

Le tolebrutinib obtient la désignation de « Médicament innovant » de la FDA pour le traitement de la sclérose en plaques secondairement progressive sans poussées

- Désignation motivée par les résultats positifs de l'étude HERCULES chez l'adulte porteur d'une sclérose en plaques secondairement progressive (SEP-SP) sans poussées.
- Le tolebrutinib est le premier et le seul inhibiteur de la BTK à pénétration cérébrale pour le traitement de la SEP auquel la FDA a décerné le statut de « Médicament innovant ».

Paris, le 13 décembre 2024. La Food and Drug Administration (FDA) des États-Unis a accordé la désignation de « Médicament innovant » (*Breakthrough Therapy*) au tolebrutinib pour le traitement de la sclérose en plaques secondairement progressive (SEP-SP) sans poussées de l'adulte. Cette désignation est motivée par les résultats positifs de l'étude de phase III [HERCULES](#) ayant démontré que le tolebrutinib allonge de 31 % le délai avant progression confirmée du handicap, comparativement au placebo (HR 0,69 ; IC à 95 % : 0,55-0,88 ; $p=0,0026$). Une analyse plus approfondie des données relatives aux critères d'évaluation secondaires a par ailleurs montré que près de deux fois plus de participants (10 %) traités par le tolebrutinib ont présenté une amélioration confirmée du handicap, comparativement à ceux traités par placebo (5 %) (HR 1,88 ; IC à 95 % : 1,10 à 3,21 ; valeur nominale de $p = 0,021$).

Aux États-Unis, la désignation « Médicament innovant » a pour but d'accélérer le développement et l'examen des médicaments destinés au traitement de maladies graves ou dangereuses pour la vie. Les médicaments réunissant les critères applicables à cette désignation doivent avoir donné des preuves cliniques préliminaires de leur capacité à améliorer sensiblement un certain nombre de critères cliniques importants, comparativement aux autres médicaments disponibles.

Dr Erik Wallström, Ph.D.

Responsable Monde, Développement, Neurologie, Sanofi

« La désignation de "Médicament innovant" montre que le tolebrutinib a le potentiel de retarder la progression du handicap et, partant, de répondre à un besoin médical essentiel pour les personnes atteintes de sclérose en plaques. Nous sommes impatients de collaborer avec la FDA dans le cadre de l'examen réglementaire applicable à ce premier médicament de sa catégorie pour le traitement de la sclérose en plaques secondairement progressive sans poussées, sachant qu'il n'existe encore aucun médicament approuvé dans cette indication. »

Des élévations des transaminases hépatiques supérieures à 3 fois la limite supérieure de la normale ($>3 \times \text{LSN}$) ont été observées chez 4,1 % des participants traités par tolebrutinib, contre 1,6 % dans le groupe placebo. Dans le groupe tolebrutinib, une faible proportion de participants (0,5 %) ont présenté une élévation de leur taux d'ALAT supérieure à 20 fois la limite supérieure de la normale ($>20 \times \text{LSN}$), dans les 90 premiers jours du traitement dans tous les cas. Tous les cas d'élévation des transaminases hépatiques, sauf un, se sont résolus sans intervention médicale. La mise en place d'un contrôle plus fréquent a permis d'atténuer le risque de séquelles hépatiques graves.

Des soumissions réglementaires sont en voie de finalisation aux États-Unis et en cours dans l'Union européenne. Comme pour tout autre médicament, Sanofi prévoit de confirmer l'acceptation des soumissions réglementaires relatives au tolebrutinib. L'étude de phase III PERSEUS dans la SEP primaire progressive se poursuit et ses résultats sont attendus au deuxième semestre de 2025.

Le tolebrutinib est actuellement en développement clinique et aucun organisme de réglementation n'a encore évalué ses profils de sécurité et d'efficacité.

À propos de la sclérose en plaques

La sclérose en plaques est une maladie neurodégénérative chronique, d'origine auto-immune, qui entraîne l'accumulation de handicaps irréversibles au fil du temps. Les handicaps physiques et cognitifs provoquent une détérioration graduelle de l'état de santé et de la qualité de vie qui se répercute sur la prise en charge des patients et leur espérance de vie. L'accumulation du handicap représente un besoin thérapeutique non pourvu important pour les personnes atteintes de SEP. Jusqu'à présent, l'objectif principal des traitements actuels est d'agir sur les lymphocytes B et T périphériques, au détriment de l'immunité innée, réputée contribuer à l'accumulation du handicap. Les traitements actuels contre la SEP, qu'ils soient approuvés ou à un stade de développement avancé, ciblent principalement le système immunitaire adaptatif et/ou n'agissent pas directement au niveau du système nerveux central en vue d'obtenir un bénéfice clinique.

La SEP-SP sans poussées concerne les personnes chez qui les poussées confirmées ont totalement disparu pour faire place à une progression graduelle du handicap se traduisant par différents symptômes comme de la fatigue, des troubles cognitifs, des troubles de la marche ou de l'équilibre, des troubles intestinaux et/ou urinaires et un dysfonctionnement sexuel.

À propos du tolebrutinib

Le tolebrutinib est un inhibiteur bioactif de la tyrosine kinase de Bruton (BTK) expérimental, à pénétration cérébrale, qui atteint des concentrations suffisantes dans le liquide céphalo-rachidien pour cibler les lymphocytes B et les cellules de la microglie, de manière à moduler la neuro-inflammation. Il fait actuellement l'objet d'essais cliniques de phase III pour le traitement de différentes formes de sclérose en plaques et aucun organisme de réglementation n'a encore évalué ses profils de tolérance et d'efficacité. Pour plus d'informations sur les essais cliniques consacrés au tolebrutinib, prière de consulter le site www.clinicaltrials.gov.

À propos de l'étude HERCULES

HERCULES (identifiant de l'étude clinique : NCT04411641) était une étude clinique de phase III, randomisée, en double aveugle, ayant évalué l'efficacité et la sécurité du tolebrutinib chez des participants atteints de SEP secondairement progressive sans poussées, comparativement à un placebo. La SEP-SP sans poussées était définie sur la base des critères d'inclusion dans l'étude, soit un diagnostic de SEP-SP avec un score EDSS compris entre 3.0 et 6.5, l'absence de poussées cliniques au cours de 24 mois antérieurs et des preuves d'accumulation du handicap au cours des 12 mois précédents. Les participants ont été randomisés (2:1) pour recevoir soit une dose journalière de tolebrutinib par voie orale, soit un placebo pendant une durée pouvant atteindre environ 48 mois.

Le critère d'évaluation primaire était la progression confirmée du handicap, sur six mois, définie par une augmentation supérieure ou égale à 1,0 point du score EDSS, si celui-ci était inférieur ou égal à 5,0 à l'inclusion ou une augmentation supérieure ou égale à 0,5 point du score EDSS si celui-ci était supérieur à 5,0 à l'inclusion. Les critères d'évaluation secondaires incluaient, le délai, sur trois mois, avant progression confirmée du handicap, évaluée par le score EDSS, le nombre total de nouvelles lésions hyperintenses en séquence T2 ou de lésions ayant augmenté de volume, visibles à l'IRM, le délai avant une amélioration confirmée du handicap, la variation, sur trois mois, du score au test des neuf trous (9-Hole Peg test, 9-HPT) et au test T25-FW (vitesse de marche en mesurant le temps, en secondes, qu'il faut à un patient pour parcourir 7,62 m), de même que le profil de sécurité et de tolérance du tolebrutinib.

À propos de Sanofi

Nous sommes une entreprise mondiale de santé, innovante et animée par une vocation : poursuivre les miracles de la science pour améliorer la vie des gens. À travers le monde, nos

équipes s'emploient à transformer la pratique de la médecine pour rendre possible l'impossible. Nous apportons des solutions thérapeutiques qui peuvent changer la vie des patients et des vaccins qui protègent des millions de personnes dans le monde, guidés par l'ambition d'un développement durable et notre responsabilité sociétale. Sanofi est cotée sur Euronext : SAN et NASDAQ : SNY.

Relations médias

Sandrine Guendoul | + 33 6 25 09 14 25 | sandrine.guendoul@sanofi.com

Evan Berland | + 1 215 432 0234 | evan.berland@sanofi.com

Victor Rouault | +3333 6 70 93 71 40 | victor.rouault@sanofi.com

Timothy Gilbert | + 1 516 521 2929 | timothy.gilbert@sanofi.com

Relations investisseurs

Thomas Kudsk Larsen | + 44 7545 513 693 | thomas.larsen@sanofi.com

Alizé Kaisserian | + 33 6 47 04 12 11 | alize.kaisserian@sanofi.com

Felix Lauscher | + 1 908 612 7239 | felix.lauscher@sanofi.com

Keita Browne | + 1 781 249 1766 | keita.browne@sanofi.com

Nathalie Pham | + 33 7 85 93 30 17 | nathalie.pham@sanofi.com

Tarik Elgoutni | + 1 617 710 3587 | tarik.elgoutni@sanofi.com

Thibaud Châtelet | + 33 6 80 80 89 90 | thibaud.chatelet@sanofi.com

Déclarations prospectives

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, le fait que les produits candidats s'ils sont approuvés pourraient ne pas rencontrer un succès commercial, l'approbation future et le succès commercial d'alternatives thérapeutiques, la capacité de Sanofi à saisir des opportunités de croissance externe et à finaliser les transactions y relatives, l'évolution des cours de change et des taux d'intérêt, l'instabilité des conditions économiques et de marché, des initiatives de maîtrise des coûts et leur évolution, l'impact que les pandémies ou toute autre crise globale pourraient avoir sur Sanofi, ses clients, fournisseurs et partenaires et leur situation financière, ainsi que sur ses employés et sur l'économie mondiale. Ces risques et incertitudes incluent aussi 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 d'enregistrement universel 2023 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 2023 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.

Toutes les marques mentionnées dans le présent communiqué de presse sont la propriété du groupe Sanofi.