

*Tolebrutinib, per FDA è “Breakthrough Therapy”  
nella sclerosi multipla secondaria progressiva  
non recidivante*

- La designazione si basa sui risultati positivi dello studio HERCULES in adulti con sclerosi multipla secondaria progressiva non recidivante (nrSPMS)
- Tolebrutinib è il primo e unico inibitore di BTK a penetrazione cerebrale nella sclerosi multipla ad aver ottenuto questa designazione

**Parigi, 13 dicembre 2024.** La Food and Drug Administration (FDA) statunitense ha accordato la designazione di *Breakthrough Therapy* a tolebrutinib per il trattamento di adulti con sclerosi multipla secondaria progressiva non recidivante (nrSPMS). Questa decisione si basa sui risultati positivi dello studio di fase 3 [HERCULES](#). In questo studio tolebrutinib ha dimostrato di ritardare il tempo di insorgenza della progressione della disabilità confermata (CDP) a 6 mesi del 31% rispetto al placebo (HR 0,69; 95% CI 0,55-0,88; p=0,0026). Un'ulteriore analisi degli endpoint secondari ha dimostrato che il numero di pazienti arruolati nello studio e trattati con tolebrutinib (10%) ad aver registrato il miglioramento della disabilità confermato era quasi doppio rispetto a quello dei pazienti trattati con placebo (5%) (HR 1,88; 95% CI 1,10-3,21; p=0,021 nominale).

FDA accorda la designazione di *Breakthrough Therapy* per accelerare lo sviluppo e la revisione di farmaci negli Stati Uniti destinati a patologie gravi o pericolose per la vita. I trattamenti che si qualificano per questa designazione devono fornire prove cliniche preliminari che il farmaco possa dimostrare un miglioramento sostanziale su endpoint clinicamente significativi rispetto ai farmaci disponibili.

**Erik Wallström, MD, PhD**

Global Head of Neurology Development, Sanofi

*“La designazione di Breakthrough Therapy dimostra il potenziale di tolebrutinib nel ritardare la progressione della disabilità, un'esigenza critica non soddisfatta dalle persone affette da sclerosi multipla. Siamo felici di poter collaborare con la FDA nella revisione regolatoria di questo farmaco, primo nel suo genere, per la sclerosi multipla secondaria progressiva non recidivante, per la quale non esistono attualmente disponibili trattamenti autorizzati.”*

Un aumento degli enzimi epatici (>3xULN) è stato osservato nel 4,1% dei partecipanti che hanno ricevuto tolebrutinib rispetto all'1,6% osservato nel gruppo dei pazienti trattati con placebo. Una piccola percentuale (0,5%) di pazienti nel gruppo trattato con tolebrutinib ha registrato aumenti di picco delle ALT >20xULN, tutti verificatisi nei primi 90 giorni di trattamento. Tutti i casi di innalzamento degli enzimi epatici, tranne uno, si sono risolti senza ulteriori interventi medici. L'implementazione di un monitoraggio più frequente ha contribuito a ridurre le gravi sequele epatiche.

I dossier per la richiesta di autorizzazione all'immissione in commercio di tolebrutinib sono attualmente in fase di finalizzazione per gli Stati Uniti e per l'UE. Sanofi confida su un riscontro positivo da parte degli enti regolatori per questo farmaco. Lo studio di fase 3 PERSEUS nella sclerosi multipla primariamente progressiva è attualmente in corso e i risultati dello studio sono previsti per la seconda metà del 2025.

Tolebrutinib è attualmente in fase di studio clinico e la sua sicurezza ed efficacia non sono state valutate da alcuna autorità regolatoria. Info: [www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov).

## *Sclerosi multipla*

La sclerosi multipla è una malattia neurodegenerativa cronica, immuno-mediata, che può portare all'accumulo di disabilità irreversibile nel tempo. La disabilità fisica e cognitiva si traduce in un graduale deterioramento dello stato di salute, con un impatto sulle cure e sulla qualità di vita dei pazienti. Rallentare l'accumulo di disabilità rimane un'esigenza medica significativa non soddisfatta nella SM. Ad oggi, il bersaglio principale dei farmaci attuali è rappresentato dalle cellule B e T periferiche, mentre l'immunità innata, che si ritiene sia alla base dell'accumulo di disabilità, rimane in gran parte non trattata grazie ai farmaci attualmente disponibili.

I farmaci attualmente approvati o in fase avanzata di sperimentazione per la sclerosi multipla mirano principalmente al sistema immunitario adattativo e/o non agiscono direttamente sul sistema nervoso centrale.

Si parla di sclerosi multipla secondaria progressiva non recidivante per pazienti affetti da sclerosi multipla che hanno smesso di avere ricadute, ma che continuano ad accumulare disabilità che si manifesta con sintomi quali affaticamento, deterioramento cognitivo, disturbi dell'equilibrio e del passo, perdita della funzione intestinale e/o vescicale, disfunzioni sessuali, tra gli altri.

## *Tolebrutinib*

Tolebrutinib è un inibitore sperimentale della tirosin-chinasi di Bruton (BTK), orale e bioattivo, che raggiunge concentrazioni nel liquido cerebrospinale tali da modulare i linfociti B e la microglia associata alla malattia. Tolebrutinib è in fase 3 di sperimentazione clinica per il trattamento di varie forme di sclerosi multipla e la sua sicurezza ed efficacia non sono state ancora autorizzate da alcuna autorità regolatoria nel mondo.

## *Lo studio HERCULES*

HERCULES (studio NCT04411641) è uno studio clinico di fase 3 randomizzato in doppio cieco che ha valutato l'efficacia e la sicurezza di tolebrutinib in pazienti affetti da sclerosi multipla secondaria progressiva non recidivante. La patologia è stata definita al basale come avente una diagnosi con una scala di stato di disabilità estesa (EDSS) compresa tra 3,0 e 6,5, nessuna ricaduta clinica nei 24 mesi precedenti e prove documentate di accumulo di disabilità nei 12 mesi precedenti. I partecipanti sono stati randomizzati (2:1) a ricevere una dose orale giornaliera di tolebrutinib o un placebo corrispondente per un massimo di circa 48 mesi.

L'endpoint primario era la progressione confermata della disabilità (CDP) a 6 mesi, definita come l'aumento di  $\geq 1,0$  punti rispetto al punteggio EDSS basale quando il punteggio basale era  $\leq 5,0$ , o l'aumento di  $\geq 0,5$  punti quando il punteggio EDSS basale era  $> 5,0$ . Gli endpoint secondari includevano il tempo di insorgenza della CDP a 3 mesi, come valutato dal punteggio EDSS, il numero totale di lesioni iperintense T2 nuove o in espansione rilevate dalla risonanza magnetica, il tempo di insorgenza del miglioramento confermato della disabilità, la variazione a 3 mesi del test del piolo a 9 buchi e del test T25-FW, nonché la sicurezza e la tollerabilità di tolebrutinib.

## *Sanofi*

Siamo un'azienda della salute, innovativa e globale. È la nostra ragion d'essere a guidarci in ciò che facciamo: sfidare i confini della scienza per migliorare la vita delle persone. In circa 100 Paesi al mondo, siamo impegnati per trasformare la pratica della medicina, l'impossibile in possibile. Lavoriamo per portare opzioni di trattamento potenzialmente in grado di imprimere un cambiamento nella vita dei pazienti e fornire vaccini che proteggano e salvino la vita a milioni di persone in tutto il mondo, mettendo la sostenibilità e la responsabilità sociale al centro delle nostre ambizioni.

**Contatti:** Elena Santini | +00 39 335 6084016 | [elena.santini@sanofi.com](mailto:elena.santini@sanofi.com)