



SOCIETÀ ITALIANA DI FARMACOLOGIA

SIF Pharma News

Cenrifki

Parere positivo per il trattamento della sclerosi multipla
secondariamente progressiva non recidivante

Autore: Noemi Nicosia

Revisore: Michela Campolo

Maggio 2026

Il Comitato per i Medicinali per Uso Umano (CHMP) dell'EMA ha espresso parere positivo per il rilascio dell'autorizzazione all'immissione in commercio di Cenrifki (tolebrutinib) per il trattamento di pazienti adulti affetti da sclerosi multipla secondariamente progressiva (SMSP), senza ricadute cliniche negli ultimi due anni.

Descrizione del farmaco e meccanismo d'azione

Il principio attivo di Cenrifki è tolebrutinib, un inibitore della tirosin-chinasi di Bruton (BTK, *Bruton's tyrosine kinase*), una chinasi intracellulare coinvolta nell'attivazione dei linfociti B e delle cellule mieloidi. L'inibizione di BTK determina una modulazione dell'attività di tali cellule sia a livello periferico sia nel sistema nervoso centrale (SNC). Grazie alle proprie caratteristiche chimico-fisiche, tolebrutinib attraversa la barriera ematoencefalica raggiungendo concentrazioni nel liquido cerebrospinale in grado di inibire BTK anche a livello del SNC. Nonostante il suo meccanismo d'azione non sia del tutto chiaro, si ritiene che tolebrutinib eserciti il suo effetto terapeutico contrastando la neuroinfiammazione cronica compartmentalizzata (cosiddetta *smoldering neuroinflammation*), processo ritenuto centrale nella progressione della disabilità nella sclerosi multipla progressiva. Cenrifki sarà disponibile sotto forma di compresse rivestite con film da 60 mg, da assumere per via orale una volta al giorno.

Descrizione della patologia e delle alternative disponibili

La sclerosi multipla (SM) è una malattia cronica autoimmune del cervello e del midollo spinale caratterizzata da infiammazione, demielinizzazione e neurodegenerazione progressiva. Nella maggioranza dei casi, esordisce con un decorso recidivante-remittente (SMRR), caratterizzato da episodi acuti di disfunzione neurologica seguiti da recupero parziale o completo; ma circa il 50% dei pazienti con SMRR evolve entro 20 anni dalla diagnosi verso una forma secondariamente progressiva (SMSP), caratterizzata da un peggioramento graduale della disabilità neurologica. La forma non recidivante della SMSP (nrSMSP), in cui il deterioramento funzionale procede in assenza di ricadute, è sostenuta prevalentemente da processi patologici a carico del SNC come l'attivazione cronica della microglia, danno assonale progressivo e lesioni croniche attive (cosiddette *smoldering lesions*). Tali meccanismi sono scarsamente influenzati dalle terapie immunomodulanti convenzionali, che agiscono principalmente sulla componente infiammatoria periferica. In Europa sono disponibili diverse terapie modificanti il decorso della malattia per le forme recidivanti di sclerosi multipla. Tra queste, gli interferoni beta esercitano un'azione immunomodulante, gli anticorpi monoclonali anti-CD20, come ocrelizumab e ofatumumab, determinano una deplezione selettiva dei linfociti B, mentre cladribina induce una riduzione prolungata dei linfociti T e B. I modulatori del recettore della sfingosina-1-fosfato (S1P), tra cui siponimod e ponesimod, riducono invece la migrazione linfocitaria verso il sistema nervoso centrale. Siponimod è attualmente l'unico trattamento specificamente approvato per la SMSP attiva. Tuttavia, molte di queste terapie agiscono prevalentemente sulla componente infiammatoria periferica e sono indicate in presenza di attività clinica o radiologica di malattia. Per la forma non recidivante della SMSP, tuttavia, non esistevano fino ad oggi terapie approvate. L'accumulo di disabilità nella nrSMSP rappresenta, pertanto, il più importante bisogno medico insoddisfatto nel panorama della sclerosi multipla.

Dati di efficacia e sicurezza nell'indicazione oggetto della nuova autorizzazione

L'efficacia di Cenrifki è stata valutata nello studio registrativo di fase III HERCULES (NCT04411641), randomizzato, in doppio cieco e controllato con placebo, che ha coinvolto 1.131 pazienti con nrSMSP. I partecipanti sono stati randomizzati in rapporto 2:1 a ricevere tolebrutinib 60 mg una

volta al giorno oppure placebo. Rispetto al placebo, il trattamento con tolebrutinib ha determinato una riduzione del 31% del rischio di progressione della disabilità confermata a 6 mesi, valutata mediante la scala *Expanded Disability Status Scale* (EDSS). Inoltre, è stata osservata una riduzione del 38% del numero medio annualizzato di nuove lesioni T2 iperintense e/o in espansione. Dal punto di vista della sicurezza, gli eventi avversi più frequentemente osservati comprendevano infezioni, sanguinamenti cutaneo-mucosi, dolore addominale e aumento degli enzimi epatici. L'evento avverso di maggiore rilevanza clinica è risultato il danno epatico farmaco-indotto, che richiede un attento monitoraggio della funzionalità epatica durante il trattamento.

Bibliografia

- [EMA. Cenrifki \(tolebrutinib\)](#)
- Albelo-Martínez M, Rizvi S. Progressive multiple sclerosis: Evaluating current therapies and exploring future treatment strategies. *Neurotherapeutics*. 2025;e00601. doi: 10.1016/j.neurot.2025.e00601
- Brieva L, Calles C, Landete L and Oreja-Guevara C (2025) Current challenges in secondary progressive multiple sclerosis: diagnosis, activity detection and treatment. *Front. Immunol.* 16:1543649. doi: 10.3389/fimmu.2025.1543649
- Fox RJ, Bar-Or A, Traboulsee A, et al. Tolebrutinib in nonrelapsing secondary progressive multiple sclerosis. *N Engl J Med*. 2025;392(19):1883-1892. doi: 10.1056/NEJMoa2415988