

Ensayo clínico demuestra un retraso del 31 % en el tiempo de aparición de la progresión confirmada de la discapacidad en un tipo de esclerosis múltiple

- * Los datos presentados en ECTRIMS demuestran que tolebrutinib, un inhibidor de la BTK capaz de atravesar la barrera hematoencefálica, aborda la acumulación de la discapacidad que ocurre de forma independiente a la actividad de las recaídas en la esclerosis múltiple secundaria progresiva no recidivante.
- * Las solicitudes de aprobación regulatoria a nivel global comenzarán en el segundo semestre de 2024.

Barcelona, 20 de septiembre de 2024. Los resultados positivos del estudio HERCULES fase III en personas con esclerosis múltiple secundaria progresiva no recidivante (EMSPnR) demostraron que tolebrutinib redujo el tiempo de aparición de la progresión confirmada de la discapacidad (PCD) a 6 meses en un 31 % en comparación con placebo (CRI 0,69; IC del 95 % 0,55-0,88; p = 0,0026). Un análisis adicional de los criterios de valoración secundarios demostró que el número de participantes que experimentaron una mejora confirmada de la discapacidad aumentó casi el doble, un 10 % con tolebrutinib en comparación con un 5 % con placebo (HR: 1,88; IC del 95 %: de 1,10 a 3,21; p nominal = 0,021). Estos resultados se han presentado hoy como parte de una sesión de última hora en el Congreso ECTRIMS (Comité Europeo para el Tratamiento e Investigación en Esclerosis Múltiple) en Copenhague, Dinamarca.

Dra. Celia Oreja-Guevara

Jefe de Sección de la Unidad de Esclerosis Múltiple del Servicio de Neurología del Hospital Clínico San Carlos

“Este ensayo se dirige a pacientes con esclerosis múltiple secundaria progresiva no recurrente (EMSPnr), un grupo que hasta ahora no contaba con tratamientos aprobados, representando un hecho muy relevante para el abordaje de la esclerosis múltiple progresiva. Es el primer tratamiento que logra demostrar eficacia en ralentizar la acumulación de discapacidad en esta forma de la enfermedad. Asimismo, estos resultados se corroboran en el estudio GEMINI, que, aunque no consiguió disminuir la frecuencia de brotes, sí mostró una clara reducción en el avance de la discapacidad (29%). Estos avances abren nuevas posibilidades terapéuticas para quienes han superado la fase remitente-recurrente y cuyas opciones de tratamiento eran muy limitadas. Aunque los tratamientos modificadores de la enfermedad actuales gestionan con éxito la inflamación en la EMRR, el desarrollo de fármacos como los inhibidores de BTK ofrece una esperanza renovada para afrontar las necesidades insatisfechas en las formas progresivas y degenerativas de esta patología.”

A partir de un análisis preliminar del estudio HERCULES, se observó un leve aumento de algunos acontecimientos adversos en pacientes tratados con la molécula: enzimas hepáticas (>3 x LSN) en el 4,1 % de los participantes que recibieron el tratamiento en investigación, en comparación con el 1,6 % en el grupo de placebo, un efecto secundario también reportado con otros inhibidores de la BTK en la EM. Un pequeño porcentaje (0,5 %) de participantes en el grupo del inhibidor de la BTK experimentó picos de ALT >20 x LSN, todos dentro de los primeros 90 días de tratamiento. Todos los aumentos de enzima hepática, salvo un caso, se resolvieron sin intervención médica adicional. Antes de la implementación del protocolo revisado de estudio, cuya monitorización es más estricta, un participante del grupo de la molécula había recibido un trasplante de hígado y falleció debido a complicaciones postoperatorias. Hasta la fecha, una monitorización más frecuente ha mitigado esas secuelas hepáticas graves. Durante el ensayo se evaluaron otros fallecimientos por causas no relacionadas con el tratamiento, producidos incluso en los grupos de placebo y tolebrutinib al 0,3 %.

Acontecimientos adversos ($\geq 10\%$ *)	tolebrutinib N = 752 (%)	placebo N = 375 (%)
Infecciones por COVID-19	192 (25.5%)	85 (22.7%)
Infecciones del tracto urinario	85 (11.3%)	49 (13.1%)

*Para participantes que reciben tolebrutinib

Dr. Houman Ashrafián, PhD

Director de Investigación y Desarrollo, Sanofi

“En el contexto actual sin tratamiento disponible para la gran población de pacientes que padecen esclerosis múltiple secundaria progresiva, nuestra molécula ha demostrado su capacidad para retrasar la discapacidad al dirigirse a los impulsores subyacentes de la enfermedad. Estamos deseando comentar estos resultados con las autoridades sanitarias y esperamos con interés los resultados en la EM primaria progresiva, cuando los datos estén disponibles el próximo año. Extendemos nuestro más profundo agradecimiento a los participantes del estudio, sus familias y los profesionales sanitarios involucrados en estos ensayos”.

Los resultados de los estudios de fase III GEMINI 1 y 2, en comparación con Aubagio (teriflunomida), un tratamiento estándar, en participantes con esclerosis múltiple recurrente (EMR) se han presentado también hoy como parte de una presentación de última hora en ECTRIMS. Estos dos estudios no alcanzaron sus criterios de valoración primario de mejora estadísticamente significativa en las tasas anualizadas de recaídas (TAR) en comparación con teriflunomida. Sin embargo, en el criterio de valoración secundario clave, un análisis agrupado de los datos de GEMINI 1 y 2, el tratamiento en desarrollo retrasó el tiempo hasta el inicio del empeoramiento confirmado de la discapacidad (ECD) a los 6 meses en un 29 % (HR: 0,71; IC del 95 %: 0,53-0,95; p nominal = 0,023). Los resultados del retraso del 29 % en el criterio de valoración del ECD en los participantes con EMR están en línea con el retraso del 31 % observado en participantes con EMSPnR. El impacto significativo en la acumulación de discapacidad frente a teriflunomida, en ausencia de un impacto estadísticamente superior en las recaídas, sugiere que tolebrutinib podría abordar la neuroinflamación latente, que se manifiesta como progresión independiente de las recaídas.

Además, los resultados mostraron una TAR históricamente baja en el grupo de teriflunomida en ambos estudios (GEMINI 1 y GEMINI 2), y no se observó ninguna diferencia entre teriflunomida y el inhibidor de la BTK en un análisis agrupado. Estas tasas de recaída equivalen a aproximadamente 1 recaída cada 8 años.

	TAR con tolebrutinib	TAR con teriflunomida
GEMINI 1 (tasa de ajuste 1,06; IC del 95 %: de 0,80 a 1,39; p = 0,67)	0.13	0.12
GEMINI 2 (tasa de ajuste 1,00; IC del 95 %: de 0,75 a 1,32; p = 0,98)	0.11	0.11
Análisis agrupado (tasa de ajuste 1,03; IC del 95 %: de 0,84 a 1,25; p = 0,80)	0.12	0.12

En el análisis preliminar de los datos de seguridad agrupados de GEMINI 1 y 2, los acontecimientos adversos observados entre los grupos de tolebrutinib y teriflunomida fueron equilibrados en general. Se observaron aumentos de las enzimas hepáticas ($>3 \times$ LSN) en el 5,6 % de los participantes que recibieron la molécula en investigación en comparación con el 6,3 % de los que recibieron teriflunomida, un efecto secundario notificado con otros inhibidores de la BTK en la EM y resuelto sin intervención médica adicional. Un porcentaje bajo (0,5 %) de participantes del grupo que recibió la molécula en estudio experimentó picos de ALT $>20 \times$ LSN, todos producidos en los primeros 90 días de tratamiento. Los fallecimientos fueron equilibrados entre los grupos de teriflunomida y el tratamiento en investigación, del 0,2 % y 0,1 %, respectivamente, y la investigación concluyó que no estuvieron relacionados con el tratamiento.

Acontecimientos adversos ($\geq 10\%$ *)	Tolebrutinib N = 933 (%)	Teriflunomida N = 939 (%)
Infecciones por COVID-19	225 (24.1%)	252 (26.8%)
Nasofaringitis	119 (12.8%)	105 (11.2%)
Dolor de cabeza	117 (12.5%)	98 (10.4%)

*Para los participantes que reciben tolebrutinib

Los resultados de los estudios constituirán la base para futuras conversaciones con las autoridades reguladoras globales, y las solicitudes de aprobación se entregarán a partir del segundo semestre de 2024. El tratamiento está actualmente en investigación clínica y su seguridad y eficacia no han sido evaluadas por ninguna autoridad reguladora.

El estudio en fase III PERSEUS en la EM primaria progresiva está actualmente en curso y los resultados se esperan para el segundo semestre de 2025.

Acerca de la esclerosis múltiple

La esclerosis múltiple es una enfermedad neurodegenerativa crónica e inmunomediada que, con el tiempo, provoca la acumulación de discapacidades irreversibles. Las discapacidades físicas y cognitivas se traducen en un deterioro progresivo del estado de salud y una menor calidad de vida, que afecta la atención médica de los pacientes y su esperanza de vida. La acumulación de discapacidad sigue siendo una necesidad médica significativa no cubierta en la EM. Hasta la fecha, el principal objetivo de las terapias actuales han sido las células B y T periféricas, mientras que la inmunidad innata, que se cree que impulsa la acumulación de discapacidad, sigue, en gran medida, sin abordarse por los tratamientos actuales. Los medicamentos para la EM, ya aprobados o en ensayos clínicos, se dirigen principalmente al sistema inmunitario adaptativo y/o no actúan directamente dentro del sistema nervioso central (SNC) para lograr un beneficio clínico.

La EMR se refiere a las personas con EM que experimentan episodios de síntomas nuevos o que empeoran (recaídas) seguidos de periodos de recuperación parcial o completa. La EMSPnR se refiere a las personas con EM que han dejado de experimentar recaídas confirmadas, pero continúan acumulando discapacidad, manifestándose en síntomas como fatiga, deterioro cognitivo, problemas de equilibrio y caminar, pérdida de la función intestinal y/o vesical, disfunción sexual, entre otros.

Acerca del estudio HERCULES

HERCULES (identificador del estudio clínico: NCT04411641) fue un estudio clínico en fase III, doble ciego y aleatorizado, que evaluó la eficacia y seguridad de tolebrutinib en participantes con EMSPnR. La EMSPnR se definió al inicio del estudio como un diagnóstico de EMSP con una Escala Expandida del Estado de Discapacidad (EDSS) entre 3,0 y 6,5, sin recaídas clínicas en los 24 meses anteriores y con evidencia documentada de acumulación de discapacidad en los 12 meses previos. Los participantes fueron asignados aleatoriamente (2:1) para recibir una dosis diaria oral del tratamiento en investigación o placebo equivalente, hasta un máximo de 48 meses aproximadamente.

El criterio de valoración primario fue la PCD a los 6 meses, definida como el aumento de $\geq 1,0$ puntos respecto a la puntuación inicial de la EDSS cuando la puntuación inicial era $\leq 5,0$, 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 cambio a los 3 meses en la prueba de clavijas de 9 orificios y la prueba T25-FW, 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 T2 nuevas o en crecimiento detectadas mediante RM, el cambio en la función cognitiva al final del estudio en comparación con el inicio, evaluado mediante el test de símbolos y dígitos, el test de aprendizaje verbal de California, así como la seguridad y tolerabilidad de la molécula.

Acerca de los estudios GEMINI 1 y 2

GEMINI 1 (identificador del estudio clínico: NCT04410978) y GEMINI 2 (identificador del estudio clínico: NCT04410991) fueron estudios clínicos en fase III, doble ciego y aleatorizados, para evaluar su eficacia y seguridad en comparación con teriflunomida en participantes con formas recidivantes de EM. Los participantes fueron asignados aleatoriamente en ambos estudios (1:1) para recibir tolebrutinib y placebo diariamente o 14 mg de teriflunomida y placebo.

El criterio de valoración primario en ambos estudios fue la tasa anualizada de recaídas de hasta 36 meses aproximadamente, determinada como el número de recaídas confirmadas y adjudicadas según el protocolo. Los criterios de valoración secundarios incluyeron el tiempo hasta el inicio de la ECD, confirmado durante al menos 6 meses, y definido como un aumento

≥1,5 puntos con respecto a la puntuación inicial de la EDSS cuando la puntuación inicial era 0, un aumento de ≥1,0 puntos con respecto a la puntuación inicial de la EDSS cuando la puntuación inicial era de 0,5 a ≤5,5 o un aumento de ≥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 del medicamento en investigación.

Acerca de la molécula

Se trata de un inhibidor de la tirosina quinasa de Bruton (BTK) en investigación, de administración oral, que es capaz de atravesar la barrera hematoencefálica y que es bioactivo, que alcanza concentraciones en el líquido cefalorraquídeo (LCR) capaces de modular los linfocitos B y la microglía asociada a la enfermedad. Está siendo evaluado en estudios clínicos en fase III para el tratamiento de diversas formas de esclerosis múltiple, y su seguridad y eficacia no han sido evaluadas por ninguna autoridad reguladora a nivel mundial. Para obtener más información sobre los estudios clínicos visite www.clinicaltrials.gov.

Acerca de Sanofi

Somos una compañía innovadora mundial dedicada al cuidado de la salud con el objetivo de perseguir el poder de la ciencia para mejorar la vida de las personas. Nuestro equipo, repartido en unos 100 países, se dedica a transformar la práctica de la medicina para hacer posible lo imposible. Prevenimos enfermedades gracias a las vacunas y proporcionamos tratamientos que pueden cambiar la vida de millones de personas en todo el mundo. Y lo hacemos poniendo la sostenibilidad y la responsabilidad social en el centro de nuestro propósito.

Contacto de prensa

Ferran Vergés | 605 257 557 | Ferran.Verges@sanofi.com
Andrea Macarie | 651 121 030 | Andrea.Macarie@sanofi.com

Declaraciones prospectivas de Sanofi

Este comunicado de prensa contiene declaraciones prospectivas según se define en la Ley de Reforma de Litigios de 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, operaciones, 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, que podrían hacer que los resultados y desarrollos reales difieran sustancialmente de los expresados en, o 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, Solicitud de dispositivo o biológica que pueda presentarse para cualquiera de dichos candidatos a productos, así como sus decisiones con respecto al 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 aprobados no tengan 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 la COVID-19 tendrá 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. Cualquier efecto sustancial de la COVID-19 sobre cualquiera de los anteriores también podría afectarnos negativamente. Esta situación está cambiando rápidamente, y pueden surgir impactos adicionales de los que actualmente no somos conscientes y que pueden exacerbar otros riesgos identificados previamente. 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 en el Formulario 20-F para el año finalizado el 31 de diciembre de 2023. 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.