

Publication dans le NEJM de données de phase III illustrant le bénéfice du tolebrutinib sur la progression du handicap dans la sclérose en plaques

- Les résultats de l'étude de phase III HERCULES montrent que le tolebrutinib retarde la progression du handicap chez les personnes présentant une sclérose en plaques secondairement progressive sans poussées.
- Le tolebrutinib a le potentiel d'être le premier médicament pouvant moduler les déclencheurs immunologiques de l'inflammation chronique derrière la barrière hémato-encéphalique, qui sont les principales causes de l'accumulation du handicap dans la SEP.
- Le tolebrutinib fait l'objet d'un examen prioritaire aux États-Unis et la décision de la FDA est attendue le 28 septembre 2025 ; une soumission réglementaire est actuellement examinée dans l'Union européenne et une décision est attendue au premier trimestre de 2026.

Paris, le 8 avril 2025. *The New England Journal of Medicine* (NEJM) a [publié](#) les résultats positifs de l'étude de phase III HERCULES ayant démontré que le tolebrutinib retarde la progression du handicap chez les personnes présentant une sclérose en plaques secondairement progressive sans poussées, contre laquelle il n'existe actuellement aucune option thérapeutique approuvée. Ces résultats apportent une validation supplémentaire du mécanisme différencié du tolebrutinib par voie orale et à pénétration cérébrale, qui permet de cibler la progression du handicap, indépendamment de l'activité des rechutes. Ils ont été présentés la première fois au Congrès de l'[ECTRIMS](#) le 20 septembre 2024 à Copenhague (Danemark) ; d'autres analyses ont également été présentées aujourd'hui dans le cadre de la séance plénière consacrée aux essais cliniques du Congrès 2025 de l'*American Academy of Neurology* (AAN), à San Diego (Californie).

Dr Robert Fox

Vice-Président, Recherche, Institut de neurologie de la Cleveland Clinic, Cleveland, Ohio, États-Unis et président du comité directeur de l'étude HERCULES

« Le tolebrutinib représente une nouvelle classe de médicaments pour le traitement de la sclérose en plaques. Dans le cadre de cette vaste étude de phase III, le tolebrutinib a montré qu'il ralentit la progression du handicap chez les patients présentant une forme de sclérose en plaques contre laquelle il n'existe encore aucun traitement approuvé – à savoir la sclérose en plaques secondairement progressive sans poussées. Les résultats de cette étude ouvrent un nouveau chapitre dans le traitement de cette maladie, car nous avons enfin trouvé un moyen potentiel de traiter les formes sans poussées de SEP secondairement progressive. »

Le Dr Fox est un conseiller rémunéré par Sanofi pour l'étude HERCULES.

Dr Erik Wallström, Ph.D.

Responsable Monde, Développement, Neurologie

« En ciblant les mécanismes de la progression du handicap derrière la barrière hémato-encéphalique, le tolebrutinib a le potentiel de devenir une option thérapeutique qui transformera la prise en charge des personnes atteintes de sclérose en plaques. Les données publiées dans le NEJM témoignent de notre engagement auprès des patients atteints de cette maladie, ainsi que de notre volonté de transformer le paradigme thérapeutique et de nous attaquer au handicap pour toutes les formes cliniques de la SEP. »

Les données de l'étude HERCULES ont montré, à 6 mois, que le tolebrutinib permet de retarder de 31 % le délai de progression confirmée du handicap, comparativement à un placebo (hazard ratio [HR] 0,69 ; intervalle de confiance [IC] à 95 % 0,55-0,88; p=0,003). Les résultats des études de phase III GEMINI 1 et 2, ayant évalué le tolebrutinib chez des personnes présentant une sclérose en plaques récurrente (SEP-R) ont également été [publiés](#) dans le *NEJM* et présentés

aujourd'hui dans le cadre de la séance plénière consacrée aux essais cliniques du Congrès 2025 de l'*American Academy of Neurology* (AAN).

Les résultats des études GEMINI 1 et 2 n'ont pas permis de démontrer la supériorité du tolebrutinib par rapport au tériflunomide en ce qui concerne la critère d'évaluation primaire correspondant à la réduction du taux de poussées annualisé (TPA). Dans le cadre de l'étude GEMINI 1, le TPA s'est établi à 0,13 dans le groupe tolebrutinib et à 0,12 dans le groupe tériflunomide (rapport de taux ajusté, 1,06 ; IC à 95 % 0,81-1,39; p=0,67), et à 0,11 dans les deux groupes de l'étude GEMINI 2 (rapport de taux ajusté, 1,00 ; IC à 95 % 0,75-1,32; p=0,98). Une analyse groupée des données relatives au principal critère d'évaluation secondaire, non contrôlées pour la multiplicité, ont montré que le tolebrutinib a retardé de 29 % le délai jusqu'à l'apparition d'une détérioration confirmée du handicap à six mois, comparativement au tériflunomide (HR 0,71 ; IC à 95 % 0,53 à 0,95).

Le tolebrutinib a été généralement bien toléré par les participants de tous les groupes des études. Dans le cadre de l'étude HERCULES, des élévations des transaminases hépatiques supérieures à 3 fois la limite supérieure de la normale (>3x LSN) ont été observées chez 4,0 % des participants traités par tolebrutinib, contre 1,6 % des participants du groupe placebo. Une faible proportion de participants (0,5 %) du groupe tolebrutinib ont présenté une élévation de leur taux d'ALAT supérieure à 20 fois la limite supérieure de la normale (>20xLSN), dans les 90 premiers jours du traitement dans tous les cas. Chez tous les participants, sauf un, les élévations des transaminases hépatiques se sont résolues sans intervention médicale. Avant la mise en place d'une surveillance plus fréquente des transaminases hépatiques, un participant du groupe tolebrutinib a bénéficié d'une transplantation hépatique et est décédé de complications post-opératoires. La mise en place d'une surveillance plus fréquente des valeurs hépatiques peut contribuer à mitiger le risque de lésions hépatiques graves. Les investigateurs de l'étude ont jugé que les autres décès survenus pendant l'étude n'étaient pas liés au traitement ; le taux de décès dans les groupes placebo et tolebrutinib a été équivalent et s'est établi à 0,3 %.

Selon une analyse groupée des données de sécurité des études GEMINI 1 et 2, les événements indésirables observés dans les groupes tolebrutinib et tériflunomide ont été globalement équilibrés. Des élévations des transaminases hépatiques supérieures à 3 fois la limite supérieure de la normale (>3x LSN) ont été observées chez 5,6 % des participants traités par tolebrutinib, contre 6,3 % des participants traités par tériflunomide. Dans le groupe tolebrutinib, une faible proportion de participants (0,5 %) a présenté une élévation maximale de leur taux d'ALAT dans les 90 premiers jours du traitement dans tous les cas. Le pourcentage de décès dans les groupes tériflunomide et tolebrutinib ont été sensiblement identiques, s'établissant à respectivement 0,2 % et 0,1 %, et n'ont pas été attribués au traitement, selon les évaluations réalisées par les investigateurs.

Aucun organisme de réglementation n'a encore évalué les profils de sécurité et d'efficacité du tolebrutinib. La soumission réglementaire relative au tolebrutinib pour le traitement de la SEP-SP sans poussées de l'adulte et pour ralentir l'accumulation du handicap, indépendamment de l'activité des rechutes, fait actuellement l'objet d'un [examen prioritaire](#) de la Food and Drug Administration des États-Unis, dont la décision est attendue le 28 septembre 2025. Une soumission réglementaire est également examinée dans l'Union européenne.

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 qui se répercute sur la qualité de vie des patients. L'accumulation du handicap représente un besoin thérapeutique non pourvu important pour les personnes atteintes de SEP. L'objectif principal des traitements actuels est d'agir sur les lymphocytes B et T périphériques et non sur 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 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, par voie orale, à pénétration cérébrale, qui cible la neuro-inflammation latente, cause majeure de progression du handicap dans la SEP. Contrairement aux médicaments conventionnels actuels qui ciblent principalement l'inflammation périphérique, le tolebrutinib a le pouvoir unique de franchir la barrière hémato-encéphalique et d'atteindre des concentrations thérapeutiques suffisantes dans le liquide céphalo-rachidien pour agir sur les lymphocytes B et les cellules de la microglie, de manière à moduler la neuro-inflammation. Ce mécanisme pourrait cibler la physiopathologie sous-jacente de la SEP progressive en agissant sur les processus inflammatoires qui contribuent à la neurodégénérescence et à l'accumulation du handicap.

Le tolebrutinib a obtenu la désignation de « Médicament innovant » de la FDA, sur la base des résultats positifs de l'étude de phase III HERCULES menée chez des adultes présentant une SEP secondairement progressive sans poussées. Il fait actuellement l'objet d'essais cliniques de phase III pour le traitement de la sclérose en plaques primaire progressive 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.

Le tolebrutinib incarne la volonté de Sanofi de développer des médicaments innovants ciblant les causes sous-jacentes des maladies neurologiques et de transformer potentiellement le paysage thérapeutique. Au croisement entre la neurologie et l'immunoscience, Sanofi se concentre sur l'amélioration de la vie des personnes présentant des maladies neuro-inflammatoires et neurodégénératives graves comme la SEP, la polyneuropathie démyélinisante inflammatoire chronique, la maladie d'Alzheimer, la maladie de Parkinson, la dégénérescence maculaire liée à l'âge et d'autres maladies neurologiques. Son portefeuille de développement en neurologie compte pour l'heure plusieurs projets faisant l'objet d'études de phase III dans sept indications différentes.

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. 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 des études GEMINI 1 et 2

GEMINI 1 (identifiant de l'étude clinique : NCT04410978) et GEMINI 2 (NCT04410991) étaient des études cliniques de phase III randomisées, en double aveugle, ayant évalué l'efficacité et la sécurité du tolebrutinib comparativement au tériflunomide chez des participants présentant des

formes récurrentes de SEP. Ceux-ci ont été randomisés dans les deux études (1:1) afin de recevoir, chaque jour, soit du tolebrutinib et un placebo, soit 14 mg de tériflunomide et un placebo.

Le critère d'évaluation primaire des deux études était le taux de poussées annualisé pendant une durée maximale approximative de 36 mois, défini par le nombre de poussées confirmées selon les critères précisés dans le protocole de l'étude. Les critères d'évaluation secondaires incluaient de délai avant progression confirmée du handicap sur une période d'au moins six mois et définie par une augmentation supérieure ou égale à 1,5 point du score EDSS par rapport au score à l'inclusion si celui-ci s'établissait à 0 à l'inclusion, une augmentation supérieure ou égale à 1,0 point par rapport au score EDSS à l'inclusion si celui-ci était compris entre 0,5 et 5,5 à l'inclusion ou une augmentation supérieure ou égale à un demi-point par rapport au score EDSS à l'inclusion si celui-ci était supérieur à 5,5 à l'inclusion, en plus du nombre total de nouvelles lésions hyperintenses en séquence T2 rehaussées après injection de gadolinium ou de lésions ayant augmenté de volume visibles à l'IRM, entre l'inclusion et la fin de l'étude, le nombre total de lésions hyperintenses en séquence T1 rehaussées après injection de gadolinium, visibles à l'IRM, entre l'inclusion et la fin de l'étude, de même que la sécurité et la 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

Nicolas Obrist | +33 6 77 21 27 55 | nicolas.obrist@sanofi.com

Léo Le Bourhis | +33 6 75 06 43 81 | leo.lebourhis@sanofi.com

Victor Rouault | +33 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

Yun Li | +33 6 84 00 90 72 | yun.li@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 qu'une crise mondiale pourrait 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 2024 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 2024 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.