



## Une nouvelle analyse suggère qu'Aubagio® (tériflunomide) ralentit l'atrophie cérébrale chez les personnes atteintes de sclérose en plaques récurrente-rémittente

*- Présentation de données IRM supplémentaires sur l'atrophie cérébrale tirées de l'étude TEMSO de phase III au congrès de l'ECTRIMS -*

**Paris, France - Le 7 octobre 2015** - [Sanofi](#) et sa filiale [Genzyme](#) annoncent aujourd'hui que les données obtenues par imagerie par résonance magnétique (IRM) dans le cadre de l'étude TEMSO de phase III démontrent qu'Aubagio® (tériflunomide) ralentit significativement la perte de volume cérébral (ou atrophie) comparativement au placebo sur une période de deux ans, chez les personnes atteintes de formes rémittentes de sclérose en plaques. Dans le cadre de cette analyse, les données IRM de l'étude TEMSO ont été analysées au moyen de SIENA (*structural image evaluation, using normalization, of atrophy* ou mesure du déplacement de la frontière cérébrale en analyse individuelle longitudinale), une méthodologie différente de celle employée au départ.

Les variations du volume cérébral par rapport au départ ont été évaluées chez les patients traités par Aubagio 14 mg ou 7 mg ou par placebo. Dans les études cliniques consacrées à Aubagio dans le traitement de la sclérose en plaques, y compris TEMSO, l'incidence des effets secondaires graves a été comparable dans les groupes traités par Aubagio et par placebo. Ces données seront présentées le 10 octobre 2015 à l'occasion du 31<sup>e</sup> congrès du Comité européen pour le traitement et la recherche sur la sclérose en plaques (ECTRIMS) qui se tiendra à Barcelone, en Espagne.

Données qui seront présentées au congrès de l'ECTRIMS :

- À 12 mois, la réduction médiane, en pourcentage, du volume cérébral par rapport au départ s'est établie à 0,39, 0,40 et 0,61, respectivement pour Aubagio 14 mg, 7 mg et le placebo. Cette variation a été inférieure dans les deux groupes traités par Aubagio, comparativement au placebo : 36,9 % dans le groupe 14 mg,  $p=0,0001$  et 34,4 % dans le groupe 7 mg,  $p=0,0011$ .
- La différence significative dans la réduction de l'atrophie cérébrale observée dans les groupes Aubagio s'est maintenue à 24 mois. La réduction médiane, en pourcentage, du volume cérébral par rapport au départ s'est établie à 0,90, 0,94 et 1,29, respectivement pour Aubagio 14 mg, 7 mg et le placebo. Cette variation a été inférieure pour les deux groupes traités par Aubagio comparativement au placebo : 30,6 % dans le groupe 14 mg,  $p=0,0001$  ; 27,6 % dans le groupe 7 mg,  $p=0,0019$ .

L'atrophie cérébrale est l'aboutissement des processus pathologiques destructeurs caractéristiques de la sclérose en plaques. Elle s'observe dès les premiers stades de la maladie et engendre des troubles cognitifs et neurologiques irréversibles.

*« Le contrôle ou la prévention de l'atrophie cérébrale constitue une cible importante du traitement de la sclérose en plaques », explique le Professeur et Docteur Ludwig Kappos, Directeur du Département de neurologie de l'Hôpital universitaire de Bâle en Suisse. « Ces données jettent un nouvel éclairage sur les effets potentiels du tériflunomide chez les patients atteints de formes rémittentes de sclérose en plaques. »*



« Les résultats, montrant une réduction de l'atrophie cérébrale sur deux ans, confortent le corpus croissant de données sur Aubagio », explique Bill Sibold, Responsable de l'activité Sclérose en plaques de Genzyme. « Nous poursuivons notre engagement dans l'approfondissement des connaissances d'Aubagio et de ses bénéfices potentiels chez les patients atteints de formes rémittentes de SEP. »

### **Aubagio® (térlflunomide) - Indication aux États-Unis**

Aubagio est indiqué dans le traitement des patients adultes atteints de formes rémittentes de sclérose en plaques.

### **Informations importantes sur la sécurité d'emploi d'Aubagio**

#### **MISE EN GARDE : HÉPATOTOXICITÉ ET RISQUE TÉRATOGENE**

Des lésions hépatiques sévères y compris des insuffisances hépatiques fatales ont été rapportées chez les patients traités par léflunomide, qui est indiqué dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde. Un risque comparable est à prévoir avec le térlflunomide dans la mesure où les doses recommandées de térlflunomide et de léflunomide aboutissent à des concentrations plasmatiques similaires de térlflunomide. AUBAGIO est contre-indiqué aux patients atteints d'insuffisance hépatique sévère et aux patients qui prennent du léflunomide. L'administration simultanée d'AUBAGIO avec d'autres médicaments potentiellement hépatotoxiques peut augmenter le risque de lésions hépatiques sévères. Le dosage des transaminases et de la bilirubinémie doit être effectué dans les 6 mois précédant l'instauration du traitement par AUBAGIO. Les concentrations d'ALAT doivent être contrôlées au moins tous les mois pendant 6 mois après l'instauration du traitement par AUBAGIO. En cas de suspicion de lésion hépatique pharmaco-induite, le traitement par AUBAGIO doit être arrêté et une procédure d'élimination accélérée par colestyramine ou charbon actif doit être mise en œuvre. Les patients atteints d'une maladie hépatique préexistante peuvent présenter un risque accru de développer une augmentation des enzymes hépatiques lors du traitement par AUBAGIO.

Compte tenu des données obtenues sur l'animal, AUBAGIO peut provoquer des anomalies congénitales graves lorsqu'il est administré pendant la grossesse. Toute grossesse doit être exclue avant de commencer un traitement par AUBAGIO. AUBAGIO est contre-indiqué aux femmes enceintes et aux femmes en âge de procréer qui n'utilisent pas un moyen fiable de contraception. Toute grossesse doit être évitée pendant le traitement par AUBAGIO ou avant la réalisation d'une procédure d'élimination accélérée consécutive au traitement.

#### **Mises en garde et précautions d'emploi**

Les patients atteints d'une maladie hépatique aiguë ou chronique préexistante ou ceux dont le taux d'ALAT sérique est supérieur à deux fois la limite supérieure à la normale (LSN) avant l'instauration du traitement ne devraient normalement pas être traités par AUBAGIO. Dans les essais cliniques, si deux analyses consécutives confirmaient une élévation du taux d'ALAT supérieure à trois fois la LSN, les patients devaient arrêter le traitement par AUBAGIO et subir une procédure d'élimination accélérée. Une surveillance supplémentaire est à envisager en cas d'administration d'AUBAGIO avec d'autres médicaments potentiellement hépatotoxiques. Il convient de surveiller les patients qui présentent des signes et symptômes cliniques évocateurs d'un dysfonctionnement hépatique tels que vomissements, douleur abdominale, fatigue, anorexie, nausées inexplicables, jaunisse et/ou urines foncées.

Avant l'instauration du traitement, l'utilisation d'un moyen efficace de contraception doit être confirmée et les patientes averties des risques pour le fœtus. Les patientes doivent être informées qu'elles doivent immédiatement avertir leur médecin en cas de retard de règles ou de tout autre signe évocateur d'un début de grossesse, afin de pratiquer un test de grossesse. Les patientes qui deviennent enceintes ou souhaitent concevoir doivent arrêter le traitement et entamer une procédure d'élimination accélérée afin de ramener plus rapidement la concentration en térlflunomide sous le seuil de 0,02 mg/l, qui devrait poser des risques minimes pour le fœtus. Les femmes qui deviennent



enceintes pendant le traitement par AUBAGIO doivent s'inscrire au registre des grossesses des patientes traitées par AUBAGIO au 1-800-745-4447, choix 2. Le tériflunomide est éliminé lentement du plasma — il faut compter 8 mois en moyenne pour atteindre une concentration plasmatique <0,02 mg/l. Cependant, chez certains patients, la clairance peut durer jusqu'à deux ans. Une procédure d'élimination accélérée peut être mise en place par l'administration de colestyramine ou de charbon actif, mais cela peut provoquer un retour de l'activité de la maladie chez les patientes qui répondaient à AUBAGIO.

Des diminutions du nombre de globules blancs et principalement des neutrophiles et des lymphocytes ainsi que des plaquettes ont été rapportées chez les patients traités par AUBAGIO. Il conviendra de disposer d'une numération formule sanguine complète dans les 6 mois précédant le début du traitement et d'instaurer un suivi en cas de signes et symptômes d'aplasie médullaire. AUBAGIO est déconseillé aux patients en état d'immunodéficience sévère, atteints d'insuffisance médullaire ou d'une infection active sévère non résolue. Des cas de tuberculose ont été observés dans les études cliniques consacrées à AUBAGIO. Avant le début du traitement, les patients doivent être dépistés afin d'exclure une tuberculose latente au moyen d'un test à la tuberculine. Les patients atteints d'infections aiguës ou chroniques actives ne doivent pas commencer le traitement par AUBAGIO avant la résolution des infections. L'administration de vaccins vivants est déconseillée. Le risque de tumeur maligne, et notamment de troubles lymphoprolifératifs ou d'infection, peut augmenter avec l'utilisation de certains médicaments à potentiel immunosuppresseur, incluant le tériflunomide.

Des cas de neuropathie périphérique (y compris de polyneuropathie et de mononeuropathie) ont été rapportés chez des patients traités par AUBAGIO. L'âge (>60 ans), la prise concomitante de médicaments neurotoxiques et le diabète peuvent augmenter ce risque. Si une neuropathie périphérique est suspectée, l'arrêt du traitement et l'initiation d'une procédure d'élimination accélérée doivent être envisagés.

Des cas de pneumopathie interstitielle et de rares cas de syndrome de Stevens-Johnson et de nécrolyse épidermique toxique ont été rapportés chez les patients traités par tériflunomide ; un risque comparable est à prévoir en cas de traitement par tériflunomide. Si une réaction cutanée sévère se produit sous AUBAGIO, le traitement doit être interrompu et une procédure d'élimination accélérée doit être mise en place.

Des élévations de la pression artérielle et des cas d'hypertension artérielle ont été observés sous AUBAGIO. La pression artérielle doit être mesurée à l'instauration du traitement et toute élévation en cours de traitement doit être prise en charge.

**Effets secondaires :** Les effets secondaires les plus fréquents ( $\geq 10$  % et  $\geq 2$  % de plus que placebo) d'AUBAGIO 7 mg et 14 mg et du placebo ont été, respectivement, les maux de tête (18 % et 16 % contre 15 %), l'élévation du taux d'ALAT (13 % et 15 % contre 9 %), la diarrhée (13 % et 14 % contre 8 %), l'alopécie (10 % et 13 % contre 5 %) et les nausées (8 % et 11 % contre 7 %).

**Interactions avec d'autres médicaments :** Les patients traités simultanément par tériflunomide et warfarine ou par des médicaments métabolisés par le CYP1A2, le CYP2C8, les substrats des transporteurs OAT3, les substrats du BCRP ou les polypeptides transporteurs d'anions organiques B1 et B3 (OATP1B1/B3) doivent faire l'objet d'un suivi.

**Populations spécifiques :** AUBAGIO est présent dans le sperme humain. Pour minimiser tout risque possible pour le fœtus, les hommes et leurs partenaires de sexe féminin doivent utiliser un moyen de contraception efficace. Les hommes qui souhaitent concevoir un enfant doivent arrêter le traitement et subir une procédure d'élimination accélérée afin de ramener les concentrations plasmatiques de tériflunomide sous le seuil de 0,02 mg/l. Les mères qui allaitent ne doivent pas prendre AUBAGIO.

Prière de cliquer [ici](#) pour la notice complète d'Aubagio, y compris les **MISES EN GARDE** spéciales et précautions d'emploi (Encadré noir).



### A propos d'Aubagio® (térfiflunomide)

Aubagio est approuvé dans plus de 50 pays et des demandes d'autorisation de mise sur le marché sont actuellement examinées par diverses autorités réglementaires dans le monde. Plus de 40 000 personnes ont été traitées par Aubagio à travers le monde.

Aubagio est un immunomodulateur doté de propriétés anti-inflammatoires. Bien que son mécanisme d'action précis ne soit pas pleinement élucidé, il peut entraîner une réduction du nombre de lymphocytes activés dans le système nerveux central (SNC). Avec plus de 5 000 patients recrutés dans 36 pays, le programme de développement clinique d'Aubagio figure parmi les plus vastes consacrés à la sclérose en plaques et son traitement.

### A propos de Genzyme, une entreprise du Groupe Sanofi

Genzyme a ouvert la voie dans le développement et la distribution de thérapies innovantes pour les patients atteints de maladies graves et invalidantes depuis plus de 30 ans. Pour atteindre ses objectifs, l'entreprise mène des recherches de dimension mondiale et s'appuie sur l'engagement et la compassion de ses collaborateurs. Ses produits et services se concentrent sur les maladies rares et la sclérose en plaques afin d'avoir un impact positif sur la vie des patients et de leurs familles. Cet objectif oriente et inspire chacune des actions de l'entreprise. Le portefeuille de produits innovants de Genzyme est commercialisé dans le monde entier et représente des avancées majeures et salvatrices en médecine. Genzyme fait partie du Groupe Sanofi et bénéficie à ce titre de la taille et des ressources de l'une des plus grandes entreprises pharmaceutiques du monde, avec laquelle elle partage le même engagement au service des patients et la volonté d'améliorer leur qualité de vie. Pour plus d'informations sur Genzyme : [www.genzyme.com](http://www.genzyme.com).

Genzyme® et Aubagio® sont des marques déposées de Genzyme Corporation, une entreprise du Groupe Sanofi. Tous droits réservés.

### A propos de Sanofi

Sanofi, un leader mondial de la santé, recherche, développe et commercialise des solutions thérapeutiques centrées sur les besoins des patients. Sanofi possède des atouts fondamentaux dans la prise en charge du diabète, les vaccins humains, les produits innovants, la santé grand public, les marchés émergents, la santé animale et Genzyme. Sanofi est coté à Paris (EURONEXT: [SAN](#)) et à New York (NYSE: [SNY](#)).

### Déclarations prospectives Sanofi

*Ce communiqué contient des déclarations prospectives. Ces déclarations ne constituent pas des faits historiques. Ces déclarations comprennent des projections et des estimations ainsi que les hypothèses sur lesquelles celles-ci reposent, des déclarations portant sur des projets, des objectifs, des intentions et des attentes concernant des résultats financiers, des événements, des opérations, des services futurs, le développement de produits et leur potentiel ou les performances futures. Ces déclarations prospectives peuvent souvent être identifiées par les mots « s'attendre à », « anticiper », « croire », « avoir l'intention de », « estimer » ou « planifier », ainsi que par d'autres termes similaires. Bien que la direction de Sanofi estime que ces déclarations prospectives sont raisonnables, les investisseurs sont alertés sur le fait que ces déclarations prospectives sont soumises à de nombreux risques et incertitudes, difficilement prévisibles et généralement en dehors du contrôle de Sanofi, qui peuvent impliquer que les résultats et événements effectifs réalisés diffèrent significativement de ceux qui sont exprimés, induits ou prévus dans les informations et déclarations prospectives. Ces risques et incertitudes comprennent notamment les incertitudes inhérentes à la recherche et développement, les futures données cliniques et analyses, y compris postérieures à la mise sur le marché, les décisions des autorités réglementaires, telles que la FDA ou l'EMA, d'approbation ou non, et à quelle date, de la demande de dépôt d'un médicament, d'un procédé ou d'un produit biologique pour l'un de ces produits candidats, ainsi que leurs décisions relatives à l'étiquetage et d'autres facteurs qui peuvent affecter la disponibilité ou le potentiel commercial de ces produits candidats, l'absence de garantie que les produits candidats s'ils sont approuvés seront un succès commercial, l'approbation future et le succès commercial d'alternatives thérapeutiques, la capacité du Groupe à saisir des opportunités de croissance externe, l'évolution des cours de change et des taux d'intérêt, l'impact de la politique de maîtrise des coûts opérationnels et leur évolution, le nombre moyens d'actions en circulation ainsi que ceux qui sont développés ou identifiés dans les documents publics déposés par Sanofi auprès de l'AMF et de la SEC, y compris ceux énumérés dans les rubriques « Facteurs de risque » et « Déclarations prospectives » du document de référence 2014 de Sanofi, qui a été déposé auprès de l'AMF ainsi que dans les rubriques « Risk Factors » et « Cautionary Statement Concerning Forward-Looking Statements » du rapport annuel 2014 sur Form 20-F de Sanofi, qui a été déposé auprès de la SEC. Sanofi ne prend aucun engagement de mettre à jour les informations et déclarations*



prospectives sous réserve de la réglementation applicable notamment les articles 223-1 et suivants du règlement général de l'Autorité des marchés financiers.

---

## Contacts :

### Relations Presse

Laurence Bollack  
Tél. : +33 (0)1 53 77 46 46  
[mr@sanofi.com](mailto:mr@sanofi.com)

### Relations Investisseurs

Sébastien Martel  
Tél. : +33 (0)1 53 77 45 45  
[ir@sanofi.com](mailto:ir@sanofi.com)

### Relations Presse Genzyme

Erin Pascal  
Tél. : +1 617 768 6864  
[erin.pascal@genzyme.com](mailto:erin.pascal@genzyme.com)