfach auslösbaren *Breezhaler* verabreicht wurde.

*Arcapta Neohaler/
Onbrez Breezhaler*

Diovan (Valsartan) und ***Diovan HCT/Co-Diovan*** (Valsartan und Hydrochlorothiazid) sind die weltweit meistverkauften Arzneimittel gegen Bluthochdruck (IMS, Oktober 2013; Erhebung in 59 Ländern). *Diovan* ist als einziger Wirkstoff seiner Klasse für sämtliche folgenden Indikationen zugelassen: Behandlung von Bluthochdruck (einschliesslich bei Kindern im Alter von sechs bis 18 Jahren) und Herzinsuffizienz sowie Hochrisikopatienten nach einem Herzinfarkt. *Diovan* kam im Jahr 1996 erstmals auf den Markt und ist in über 120

*Diovan, Diovan HCT/
Co-Diovan*

Ländern zur Therapie von Bluthochdruck, in mehr als 90 Ländern zur Behandlung von Herzinsuffizienz und in über 70 Ländern zur Behandlung von Patienten nach einem Herzinfarkt erhältlich. *Diovan HCT/Co-Diovan* kam 1997 erstmals auf den Markt und ist in über 100 Ländern weltweit zugelassen. Im Juli 2008 wurde *Diovan HCT* von der FDA für die Primärtherapie von Hypertonie bei Patienten zugelassen, bei denen die erfolgreiche Blutdruckkontrolle mit nur einem Wirkstoff unwahrscheinlich ist. 2009 wurde *Co-Diovan* in Japan für die Behandlung von Bluthochdruck zugelassen. Im September 2010 genehmigten alle Mitgliedstaaten der Europäischen Union lokal die Zulassung von *Diovan* zur Anwendung bei Kindern im Alter von sechs bis 18 Jahren. Im Jahre 2012 erfolgte seitens des japanischen Ministeriums für Gesundheit, Arbeit und Soziales (MHLW) die Zulassung von *Diovan* zur Anwendung bei Kindern mit Bluthochdruck im Alter ab sechs Jahren. Dies war die erste Zulassung eines Angiotensin II Rezeptor-Blockers (ARB) für die Behandlung von Bluthochdruck bei Kindern ab sechs Jahren in Japan. In der EU sind *Diovan* und *Co-Diovan* seit 2011 der Konkurrenz durch Generika ausgesetzt, da das Patent des aktiven Wirkstoffs Valsartan ausgelaufen ist. In den USA lief das Valsartan-Patent im September 2012 ab, und *Diovan HCT* ist seitdem mit Konkurrenz durch Generika konfrontiert. Generika-Versionen der *Diovan*-Monotherapie wurden bisher in den USA noch nicht eingeführt, was aber jederzeit geschehen könnte. 2013 lief das Patent für *Diovan* in Japan aus, und 2016 wird dort jenes für *Co-Diovan* (einschliesslich der Patentverlängerungen) auslaufen. Es laufen patentrechtliche Verfahren gegen Generika-Hersteller in Europa und Asien.

Exforge (Valsartan und Amlodipinbesilat) ist ein Kombinationspräparat aus dem ARB *Diovan* und dem Kalzium-Kanalblocker Amlodipinbesilat. Erstmals wurde es 2006 in der Schweiz für die Therapie von Bluthochdruck zugelassen; 2007 folgten die Zulassungen in den USA und der EU. Heute steht das Präparat in mehr als 100 Ländern zur Verfügung. 2008 wurde *Exforge* von der FDA für die Primärtherapie von Hypertonie bei Patienten zugelassen, die zur Blutdruckeinstellung wahrscheinlich mehrere Medikamente benötigen. Im Januar 2010 wurde *Exforge* in Japan zugelassen und kam auch in China auf den Markt. *Exforge HCT* (Valsartan, Amlodipinbesilat und Hydrochlorothiazid) ist ein Kombinationspräparat aus drei häufig verschriebenen Blutdrucksenkern - einem ARB (Valsartan), einem Kalzium-Kanalblocker (Amlodipin) und einem Diuretikum (Hydrochlorothiazid) – in

Exforge

einer Tablette. *Exforge HCT* wurde 2009 in Europa und in den USA zugelassen und ist mittlerweile in über 60 Ländern erhältlich.

Galvus (Vildagliptin), ein oral zu verabreichender DPP-IV-Hemmer, und **Eucreas**, ein Kombinationspräparat aus Vildagliptin und Metformin, sind für die Behandlung von Typ-2-Diabetes angezeigt. Die Produkte wurden im Jahre 2008 das erstmals zugelassen. *Galvus* ist derzeit in über 100 Ländern zugelassen, darunter sind EU-Mitgliedsstaaten, Japan sowie Länder in Lateinamerika und im Raum Asien-Pazifik. *Eucreas* war das erste Kombinationspräparat aus einem DPP-IV-Hemmer und Metformin auf dem europäischen Markt und ist inzwischen in über 100 Ländern zugelassen. Im Jahre 2012 erhielt *Galvus* die EU-Zulassung für den erweiterten Einsatz als sekundäre Monotherapie für Typ-2-Diabetes-Patienten, bei denen eine Behandlung mit Metformin ausgeschlossen ist. Darüber hinaus erteilte die EU-Kommission 2012 die Zulassung für *Galvus* und *Eucreas* in Kombination mit anderen Diabetes-Therapien. Zuerst wurde die Anwendung von Vildagliptin mit oder ohne Metformin in Verbindung mit Insulin für Patienten mit Typ-2-Diabetes freigegeben, bei denen trotz Diät, Bewegung und einer stabilen Insulindosis keine glykämische Stabilisierung erreicht wurde. Die zweite Zulassung erfolgte für den Einsatz von Vildagliptin in einer Dreierkombination mit Metformin und einem Sulphonylharnstoff zur Behandlung von Typ-2-Diabetes, wenn bei Patienten Diät und Bewegung in Verbindung mit einer Dualtherapie mit diesen beiden Wirkstoffen zu keiner adäquaten glykämischen Stabilisierung führten.

Galvus und Eucreas

Seebri Breezhaler (Glycopyrroniumbromid), ein Langzeit-Muscarin-Antagonist (LAMA), erhielt im September 2012 erste Zulassungen. *Seebri Breezhaler* Hartkapseln mit einer Dosierung von 44 µg Inhalationspulver wurden in der EU als einmal täglich zu verabreichende bronchialerweiternde Erhaltungstherapie zur Behandlung der Symptome von COPD bei Erwachsenen zugelassen. In Japan erfolgte seitens des MHLW die Zulassung für die *Seebri* (Glycopyrronium) Inhalationskapseln mit einer Dosierung von 50 µg zur Verabreichung über den *Breezhaler* als bronchialerweiternde Erhaltungstherapie zur Linderung mehrerer Symptome von Atemwegsobstruktion bei Patienten mit chronisch-obstruktiver Lungenerkrankung (chronische Bronchitis und Emphysem). Es ist nun in über 50 Ländern weltweit zugelassen. *Seebri Breezhaler* ist das zweite COPD-Medikament, das Patienten über den *Breezhaler* verabreicht wird. Glycopyrroniumbromid

Seebri Breezhaler

wurde im April 2005 von Vectura und ihrem Co-Entwicklungspartner Sosei exklusiv an Novartis lizenziert.

Tekturna/Rasilez (Aliskiren) ist ein Medikament zur Behandlung von Bluthochdruck und der erste und bisher einzige zugelassene direkte Renin-Hemmer. *Tekturna/Rasilez* wurde 2007 in den USA und der EU zugelassen und ist mittlerweile in über 90 Ländern erhältlich. Das Produkt wird in den USA unter der Bezeichnung *Tekturna* und ansonsten überall unter der Bezeichnung *Rasilez* vertrieben. Es gibt verschiedene *Tekturna/Rasilez* Kombinationspräparate mit Zulassung in verschiedenen Ländern, darunter *Tekturna/Rasilez* in Kombination mit dem Diuretikum Hydrochlorothiazid, in den USA vertrieben unter der Bezeichnung *Tekturna HCT* und als *Rasilez HCT in der EU*, sowie *Tekturna/Rasilez* in Kombination mit dem Kalzium-Kanalblocker Amlodipin, in den USA unter dem Namen *Tekamlo* vertrieben und als *Rasilamlo in der EU*. In den USA ist darüber hinaus ein Präparat mit dreifacher Wirkstoffkombination (Aliskiren, Amlodipin und Hydrochlorothiazid) unter dem Markennamen *Amturnid* verfügbar. Nach Beendigung der ALTITUDE-Studie im Dezember 2011, in der *Tekturna/Rasilez* an einer Hochrisikopopulation von Patienten mit Typ-2-Diabetes und Niereninsuffizienz getestet wurde, aktualisierte Novartis 2012 die Produktinformationen zu *Tekturna/Rasilez* in der EU, den USA, Japan und anderen Ländern. Es wurde eine Kontraindikation für die gleichzeitige Einnahme von Aliskiren und einem ACE-Hemmer oder ARB bei Diabetes-Patienten hinzugefügt, sowie eine Kontraindikation/Warnung vor einer gleichzeitigen Einnahme von Aliskiren zusammen mit einem ACE-Hemmer oder ARB bei Patienten mit Niereninsuffizienz. Novartis nahm zudem 2012 in den USA freiwillig *Valturna* vom Markt, ein Kombinationspräparat aus Aliskiren und dem ARB Valsartan.

Tekturna/Rasilez

Ultibro Breezhaler (Indacaterol / Glycopyrronium) ist eine einmal täglich zu verabreichende Fixkombination des LABA Indacaterol und des LAMA Glycopyrroniumbromid. *Ultibro Breezhaler* (Indacaterol 85 µg /Glycopyrronium 43 µg) als Inhalationspulver/Hartkapseln wurde in der EU im September 2013 als langfristige bronchialerweiternde Erhaltungstherapie zur Linderung von Symptomen erwachsener Patienten mit chronisch obstruktiver Lungenerkrankung (COPD) zugelassen. In Japan bewilligte das MHLW mit dem Breezhaler-Inhalationsgerät zu verabreichende *Ultibro*-Inhalationskapseln (Glycopyrronium 50 µg /Indacaterol 110 µg) zur Linderung diverser Symptome infolge von Atemwegsobstruktion bei Patienten mit COPD (chronischer Bronchitis, Lungenemphysem). *Ultibro Breezhaler* ist das dritte inhalierbare COPD-Produkt, das Patienten mit dem *Breezhaler*-Inhalationsgerät verabreicht

Ultibro Breezhaler

wird. Glycopyrroniumbromid wurde im April 2005 von Vectura und ihrem Co-Entwicklungspartner Sosei exklusiv an Novartis lizenziert.

Xolair (Omalizumab) ist der einzige humanisierte monoklonale Antikörper, der in den USA zur Behandlung von mittelschwerem bis schwerem allergischem Asthma bei Erwachsenen und Jugendlichen ab zwölf Jahren zugelassen wurde. *Xolair* ist in über 90 Ländern zugelassen, darunter in den USA seit 2003 und in der EU seit 2005. In der EU ist *Xolair* für die Behandlung von schwerem allergischem Asthma bei Kindern (ab sechs Jahren), Jugendlichen und Erwachsenen zugelassen. Eine flüssige Darreichungsform von *Xolair* in Fertigspritzen wurde in den meisten europäischen Ländern eingeführt. In Japan wurde *Xolair* im Januar 2009 für die Behandlung von schwerem persistierendem allergischem Asthma in Erwachsenen (15 Jahre und älter) sowie im August 2013 für Kinder über sechs Jahre für dieselbe Indikation zugelassen. Novartis lizenziert *Xolair* von Genentech/Roche. Wir vermarkten *Xolair* in den USA gemeinsam mit Genentech/Roche und sind am operativen Gewinn beteiligt, dokumentieren jedoch keine US-Umsätze. Novartis dokumentiert alle Umsätze von *Xolair* ausserhalb der USA.

Xolair

Etablierte allgemeinmedizinische Produkte

Reclast/Aclasta (5 mg Zoledronsäure) ist die erste und einzige nur einmal jährlich zu verabreichende Bisphosphonat-Infusion zur Behandlung verschiedener Formen von Osteoporose und zur Behandlung der Knochenerkrankung Morbus Paget bei Männern und Frauen. Das Produkt wird in den USA unter dem Markennamen *Reclast* vertrieben, überall sonst unter dem Namen *Aclasta*. Es ist in über 100 Ländern zugelassen, einschliesslich in den USA, in der EU und in Kanada. Es ist das einzige zugelassene Bisphosphonat, das das Frakturrisiko in den drei wichtigsten Frakturbereichen (Hüfte, Wirbelsäule, ausserhalb der Wirbelsäule) bei der Behandlung von Osteoporose bei postmenopausalen Frauen senkt. Die Indikation für *Reclast/Aclasta* wurde in der EU und den USA erweitert für die Reduktion der Häufigkeit von klinischen Frakturen nach Low-Trauma-Hüftfraktur. In der EU ist *Aclasta* auch zur Behandlung von Osteoporose bei Männern mit erhöhtem Frakturrisiko sowie zur Behandlung von Osteoporose in Verbindung mit einer langfristigen, systemischen Glucocorticoid-Behandlung bei postmenopausalen Frauen zugelassen. *Reclast* ist in den USA zudem als Behandlung zur Erhöhung der Knochenmasse bei Männern mit Osteoporose, zur Prävention und Behandlung von Glucocorticoid-induzierter Osteoporose bei Männern

Reclast/Aclasta

und Frauen sowie zur Osteoporose-Prävention bei postmenopausalen Frauen zugelassen. In einer Reihe von Ländern ist Zoledronsäure, der Wirkstoff von *Reclast/Aclasta*, in anderer Dosierung unter dem Handelsnamen *Zometa* auch für bestimmte onkologische Indikationen zugelassen.

Reclast/Aclasta hat Konkurrenz aus dem Bereich der Generika bekommen, da der Patentschutz für den Wirkstoff Zoledronsäure 2013 in den USA und in anderen wichtigen Märkten abgelaufen ist.

Ritalin, Ritalin LA, Focalin und ***Focalin XR*** (Methylphenidat HCl, Methylphenidat HCl in retardierter Form, Dexmethylphenidat HCl und Dexmethylphenidat HCl in retardierter Form) dienen der Behandlung von Aufmerksamkeitsdefizits-/Hyperaktivitätsstörungen (ADHS) bei Kindern. *Focalin XR* kann auch bei Erwachsenen angewendet werden. *Ritalin* und *Ritalin LA* sind ebenfalls bei Narkolepsie zugelassen. *Ritalin* wurde erstmalig in den 1950er-Jahren vermarktet und ist in über 70 Ländern erhältlich. *Ritalin LA* ist in über 30 Ländern erhältlich. *Focalin* enthält das aktive D-Isomer von Methylphenidat. Daher ist im Vergleich zu *Ritalin* nur die halbe Dosis erforderlich. *Focalin XR* ist in der Schweiz zugelassen. *Focalin* und *Focalin XR* sind in den USA erhältlich.

*Ritalin, Ritalin LA,
Focalin und
Focalin XR*

Ritalin in nicht retardierter Form ist in den meisten Ländern der Konkurrenz durch Generika ausgesetzt. Gewisse Stärken von *Ritalin* und *Focalin* sind in den USA der Konkurrenz durch Generika ausgesetzt.

Voltaren/Cataflam (Diclofenac-Natrium/Diclofenac-Kalium/Resinat/Freie Säure) ist ein führender nicht-steroidaler Entzündungshemmer (NSAR) zur Behandlung von Symptomen rheumatischer Erkrankungen wie rheumatoider Arthritis und Osteoarthritis sowie verschiedener anderer entzündlicher oder schmerzhafter Zustände. *Voltaren/Cataflam* kam 1973 erstmals auf den Markt und ist in mehr als 140 Ländern erhältlich. Dieses Produkt, das der Konkurrenz durch Generika ausgesetzt ist, wird von der Division Pharmaceuticals in zahlreichen Darreichungsformen angeboten wie Tabletten, Tropfen, Suppositorien, Ampullen sowie als topisches Mittel. Zudem vertreibt unsere Division Sandoz Generika von *Voltaren*, unsere Division Alcon vermarktet *Voltaren* für ophthalmologische Indikationen und unsere Division OTC vermarktet niedrig dosierte orale und topische Darreichungsformen von *Voltaren* in einigen Ländern als rezeptfreie Produkte.

Voltaren/Cataflam

Spezialprodukte

Augenheilkunde

Lucentis (Ranibizumab) ist ein rekombinantes humanisiertes Antikörperfragment, das sich mit hoher Affinität an vegetative endotheliale Wachstumsfaktoren (VEGF) bindet. Es ist die einzige Anti-VEGF-Therapie, die in vielen Ländern für vier verschiedene Augenerkrankungen zugelassen ist: Feuchte altersbedingte Makuladegeneration (AMD), Sehbehinderungen infolge diabetischer Makulaödeme (DME), Sehbehinderungen durch Makulaödeme infolge eines retinalen Venenverschlusses (RVO) und Sehbehinderungen durch choroidale Neovaskularisation infolge pathologischer Myopie (myopischer CNV). *Lucentis* ist in mehr als 100 Ländern für die Behandlung von Patienten mit AMD und für die Behandlung von Sehbehinderungen aufgrund von DME und von Makulaödem nach RVO zugelassen. Zudem ist *Lucentis* in über 40 Ländern für die Behandlung von Sehbehinderungen infolge myopischer CNV zugelassen. Seit seiner Markt-einführung im Jahre 2007 entspricht die Exposition mit *Lucentis* mehr als 2,2 Millionen Patientenjahren. Wir lizenzierten *Lucentis* von Genentech für die Entwicklung und Vermarktung ausserhalb der USA.

Lucentis

Neurologie

Exelon (Rivastigmintartrat) und **Exelon Pflaster** (transdermales Pflaster mit Rivastigmin) sind Cholinesterasehemmer zur Behandlung der Alzheimer-Demenz (AD) und der Demenz bei Parkinson (PD). Die beiden Produkte sind die orale bzw. transdermale Darreichungsform des Cholinesterasehemmers Rivastigmin. *Exelon* Kapseln sind seit 1997 verfügbar und in mehr als 90 Ländern für die Behandlung leichter Alzheimer-Demenz zugelassen. 2006 wurde *Exelon* in den USA und der EU nebst seiner Zulassung zur Behandlung der Alzheimerkrankheit auch als einziger Cholinesterase-Hemmer für leichte bis mittelschwere Parkinson-Demenz zugelassen. Das *Exelon Pflaster* wurde 2007 in den USA und der EU sowie in über 85 weiteren Ländern für die Behandlung leichter bis mittelschwerer Alzheimer-Demenz zugelassen, darunter sind mehr als 20 Länder, in denen darüber hinaus eine Zulassung für die Behandlung von Parkinson-Demenz besteht. Das einmal täglich auf die Haut geklebte *Exelon Pflaster* ist in seiner Wirksamkeit vergleichbar mit der höchsten empfohlenen Dosierung der *Exelon* Kapseln, wird aber besser vertragen. Die behandelten Patienten bewältigen alltägliche Tätigkeiten besser und zeigen eine deutliche

*Exelon und
Exelon Pflaster*

Verbesserung der kognitiven Leistung gegenüber Placebo. Im Juni 2013 dehnte die FDA die zugelassene Indikation des *Exelon* Pflasters auf die Behandlung von Patienten mit schwerer Alzheimerkrankheit aus. Im Januar 2013 erhielt *Exelon* in Europa die Marktzulassung für die höhere Dosis bei leichter bis mittelschwerer Alzheimerkrankheit. *Exelon* Kapseln erhalten nun in mehreren Märkten, einschliesslich in den USA und der EU, Konkurrenz aus dem Bereich der Generika.

Gilenya (Fingolimod) ist das erste orale Medikament einer neuen Klasse von Multiple-Sklerose (MS)-Therapien, der so genannten Sphingosin-1-Phosphat-Rezeptor-Modulatoren, die für die Behandlung schubförmig verlaufender MS zugelassen sind. In den USA ist *Gilenya* für schubförmig verlaufende MS zugelassen. Innerhalb der EU ist *Gilenya* zugelassen für erwachsene Patienten mit hoch aktiver schubförmig remittierender MS (RRMS) trotz Beta-Interferon-Behandlung und für Patienten mit rapide fortschreitender schwerer RRMS. Die Erfahrung hat gezeigt, dass *Gilenya* alle vier Wirksamkeitsparameter in MS verbessert: die jährliche Schubrate, körperliche Behinderungen, MRT-Aktivität und Gehirnvolumenverlust. *Gilenya* ist die einzige oral einzunehmende krankheitsmodifizierende Therapie mit erwiesener überlegener Schubreduktion gegenüber einem aktiven Vergleichspräparat und bewirkt eine frühe und langfristige Reduktion der Gehirnvolumenverlustrate. Per Ende Dezember 2013 wurden mehr als 84 500 Patienten in klinischen Studien und im Rahmen der Anwendungsbeobachtung behandelt. Gegenwärtig liegt die kumulative Exposition bei etwa 118 000 Patientenjahren. *Gilenya* ist derzeit weltweit in über 75 Ländern zugelassen. *Gilenya* wird von der Mitsubishi Tanabe Pharma Corporation einlizenziert.

Gilenya

Stalevo (Carbidopa, Levodopa und Entacapon) dient der Behandlung von Parkinsonpatienten mit motorischen Fluktuationen gegen Ende des Dosierungsintervalls, die als Wearing-off-Symptome bezeichnet werden. *Stalevo* erhielt 2003 die Zulassung in den USA und der EU. Novartis vermarktet das Produkt in über 50 Ländern im Rahmen einer Lizenzvereinbarung mit der Orion Corporation. *Stalevo* wurde vor kurzem in China zugelassen. In Japan wurde ein Zulassungsgesuch eingereicht.

Stalevo

Integrierte Krankenhausversorgung

Ilaris (Canakinumab) ist ein vollständig humaner monoklonaler Antikörper, der selektiv an Interleukin-1 β (IL-1 β) bindet und dieses proinflammatorische Zytokin damit neutralisiert. Seit 2009 wurde

Ilaris

Ilaris in mehr als 60 Ländern zur Behandlung von Kindern und Erwachsenen mit Cryopyrin-assoziierten periodischen Syndromen (CAPS) zugelassen. Das ist eine Gruppe seltener Erkrankungen, die chronisch wiederkehrende Fieberschübe, Nesselsucht, gelegentlich auftretende Arthritis, Schwerhörigkeit und die potenziell lebensbedrohliche Amyloidose hervorrufen. 2013 wurde *Ilaris* in der EU zur Behandlung akuter Gichtarthritis bei Patienten zugelassen, für die eine Standardbehandlung nicht ausreicht. Zudem erfolgte 2013 in den USA, der EU und anderen Ländern die Zulassung für die Behandlung von systemischer juveniler idiopathischer Arthritis.

Myfortic (Mycophenolat-Natrium in einer magensaft-resistenten Tablette) ist in mehr als 90 Ländern zur Prävention akuter Abstossungsreaktionen nach allogenen Nierentransplantationen zugelassen. Es ist indiziert zur gleichzeitigen Anwendung mit Ciclosporin und Kortikosteroiden. *Myfortic* wurde in der EU erstmals 2003 und in den USA erstmals 2004 zugelassen.

Myfortic

Neoral (Ciclosporin, geändertes USP) ist ein Immunsuppressivum zur Prävention der Organabstossung nach einer Nieren-, Leber- oder Herztransplantation. *Neoral* ist in vielen Ländern ausserhalb der USA auch für Lungentransplantationen zugelassen. Die Ciclosporin-Mikroemulsion ist auch für die Behandlung ausgewählter Autoimmunerkrankungen wie Psoriasis und rheumatoide Arthritis indiziert. *Neoral* kam 1995 erstmals auf den Markt und wird in über 90 Ländern vertrieben. Dieses Produkt ist der Konkurrenz durch Generika ausgesetzt.

Neoral

Zortress/Certican (Everolimus) ist ein oral zu verabreichender Hemmer des mTOR-Signalwegs gegen Abstossreaktionen nach erfolgter Organtransplantation. *Zortress/Certican* wurde weltweit in von Novartis gesponserten klinischen Studien mit über 10 000 Organempfängern bei der Transplantation solider Organe intensiv erforscht. Unter der Bezeichnung *Certican* ist es in mehr als 90 Ländern zur Prävention der Organabstossung nach einer Nieren- oder Herztransplantation zugelassen. Darüber hinaus ist das Medikament in über 50 Ländern zur Prävention der Organabstossung nach einer Lebertransplantation zugelassen. In den USA ist das Medikament unter dem Handelsnamen *Zortress* zugelassen zur Prophylaxe von Organabstossung bei Nierentransplantation in erwachsenen Patienten mit geringem bis mässigem immunologischem Risiko sowie bei erwachsenen Patienten bei allogenen Lebertransplantationen. Everolimus wird von Novartis in unterschiedlichen Dosisstärken

Zortress/Certican

und unter den Markennamen *Afinitor* und *Votubia* für verschiedene Anwendungen bei Patienten angeboten, die keine Organempfänger sind. Everolimus ist zur Verwendung in medikamentenbeschichteten Stents exklusiv an Abbott lizenziert bzw. an Boston Scientific unterlizenziert.

Intensivmedizin

TOBI Podhaler (Tobramycin-Inhalationspulver) ist eine Trockenpulver-Darreichungsform des Antibiotikums Tobramycin, die über ein einfaches, patientenfreundliches Gerät im Taschenformat verabreicht wird, das die Anwendungszeit bei vergleichbarer Wirksamkeit und Sicherheit verglichen mit *TOBI* (Tobramycin-Verneblerlösung) um 72% reduziert. *TOBI Podhaler* wurde im Juli 2011 in der EU und im März 2013 durch die FDA in den USA zugelassen. Das Medikament ist indiziert für Mukoviszidose-Patienten ab einem Alter von sechs Jahren, die an einer *Pseudomonas aeruginosa*-Infektion der Lunge leiden, vorausgesetzt die Lungenfunktion liegt in einem bestimmten Bereich.

TOBI Podhaler

Wichtige Wirkstoffe in der Entwicklung (ausgewählte Produkte in Phase II, III und im Zulassungsverfahren)

ACZ885 (Canakinumab) wurde als *Ilaris* in der EU im März 2013 für die Behandlung akuter Schübe von Gichtarthritis (GA) zugelassen. In den USA wurde im Februar 2011 die Zulassung von ACZ885 für die Behandlung von GA beantragt. Novartis erhielt im August 2011 ein ausführliches Antwortschreiben (Complete Response Letter), in welchem die Behörde zusätzliche klinische Daten zur Beurteilung des Risiko-Nutzen-Profiles von ACZ885 bei Patienten mit refraktärer Gichtarthritis anforderte. Novartis arbeitet weiterhin mit der Gesundheitsbehörde FDA zusammen, um die weiteren Schritte im Zusammenhang mit ACZ885 für diese Indikation festzulegen. 2013 wurde *Ilaris* zudem in den USA, der EU und in weiteren Ländern für die Behandlung systemischer juveniler idiopathischer Arthritis zugelassen. Phase-II-Daten mit Patienten mit Tumornekrose-Faktor-(TNF)-Rezeptor-assoziiertem periodischem Syndrom (TRAPS) und familiärem Mittelmeerfieber (FMF) zeigten, dass ACZ885 eine deutliche Linderung bei diesen beiden seltenen periodischen Fiebersyndromen bewirkte. ACZ885 wird auch im Rahmen der zulassungsrelevanten Phase-III-Studie CANTOS untersucht, um festzustellen, ob es das Risiko wiederkehrender kardiovaskulärer Ereignisse (kardiovaskulärer Tod, nicht tödlicher Myokardinfarkt, nicht tödlicher Schlaganfall) in Patienten nach Myokardinfarkt mit erhöhter entzündlicher Belastung im

ACZ885

Vergleich zu einem Placebo reduzieren kann, wenn es vierteljährlich zusätzlich zur Standardpflege verabreicht wird.

AFQ056 (Mavoglurant) ist ein metabotroper Glutamat-Rezeptor-5- (mGluR5)-Antagonist, der sich derzeit in der Entwicklung zur Behandlung von Fragilem-X-Syndrom befindet. Phase-IIb/III-Studien mit Erwachsenen und Jugendlichen mit Fragilem-X-Syndrom laufen seit dem vierten Quartal 2010 bzw. dem zweiten Quartal 2011. Das Fragile-X-Syndrom ist die häufigste erbliche Form der geistigen Behinderung. AFQ056 soll die damit verbundenen Verhaltenssymptome verbessern.

AFQ056

AIN457 (Secukinumab) ist ein vollständig humaner monoklonaler IgG1 Antikörper, der das wichtige proinflammatorische Zytokin Interleukin-17A (IL-17A) selektiv hemmt. Machbarkeits- („Proof-of-Concept“, PoC)- und Phase-II-Studien bei moderater bis schwerer Plaque-Psoriasis und arthritischen Beschwerden (Psoriasis-Arthritis, Spondylitis ankylosans und rheumatoide Arthritis) weisen darauf hin, dass AIN457 einen neuen Wirkmechanismus zur erfolgreichen Behandlung von immunvermittelten Erkrankungen darstellen könnte. Phase-III-Daten zu AIN457 bei moderater bis schwerer Plaque-Psoriasis wurden erstmals im Oktober 2013 vorgestellt. Die Ergebnisse der Phase-III-Direktvergleichsstudie FIXTURE zeigten, dass AIN457 dem derzeitigen Standard-TNF-Wirkstoff Enbrel® (Etanercept), der für moderate bis schwere Plaque-Psoriasis zugelassen ist, deutlich überlegen war. FIXTURE ist Teil eines umfassenden klinischen Phase-III-Testprogramms zu AIN457 bei moderater bis schwerer Plaque-Psoriasis, an dem über 3300 Patienten in 35 Ländern weltweit teilnahmen. Zulassungsgesuche für AIN457 bei moderater bis schwerer Plaque-Psoriasis wurden in den USA und in der EU im Oktober 2013 eingereicht. Phase-III-Ergebnisse aus zwei weiteren Studien zu moderater bis schwerer Plaque-Psoriasis sollen 2014 vorgestellt werden. Ergebnisse für arthritische Erkrankungen werden 2014 und danach erwartet.

AIN457

BAF312 (Siponimod) ist ein oraler Sphingosin-1-Phosphat-Rezeptor-Modulator der zweiten Generation, der sich derzeit in Phase III der Entwicklung für sekundär-progrediente Multiple Sklerose (MS) befindet. BAF312 bindet selektiv an die Sphingosin-1-Phosphat-Rezeptor-Subtypen 1 und 5, gelangt effektiv ins Gehirn und wird relativ rasch ausgewaschen. Die Ergebnisse der BOLD-Studie, einer Phase-II-Studie zur adaptiven Dosisfindung, wurden 2013 in *Lancet Neurology* publiziert. Sie zeigten, dass BAF312 im Vergleich zu Placebo MRT-Läsionen bei schubförmig remittierender Multipler Sklerose (RRMS) um 80% verringert. Zudem traten die Schübe unregelmässig und

BAF312

signifikant weniger häufig auf. 2012 trat BAF312 in die Phase III der klinischen Entwicklung für sekundär-progrediente Multiple Sklerose ein.

BKM120 (Buparlisib) ist ein oraler selektiver pan-PI3K-Inhibitor. Der PI3K/AKT/mTOR-Signalweg ist eine wichtige intrazelluläre Signalkette, die Zellstoffwechsel, Zellproliferation und Zellüberleben reguliert. Eine anomale Aktivierung des PI3K/AKT/mTOR-Signalwegs wurde als ein wichtiger Schritt bei der Bildung und Lebenserhaltung von Tumoren und als Hauptursache für Angiogenese und gesteigerte Stoffwechselaktivitäten in Tumorzellen erkannt. BKM120 zeigte bei verschiedenen Tumorzelllinien und im Tiermodell eine deutliche Hemmung des Zellwachstums und Induktion des Zelltodes. BKM120 wird gegenwärtig in klinischen Studien für die Behandlung fortgeschrittener solider Tumore in Kombination mit anderen Medikamenten untersucht, darunter in zwei Phase-III-Studien für die Behandlung von hormonrezeptorpositivem fortgeschrittenem Brustkrebs.

BKM120

BYM338 (bimagrumab) ist ein neuartiger, vollständig humaner monoklonaler Antikörper, der zurzeit für die Behandlung der sporadischen Einschlusskörpermyositis (sIBM) entwickelt wird. Im August 2013 verlieh die FDA BYM338 bei sIBM den Status eines Therapiedurchbruchs (Breakthrough Therapy). Eine Phase-II/III-Studie zu Bimagrumab in sIBM-Patienten begann im September 2013. BYM338 bindet mit hoher Affinität an Typ-II-Activin-Rezeptoren und hindert damit natürliche Liganden, wie beispielsweise Myostatin und Activin, an der Bindung. BYM338 regt das Muskelwachstum an, indem es die Signalgebung dieser hemmenden Moleküle blockiert. Neben sIBM ist BYM338 in der klinischen Entwicklung für multiplen pathologischen Muskelverlust, Muskelschwäche sowie Muskelschwund-erkrankungen, einschliesslich der Rekonvaleszenz nach Hüftfrakturen. BYM338 wurde von Novartis in Zusammenarbeit mit MorphoSys entwickelt.

BYM338

CTL019 ist eine Therapie in Entwicklung, die chimäre Antigenrezeptoren (CAR) für die Krebsbehandlung einsetzt. CARs sind behandelte Proteine, die eigene T-Zellen des Patienten in Antigen-spezifische Zellen umwandeln, welche wiederum Zielproteine auf dem Krebstumor eines Patienten ins Visier nehmen. Werden diese Zellen wieder in das Blut des Patienten eingebracht, zeigen sie Potenzial zur Bindung an die Krebszellen und zu deren Zerstörung. CTL019 zielt auf ein Protein namens CD19, das mit einer Reihe von B-Zell-Tumoren in Verbindung gebracht wird. Laufende Phase-I/II-Studien an der University of Pennsylvania untersuchen die Wirkungsweise und

CTL019

Sicherheit von CTL019 in Patienten mit resistenten oder refraktären hämatologischen CD19+-Tumoren, insbesondere bei akuter lymphoblastischer Leukämie bei Kindern und Erwachsenen sowie chronisch lymphatischer Leukämie.

DEB025 (Alisporivir) ist ein oral zu verabreichender, nicht-immunsuppressiver Cyclophilin-Inhibitor mit starker antiviraler Wirkung. Cyclophiline sind Wirtsproteine, die für die Replikation des Hepatitis-C-Virus (HCV) unerlässlich sind. Zu den Schlüsselmerkmalen von Alisporivir gehören eine pan-genotypische Wirkung einschliesslich einer einzigartigen Wirksamkeit gegen HCV Genotyp 3, eine hohe Barriere für Resistenzen, in-vitro-Synergien mit diversen Klassen von Direct Acting Antivirals (DAA) sowie die Wirkung gegen DAA-resistente Varianten. Das teilweise Aussetzen der klinischen Studien im Jahr 2012 erfolgte aufgrund vereinzelter Fälle von Pankreatitis bei Studienpatienten, die mit DEB025 in Kombination mit Peginterferon alpha (IFN) und Ribavirin (RBV) behandelt wurden. Ein Patient ist verstorben. Nachdem alle Fragen der Zulassungsbehörden geklärt wurden, wurde die klinische Entwicklung von DEB025 als IFN-freies Programm innerhalb und ausserhalb der USA wieder aufgenommen. In diesen klinischen Phase-II-Studien untersuchen wir die Behandlung mit DEB025 mit RBV alleine und in Kombination mit DAAs. Diese Interferon-freien Therapien konzentrieren sich anfänglich auf Patienten mit HCV Genotyp 3, da sie als Patientengruppe mit den höchsten unerfüllten medizinischen Bedürfnissen gelten.

DEB025

Gilenya (Fingolimod) ist ein Sphingosin-1-Phosphat-Rezeptor-Modulator, der für die Behandlung von schubförmig verlaufender MS zugelassen ist. INFORMS, eine Phase-III-Studie zu Gilenya in primärprogredienter MS, läuft derzeit. Mit einem Zulassungsgesuch für diese Indikation an die Aufsichtsbehörden wird 2015 gerechnet. Eine Phase-III-Studie zu *Gilenya* bei Patienten mit chronischer inflammatorischer demyelinisierender Polyradikuloneuropathie wurde 2012 begonnen. Mit Zulassungsanträgen für diese Indikation wird 2016 gerechnet.

Gilenya

Jakavi (Ruxolitinib) ist ein oraler Inhibitor der JAK-1- und JAK-2-Tyrosinkinase, der sich für die Anwendung bei Patienten mit Polyzythaemia Vera in der Entwicklung befindet. Die Rekrutierung für die zulassungsrelevante Phase-III-Studie RESPONSE, die Ruxolitinib bei Patienten mit Polyzythaemia Vera und einer Resistenz oder Unverträglichkeit gegenüber Hydroxyharnstoff untersucht, ist mittlerweile abgeschlossen. Diese Studie wird in den USA von Incyte und in den übrigen Ländern von Novartis durchgeführt. Mit der Präsentation erster

Jakavi

Daten an medizinischen Kongressen und Zulassungsanträgen an die Gesundheitsbehörden wird 2014 gerechnet.

LBH589 (Panobinostat) ist ein hochwirksamer Pan-Deacetylase-Hemmer, der auf die epigenetische Regulation verschiedener onkogener Signalwege gerichtet ist. Die Entwicklung konzentriert sich auf hämatologische Erkrankungen. Die Phase-III-Studie von LBH589 in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason erreichte den primären Endpunkt eines substanziiell verlängerten progressionsfreien Überlebens von Patienten mit rezidiviertem oder rezidiviertem und refraktärem multiplem Myelom im Vergleich zu Bortezomib plus Dexamethason alleine. Wir rechnen damit, die vollständigen Ergebnisse 2014 präsentieren und mit den weltweiten Aufsichtsbehörden besprechen zu können.

LBH589

LCQ908 ist ein Hemmer der Diacylglycerol-Acyltransferase-1 (DGAT-1). DGAT-1 katalysiert den letzten, entscheidenden Schritt der Triglyceridsynthese und spielt vermutlich eine wichtige Rolle für das Energiegleichgewicht des Gesamtorganismus. Die Hemmung von DGAT-1 ist ein neuartiger Ansatz in der Behandlung von Stoffwechselerkrankungen. LCQ908 befindet sich gegenwärtig in der Entwicklungsphase III für die Behandlung des seltenen familiären Chylomikronämie-Syndroms.

LCQ908

LCZ696 ist der erste Vertreter der neuen Arzneimittelklasse der Angiotensin-Rezeptor-Nepriylisin-Inhibitoren und befindet sich in der Entwicklung zur Behandlung chronischer Herzinsuffizienz und von Bluthochdruck. LCZ696 hemmt gleichzeitig Nepriylisin und das Renin-Angiotensin-Aldosteron-System. Eine umfassende, weltweite Phase-III-Studie (PARADIGM-HF) läuft derzeit. Diese untersucht die Wirksamkeit und Sicherheit von LCZ696 bei chronischer Herzinsuffizienz mit reduzierter Auswurfraction. Die Patientenrekrutierung für PARADIGM-HF wurde im November 2012 abgeschlossen. Die Ergebnisse der Phase-II-Studie PARAMOUNT, die 2012 vorgelegt wurden, zeigten, dass LCZ696 das erste Medikament mit erwiesener Wirksamkeit auf Basis von Biomarkern ist und die Grösse des linken Vorhofs in Patienten mit Herzinsuffizienz bei gewahrter Auswurfraction reduziert. 2012 trat LCZ696 in die Phase III der klinischen Entwicklung für die Behandlung von Bluthochdruck. Alle für den Zulassungsantrag erforderlichen Phase-III-Studien wurden 2013 abgeschlossen, einschliesslich der zulassungsrelevanten Phase-III-Studie A1306 zur Beurteilung der Wirksamkeit und Sicherheit von LCZ696 im Vergleich zum Angiotensin-Rezeptorblocker Olmesartan in Patienten mit systolischem Bluthochdruck. Die abgeschlossenen Phase-III-Studien belegten die Wirksamkeit

LCZ696

und Sicherheit von LCZ696 bei der Reduktion des Blutdrucks. Die Ergebnisse werden 2014 für eine Peer-Review-Publikation eingereicht. Darüber hinaus erwarten wir 2014 die Einreichung des weltweit ersten Zulassungsantrags für die Indikation Bluthochdruck in Japan.

LDE225 (Sonidegib) ist ein selektiver Inhibitor von Smoothed, einem Rezeptorprotein des Hedgehog-Signalwegs. Es befindet sich in der klinischen Entwicklung zur Behandlung diverser Krebsformen. LDE225 bindet sich an Inhibitoren für Smoothed-Rezeptoren und verhindert damit die abnormale Aktivierung des Hedgehog-Signalwegs, der mit einem unkontrollierten Zellwachstum und einer unkontrollierten Zellvermehrung assoziiert wird. LDE225 wird zurzeit für die Behandlung von fortgeschrittenen Basalzellkarzinomen, von Medulloblastom sowie von mehreren hämatologischen und soliden Tumoren entwickelt. LDE225

LDK378 (Ceritinib) ist ein oral einzunehmender, wirksamer und sehr selektiver ALK-Inhibitor (ALK = anaplastische Lymphom-Kinase). Er ist in Entwicklung für die Behandlung von Patienten mit ALK-positiven Karzinomen. Eine frühe klinische Studie zu LDK378 zeigte ein vorläufiges klinisches Ansprechen bei Patienten mit ALK-positivem fortgeschrittenem nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC), einschliesslich von Patienten, die zuvor mit Crizotinib behandelt wurden bzw. noch nie Crizotinib erhielten. 2013 verlieh die FDA LDK378 den Status als Therapiedurchbruch (Breakthrough Therapy) für die Behandlung von Patienten mit ALK-positivem metastasierendem NSCLC, deren Erkrankung während der Behandlung mit Crizotinib fortschritt oder die Crizotinib nicht vertrugen. Wir erwarten Anfang 2014 bei der FDA einen Zulassungsantrag für LDK378 in dieser Patientenpopulation einreichen zu können, basierend auf frühen klinischen Untersuchungen. In dieser Patientenpopulation läuft auch eine Phase-III-Studie, für die ein Zulassungsantrag 2015 erwartet wird. Zudem laufen derzeit Phase-III-Studien zur Untersuchung der Rolle von LDK378 in Patienten, die zuvor nie mit Crizotinib behandelt wurden. LDK378

LEE011 ist ein oral bioverfügbarer, höchst selektiver kleinmolekularer Inhibitor der Cyclin-abhängigen Kinasen 4 und 6 (CDK 4/6). LEE011 ist möglicherweise in der Lage, die Vermehrung von Wachstumsfaktoren in Tumoren zu stoppen, in denen der CDK 4/6-Signalweg aktiviert wurde und wo sich daher Zellen unkontrolliert vermehren. Der Wirkstoff befindet sich zurzeit in einer zulassungsrelevanten Phase-III-Studie in Kombination mit Letrozol zur Behandlung von metastasierendem Brustkrebs. Zudem laufen einige Phase-I- und Phase-II-Studien LEE011

mit LEE011 zur Behandlung solider Tumore in Erwachsenen und Kindern.

Lucentis (Ranibizumab) ist ein monoklonales Anti-VEGF-Antikörperfragment in Entwicklungsphase III zur Behandlung von Sehbehinderungen durch choroidale Neovaskularisation und Makulaödeme, die nicht auf altersbedingte Makuladegeneration (AMD), diabetische Makulaödeme, Netzhautvenenverschluss (RVO) und pathologische Myopie zurückzuführen sind. Zulassungsanträge werden 2016 erwartet.

Lucentis

NVA237 (Glycopyrroniumbromid) ist ein inhalierbarer lang wirkender Muscarin-Antagonist (LAMA), der zurzeit klinischen Tests zur Behandlung von Asthma unterzogen wird. Ein Zulassungsantrag in den USA für die Indikation chronisch obstruktive Lungenerkrankung (COPD) dürfte im vierten Quartal 2014 eingereicht werden.

NVA237

PKC412 (Midostaurin) ist ein oral zu verabreichender Multi-Target-Kinase-Inhibitor, der sich derzeit in der Phase-III-Entwicklung für die Behandlung von Patienten mit akuter myeloischer Leukämie (AML) mit FLT-3 Mutationen und in der Phase-II-Entwicklung für aggressive systemische Mastozytose (ASM) befindet. Zulassungsanträge für neu diagnostizierte FLT3-mutierte AML und für ASM sind 2015 geplant.

PKC412

QGE031 ist ein experimenteller humanisierter monoklonaler Antikörper gegen Immunglobulin E (IgE), der zurzeit für die Behandlung von durch IgE-bedingten allergischen Erkrankungen entwickelt wird. QGE031 wird weltweit von Genentech/Roche an Novartis auslizenzieren. Phase-II-Dosissteigerungsstudien wurden abgeschlossen, welche die Pharmakokinetik, die Pharmakodynamik und die Verträglichkeit von QGE031 bei intravenöser und subkutaner Verabreichung untersuchten.

QGE031

QVA149 (Indacaterolmaleat/Glycopyrroniumbromid) ist eine Festdosiskombination des inhalierbaren lang wirksamen Beta-Agonisten (LABA) Indacaterolmaleat und des lang wirkenden Muscarin-Antagonisten (LAMA) Glycopyrroniumbromid. Ein Zulassungsantrag in den USA für die Indikation chronisch obstruktive Lungenerkrankung (COPD) wird voraussichtlich im vierten Quartal 2014 eingereicht.

QVA149

RAD001 (*Afinitor/Votubia*, Everolimus) ist ein oral zu verabreichender Hemmer des mTOR-Signalwegs. Phase-III-Studien laufen zur Behand-

RAD001

lung von fortgeschrittenem Brustkrebs, Lymphomen und neuroendokrinen Tumoren (NET) des Gastrointestinaltrakts/der Lunge. Die zurzeit laufende klinische Studie EXIST-3 (EXAMining everolimus In a Study of TSC) untersucht die Wirksamkeit und Sicherheit von Everolimus in Patienten mit Tuberöser Sklerose (TSC), die unter refraktären, partiell einsetzenden Anfällen (unkontrollierbare Anfälle, die in einem spezifischen Bereich des Gehirns lokalisiert sind) leiden. 2013 zeigten Ergebnisse der Phase-III-Studie EVOLVE, dass Everolimus das Gesamtüberleben im Vergleich zu mit Placebos behandelten Patienten mit lokal fortgeschrittenen oder metastasierenden hepatozellulären Karzinomen nicht verlängerte, nachdem die Krankheit trotz Behandlung mit Sorafenib fortgeschritten war oder der Patient Sorafenib nicht vertrug. Zu dieser Indikation sind keine weiteren Studien geplant.

RLX030 (Serelaxin) – das erste Präparat einer neuen Kategorie von Medikamenten – ist eine rekombinante Form des menschlichen Hormons Relaxin-2. Es wird vermutet, dass das Medikament über verschiedene Mechanismen auf das Herz, die Nieren und die Blutgefäße wirkt. Ergebnisse der Phase-III-Studie RELAX-AHF zeigten, dass RLX030 bei Patienten mit akuter Herzinsuffizienz die Symptome verbesserte und die Sterblichkeit reduzierte. Daten der Studie, die auf dem Kongress der American Heart Association im November 2012 präsentiert und gleichzeitig im Fachmagazin *The Lancet* veröffentlicht wurden, zeigen, dass RLX030 Dyspnoe (Kurzatmigkeit) – das häufigste Symptom von akuter Herzinsuffizienz – signifikant reduzieren konnte. Dies war auch das Hauptziel der Studie gemäss im Studienprotokoll zuvor festgelegter Kriterien. Zudem wurde RLX030 mit dem Rückgang der Verschlechterung von Herzinsuffizienzen und der allgemeinen Sterblichkeit (ein Sicherheitsendpunkt) und von Todesfällen mit kardiovaskulärer Ursache (ein weiterer zuvor bestimmter Wirksamkeitsendpunkt) nach Ablauf von sechs Monaten assoziiert. Aufgrund der Ergebnisse der RELAX-AHF-Studie haben wir für RLX030 im Dezember 2012 bei der EU und im Mai 2013 in den USA Zulassungsanträge eingereicht. Im Juni 2013 verlieh die FDA RLX030 zur Behandlung von akuter Herzinsuffizienz den Status als Breakthrough Therapy. Im September 2013 begann in einer zweiten Phase-III-Studie, RELAX-AHF-2, die Patientenrekrutierung. Das Ziel dieser Studie ist die Bestätigung der wichtigsten Ergebnisse der RELAX-AHF-Studie; RELAX-AHF-2 untersucht Sterblichkeit durch Herzversagen als primären Endpunkt. Im Januar 2014 gaben wir bekannt, dass wir beim CHMP einen revidierten Antrag mit neuen Datenanalysen für die bedingte Zulassung von RLX030 in AHF einreichen werden, dies nachdem der CHMP eine

RLX030

negative Meinung geäußert hatte. Wir rechnen im zweiten Quartal 2014 mit einer revidierten Antwort des CHMP.

SOM230 (Signifor LAR, Pasireotid) ist ein Somatostatinanalog, das in der Darreichungsform mit verzögerter Wirkstoffabgabe für Patienten mit Akromegalie entwickelt wird. Akromegalie ist eine chronische Hormonerkrankung, die als Folge einer übermässigen Produktion des Wachstumshormons auftritt. Im dritten Quartal 2013 zeigten die ersten interpretierbaren Ergebnisse der Phase-III-Studie PAOLA, dass bei einem deutlich höheren Anteil von Patienten mit nicht angemessen kontrollierter Akromegalie, die mit der Darreichungsform mit verzögerter Wirkstoffabgabe von SOM230 behandelt wurden, zwei Schlüsselhormone reduziert waren, die zur Beurteilung des Krankheitsverlaufs nach 24 Wochen dienen; dies im Vergleich zur fortgesetzten Behandlung mit Octreotid oder lanreotide-Autogel. Der primäre Endpunkt wurde somit erreicht. Wir rechnen 2014 mit einer Reaktion seitens der Aufsichtsbehörden auf Anträge mit den Ergebnissen dieser Studie und Ergebnissen einer bereits früher publizierten, zulassungsrelevanten Studie in Patienten mit Akromegalie ohne vorherige medizinische Behandlung. Zudem läuft eine Phase-III-Studie zu SOM230 bei Patienten mit Cushing-Syndrom.

SOM230

Tasigna (Nilotinib) ist ein Signalübermittlungshemmer für die Tyrosinkinase BCR-ABL. Novartis hat ein globales klinisches Versuchsprogramm initiiert, um das Potenzial für Patienten mit PH+ CML zur Aufrechterhaltung einer starken molekularen Ansprechrate nach Ende der Nilotinib-Verabreichung zu untersuchen. Dazu gehören vier von unserem Unternehmen gesponserte Studien und vier von Ärzten initiierte Studien (Investigator-Initiated Studies). Diese Forschung läuft an über 100 Versuchsstandorten in 40 Ländern. 2013 zeigten klinische Daten zu metastasierenden Melanomen mit c-KIT Mutationen keinen klinischen Nutzen im Vergleich zu Standardbehandlungen. In dieser Indikation sind keine weiteren Studien geplant.

Tasigna

TKI258 (Dovitinib) ist ein auf FGFR, VEGFR und PDGFR gerichteter Multi-Target-Kinase-Inhibitor. Eine Phase-III-Studie zu TKI258 bei renalen Nierenzellkarzinomen zeigte, dass der Wirkstoff seinen primären Endpunkt – ein besseres progressionsfreies Überleben im Vergleich zu Sorafenib bei Patienten mit metastasierenden renalen Nierenzellkarzinomen nach Misserfolg mit vorherigen Therapien – nicht erreichte. Die Entwicklung von TKI258 wird im Rahmen laufender klinischer Studien für solide Tumore weitergeführt.

TKI258

Xolair (Omalizumab) ist ein humanisierter monoklonaler Antikörper, der für die Behandlung von persistierendem allergischem Asthma zugelassen ist. Novartis und Genentech/Roche begannen die Entwicklung von Omalizumab in einer neuen Indikation, bei chronisch-spontanem Nesselfieber (CSU). CSU wird in den USA auch als chronisch-idiopathisches Nesselfieber (CIU) bezeichnet und ist eine hartnäckige, behindernde Form von Nesselsucht und chronischem Juckreiz mit beschränkten zugelassenen Behandlungsoptionen. Phase-III-Studien begannen 2011, und die Ergebnisse von drei zulassungsrelevanten Studien mit beinahe 1000 Patienten wurden 2013 vorgestellt. Die Zulassungsanträge für diese Indikation wurden in der EU, den USA und der Schweiz im dritten Quartal 2013 eingereicht. Im Januar 2014 äusserte der CHMP eine positive Meinung zum Gebrauch von *Xolair* als Zusatztherapie bei CSU bei Jugendlichen und Erwachsenen ab 12 Jahren, die auf H1-Antihistamine ungenügend ansprechen. Diese Meinung basierte auf den positiven Ergebnissen von drei zulassungsrelevanten Studien.

Xolair

Disclaimer

Diese Mitteilung enthält in die Zukunft gerichtete Aussagen, die bekannte und unbekannte Risiken, Unsicherheiten und andere Faktoren beinhalten, die zur Folge haben können, dass die tatsächlichen Ergebnisse wesentlich von den erwarteten Ergebnissen, Leistungen oder Errungenschaften abweichen, wie sie in den zukunftsbezogenen Aussagen enthalten oder impliziert sind. Einige der mit diesen Aussagen verbundenen Risiken sind in der englischsprachigen Version dieser Mitteilung und dem jüngsten Dokument 'Form 20-F' der Novartis AG, das bei der 'US Securities and Exchange Commission' hinterlegt wurde, zusammengefasst. Dem Leser wird empfohlen, diese Zusammenfassungen sorgfältig zu lesen.

Bei den Produktbezeichnungen in kursiver Schrift handelt es sich um eigene oder in Lizenz genommene Warenzeichen der Novartis Konzerngesellschaften.