

## Nota de prensa

# Los datos de fase III publicados en NEJM demuestran beneficio en la ralentización de la progresión de la discapacidad en la esclerosis múltiple

- Los resultados del estudio de fase III HERCULES mostraron un retraso en la progresión de la discapacidad en personas que viven con esclerosis múltiple secundaria progresiva no recidivante (EMSPnR)
- Tolebrutinib tiene el potencial de ser el primer tratamiento que modula los mecanismos inmunológicos responsables de la inflamación crónica tras la barrera hematoencefálica, impulsor clave de la acumulación de discapacidad en la EM
- Tolebrutinib se encuentra en evaluación prioritaria en EE. UU., con una fecha de decisión prevista para el 28 de septiembre de 2025; el expediente también está en revisión por parte de las autoridades regulatorias europeas, con una resolución esperada en el primer trimestre de 2026

**Barcelona, 14 de abril de 2025.** El *New England Journal of Medicine* (NEJM) [ha publicado](#) los resultados positivos del estudio de fase III HERCULES, que demuestran que tolebrutinib retrasó la progresión de la discapacidad en personas con esclerosis múltiple secundaria progresiva no recidivante (EMSPnR), una forma de la enfermedad para la que actualmente no existen tratamientos aprobados. Estos datos respaldan el mecanismo diferenciado de tolebrutinib, un tratamiento oral que atraviesa la BHE, diseñado para actuar sobre la progresión de la discapacidad independientemente de la actividad de las recaídas. Los resultados fueron presentados por primera vez en el congreso [ECTRIMS](#) el 20 de septiembre de 2024 en Copenhague (Dinamarca) y hoy se han presentado nuevos análisis en la sesión plenaria de ensayos clínicos de la Reunión Anual de la *American Academy of Neurology* (AAN) en San Diego, EE.UU.

### **Dr. Robert Fox**

Vicepresidente de Investigación del Instituto Neurotológico de la Clínica Cleveland, Cleveland, EE. UU., y presidente del comité directivo global de HERCULES

*“Tolebrutinib representa una nueva clase de tratamiento para la esclerosis múltiple. En este amplio estudio de fase III, se demostró que ralentizaba la progresión de la discapacidad en una forma de EM para la que no existen tratamientos aprobados: la secundaria progresiva no recidivante. Estos resultados marcan un nuevo capítulo en la esclerosis múltiple, al ofrecer una posible opción terapéutica para las formas progresivas no recidivantes”.*

El Dr. Fox es asesor remunerado de Sanofi para el estudio HERCULES.

### **Dr. Erik Wallström, MD, PhD**

Responsable global de desarrollo en Neurología, Sanofi

*“Al dirigirse a los mecanismos de progresión de la discapacidad detrás de la barrera hematoencefálica, tolebrutinib tiene el potencial de ser una opción terapéutica que transforme la práctica clínica. Los datos publicados en el NEJM refuerzan nuestro compromiso con la comunidad de pacientes con esclerosis múltiple, al contribuir a desafiar la discapacidad en todas las fases de la enfermedad”.*

Los datos del estudio HERCULES mostraron que tolebrutinib retrasó el tiempo hasta la aparición de la progresión confirmada de la discapacidad (PCD) a los 6 meses en un 31 % en comparación con placebo (CRI: 0,69; IC 95 %: 0,55-0,88; p = 0,003). Asimismo, los resultados de los estudios de fase III GEMINI 1 y 2, en personas con esclerosis múltiple recidivante (EMR) también se han publicado en el *NEJM* y se han presentado hoy en la misma sesión plenaria.

Los resultados de GEMINI 1 y 2 no alcanzaron el objetivo primario de demostrar superioridad en la reducción de la tasa anualizada de recaídas (TAR) frente a teriflunomida. La TAR durante el periodo del estudio fue de 0,13 en el grupo de tolebrutinib y de 0,12 en el grupo de teriflunomida en GEMINI 1 (razón de tasas ajustada: 1,06; IC del 95 %: 0,81-1,39;  $p = 0,67$ ) y de 0,11 en ambos grupos en GEMINI 2 (razón de tasas ajustada: 1,00; IC del 95 %: 0,75-1,32;  $p = 0,98$ ). Sin embargo, en un análisis agrupado de un criterio de valoración secundario clave, no controlado por multiplicidad, mostró que tolebrutinib retrasó el tiempo hasta la aparición del empeoramiento confirmado de la discapacidad a los 6 meses en un 29 % frente a teriflunomida (CRI 0,71; IC del 95 % 0,53 a 0,95).

Tolebrutinib fue generalmente bien tolerado en todos los grupos. En HERCULES, se observaron elevaciones de las enzimas hepáticas ( $>3 \times$  LSN) en el 4,0 % de los participantes que recibieron tolebrutinib frente al 1,6 % en el grupo de placebo. Una pequeña proporción (0,5 %) de los participantes del grupo de tolebrutinib experimentó aumentos de ALT  $>20 \times$  LSN, todas dentro de los primeros 90 días. Todos los casos, salvo uno, se resolvieron sin intervención médica adicional. Antes de implementarse una monitorización más frecuente de las enzimas hepáticas, un participante del grupo tolebrutinib recibió un trasplante hepático y falleció por complicaciones postoperatorias. Esta monitorización reforzada ha ayudado a mitigar los riesgos hepáticos. Las demás muertes se produjeron por igual en ambos grupos (0,3 %) y no se consideraron relacionadas con el tratamiento..

En un análisis de seguridad agrupado de GEMINI 1 y 2, los acontecimientos adversos observados fueron similares entre tolebrutinib y teriflunomida. Se observaron elevaciones de enzimas hepáticas ( $>3 \times$  LSN) en el 5,6 % de los participantes con tolebrutinib frente al 6,3 % con teriflunomida. Una pequeña proporción (0,5 %) de participantes del grupo de tolebrutinib experimentó aumentos máximos de ALT  $>20 \times$  LSN, todos ellos producidos en los primeros 90 días de tratamiento. Los fallecimientos se distribuyeron de forma equilibrada (0,2 % y 0,1 %, respectivamente) y se evaluaron como no relacionadas con el tratamiento.

La seguridad y eficacia de tolebrutinib no ha sido evaluada por ninguna autoridad reguladora. Actualmente, el tratamiento está siendo revisado por la FDA en EE. UU. con evaluación prioritaria para la indicación en EMSPnR, con una fecha de decisión prevista para el 28 de septiembre de 2025. El expediente también está siendo evaluado por la Agencia Europea del Medicamento (EMA).

---

### *Acerca de la esclerosis múltiple*

La esclerosis múltiple es una enfermedad crónica e inmunomediada del sistema nervioso central que puede provocar una acumulación progresiva de discapacidad física y cognitiva. Esta progresión deteriora la calidad de vida de los pacientes y representa una de las principales necesidades médicas no cubiertas en la EM. Hasta la fecha, los tratamientos disponibles se centran principalmente en las células B y T periféricas, mientras que la inmunidad innata en el sistema nervioso central (SNC), asociada a la progresión de la discapacidad, permanece en gran parte sin abordar.

La EM secundaria progresiva no recidivante (EMSPnR) se refiere a personas con EM que han dejado de presentar recaídas clínicas, pero siguen acumulando discapacidad, con síntomas como fatiga, deterioro cognitivo, problemas de equilibrio y marcha, pérdida de la función vesical o intestinal y disfunción sexual, entre otros.

### *Acerca de tolebrutinib*

Tolebrutinib es un inhibidor oral, bioactivo y con penetración cerebral de la tirosina cinasa de Bruton (BTK) en fase de investigación, diseñado para dirigirse a la neuroinflamación latente, uno de los principales impulsores de la progresión de la discapacidad en la EM. A diferencia de otros tratamientos que actúan principalmente en la periferia, tolebrutinib atraviesa la barrera

hematoencefálica para alcanzar niveles terapéuticos en el líquido cefalorraquídeo, permitiendo modular tanto las células B como la microglía asociada a la enfermedad en el SNC. Su mecanismo de acción busca frenar la neurodegeneración y la acumulación de discapacidad en la EM progresiva.

La FDA otorgó anteriormente la designación de tratamiento innovador a tolebrutinib en base a los resultados positivos del estudio HERCULES. Actualmente, también está siendo evaluado en fase III para el tratamiento de la esclerosis múltiple primaria progresiva. Su seguridad y eficacia no han sido aprobadas por ninguna autoridad sanitaria en el mundo. Para obtener más información sobre los estudios clínicos con tolebrutinib, visite [www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov).

Tolebrutinib representa el compromiso de Sanofi de desarrollar tratamientos innovadores que aborden las causas subyacentes de las enfermedades neurológicas y que puedan transformar el panorama del tratamiento. En la intersección de la neurología y la inmunociencia, Sanofi se centra en mejorar las vidas de las personas que viven con enfermedades neuroinflamatorias y neurodegenerativas graves, como EM, polineuropatía desmielinizante inflamatoria crónica, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, degeneración macular relacionada con la edad y otras enfermedades neurológicas. Actualmente, la cartera de neurología cuenta con varios proyectos en estudios en fase III en 7 indicaciones.

#### *Acerca de HERCULES*

HERCULES (identificador del estudio clínico: NCT04411641) fue un estudio en fase III, aleatorizado y doble ciego para evaluar la eficacia y la seguridad de tolebrutinib en pacientes con SPMSnr. Al inicio, la EMSPnr se definió como tener un diagnóstico de EMSP con una escala ampliada del estado de discapacidad (EDSS) entre 3,0 y 6,5, sin recidivas clínicas durante los 24 meses anteriores y evidencia documentada de acumulación de discapacidad en los 12 meses anteriores. Los participantes fueron aleatorizados (2:1) para recibir una dosis diaria oral de tolebrutinib o placebo equivalente durante un máximo de aproximadamente 48 meses.

El criterio de valoración principal fue la PCD a los 6 meses, definida como el aumento de  $\geq 1,0$  punto con respecto a la puntuación inicial de la EDSS cuando la puntuación inicial es  $\leq 5,0$ , o el aumento de  $\geq 0,5$  puntos cuando la puntuación inicial de la EDSS era  $> 5,0$ . Los criterios de valoración secundarios incluyeron el tiempo hasta el inicio de la PCD a los 3 meses, evaluado mediante la puntuación de la EDSS, el número total de lesiones hiperintensas en T2 nuevas o en crecimiento detectadas mediante RM, el tiempo hasta el inicio de la mejora confirmada de la discapacidad, el cambio a los 3 meses en la prueba de clavijas de 9 agujeros y la prueba T25-FW, así como la seguridad y tolerabilidad de tolebrutinib.

#### *Acerca de GEMINI 1 y 2*

GEMINI 1 (identificador del estudio clínico: NCT04410978) y GEMINI 2 (identificador del estudio clínico: NCT04410991) fueron estudios de fase III aleatorizados doble ciego que evaluaron la eficacia y la seguridad de tolebrutinib en comparación con teriflunomida en pacientes con EMR. Los participantes fueron aleatorizados en ambos estudios (1:1) para recibir tolebrutinib y placebo diariamente o 14 mg de teriflunomida y placebo.

El criterio de valoración principal de ambos estudios fue la tasa anualizada de recaídas durante un máximo de aproximadamente 36 meses, definida como el número de recaídas confirmadas y adjudicadas definidas en el protocolo. Los criterios de valoración secundarios incluyeron el tiempo hasta el inicio de la ECD, confirmado durante al menos 6 meses, se define como un aumento  $\geq 1,5$  puntos con respecto a la puntuación inicial de la EDSS cuando la puntuación inicial es 0, un aumento de  $\geq 1,0$  punto con respecto a la puntuación inicial de la EDSS cuando la puntuación inicial es de 0,5 a  $\leq 5,5$  o un aumento de  $\geq 0,5$  puntos con respecto a la puntuación inicial de la EDSS cuando la puntuación inicial fue  $> 5,5$ , además del número total de lesiones hiperintensas en T2 nuevas y/o en crecimiento detectadas mediante RM desde el inicio hasta el final del estudio, el número total de lesiones hiperintensas en T1 realizadas con Gd detectadas mediante RM desde el inicio hasta el final del estudio y la seguridad y tolerabilidad de tolebrutinib.

### *Acerca de Sanofi*

Somos una compañía biofarmacéutica global, impulsada por un propósito: perseguimos el poder de la ciencia para mejorar la vida de las personas. Nuestro equipo, presente en más de 100 países, trabaja para transformar la práctica de la medicina, convirtiendo lo imposible en posible. Proporcionamos tratamientos innovadores y vacunas que salvan vidas a millones de personas en todo el mundo, situando la sostenibilidad y la responsabilidad social en el centro de nuestra ambición.

Sanofi cotiza en Euronext: SAN y Nasdaq: SNY

### *Contactos de prensa*

**Andrea Macarie** | 651 121 030 | [Andrea.Macarie@sanofi.com](mailto:Andrea.Macarie@sanofi.com)

**Ferran Vergés** | 605 257 557 | [Ferran.Verges@sanofi.com](mailto:Ferran.Verges@sanofi.com)

---

#### **Declaraciones prospectivas de Sanofi**

Este comunicado de prensa contiene declaraciones prospectivas según se define en la Ley de Reforma de Litigios sobre Valores Privados de 1995, con sus enmiendas. Las declaraciones prospectivas son declaraciones que no son hechos históricos. Estas declaraciones incluyen proyecciones y estimaciones y sus suposiciones subyacentes, declaraciones relativas a planes, objetivos, intenciones y expectativas con respecto a futuros resultados financieros, eventos, actividades, servicios, desarrollo y potencial de productos, y declaraciones relativas al rendimiento futuro. Las declaraciones prospectivas generalmente se identifican por las palabras "espera", "anticipa", "cree", "pretende", "estima", "planifica" y expresiones similares. Aunque la dirección de Sanofi cree que las expectativas reflejadas en dichas declaraciones prospectivas son razonables, se advierte a los inversores de que la información y las declaraciones prospectivas están sujetas a diversos riesgos e incertidumbres, muchos de los cuales son difíciles de predecir y, por lo general, están fuera del control de Sanofi, lo que podría hacer que los resultados y desarrollos reales difieran materialmente de los expresados, implícitos o proyectados por la información y las declaraciones prospectivas. Estos riesgos e incertidumbres incluyen, entre otras cosas, las incertidumbres inherentes a la investigación y el desarrollo, futuros datos clínicos y análisis, incluido el marketing posterior, las decisiones de las autoridades reguladoras, como la FDA o la EMA, con respecto a si se debe aprobar un fármaco y cuándo, dispositivo o aplicación biológica que pueda presentarse para cualquiera de dichos candidatos a productos, así como sus decisiones sobre el etiquetado y otros asuntos que podrían afectar a la disponibilidad o potencial comercial de dichos candidatos a productos, el hecho de que los candidatos a productos, si se aprueban, pueden no tener éxito comercial, la aprobación futura y el éxito comercial de las alternativas terapéuticas, la capacidad de Sanofi para beneficiarse de oportunidades de crecimiento externas, para completar transacciones relacionadas y/u obtener autorizaciones reglamentarias, riesgos asociados con la propiedad intelectual y cualquier litigio pendiente o futuro relacionado y el resultado final de dicho litigio, tendencias en tipos de cambio y tipos de interés predominantes, condiciones económicas y de mercado volátiles, iniciativas de contención de costes y los cambios posteriores a las mismas, y el impacto que las crisis globales pueden tener en nosotros, a nuestros clientes, proveedores, proveedores, y otros socios comerciales, y la situación financiera de cualquiera de ellos, así como en nuestros empleados y en la economía global en su conjunto. Los riesgos e incertidumbres también incluyen las incertidumbres analizadas o identificadas en las presentaciones públicas ante la SEC y la AMF realizadas por Sanofi, incluidas las enumeradas en "Factores de riesgo" y "Declaración de precaución sobre declaraciones prospectivas" en el informe anual de Sanofi sobre el Formulario 20-F para el año finalizado el 31 de diciembre de 2024. Aparte de lo exigido por la legislación aplicable, Sanofi no asume ninguna obligación de actualizar o revisar ninguna información o declaración prospectiva.

Todas las marcas comerciales mencionadas en este comunicado de prensa son propiedad del grupo Sanofi.