



Paris, 4 juin 2019, 20h

## Perspectives d'AB Science pour l'année 2019 Résumé de la première partie de la conférence web

**AB Science SA** (NYSE Euronext – FR0010557264 – AB), société pharmaceutique spécialisée dans la recherche, le développement et la commercialisation d'inhibiteurs de protéines kinases (IPK), fournit un résumé de la conférence web qui s'est tenue le 4 juin 2019 sur ses programmes cliniques dans la sclérose latérale amyotrophique et la mastocytose.

### Introduction

- Levée de la décision de suspension des études cliniques en France par l'ANSM
  - o L'ANSM a levé sa décision de suspension des études cliniques le 27 mai 2019.
  - o AB Science peut donc demander des autorisations afin de démarrer de nouvelles études selon le processus normal, à savoir une autorisation de l'ANSM et d'un comité d'éthique.
- AB Science développe deux principales molécules :
  - o Le masitinib : Un inhibiteur de kinases sélectif
    - Cible les mastocytes et les macrophages/la microglie.
    - Développé en neurologie, en oncologie et dans les maladies inflammatoires.
    - En phase 3.
  - o AB8939 : Une molécule de nouvelle génération qui cible les microtubules
    - Molécule de synthèse.
    - Développée en oncologie, principalement dans les leucémies myéloïdes aiguës.
    - Entre en phase 1.

### Sclérose Latérale Amyotrophique (SLA)

- Mécanisme d'action

Le masitinib se distingue des autres médicaments développés dans la SLA en exerçant une neuroprotection dans les systèmes nerveux central et périphérique. Le mode d'action du masitinib dans la SLA via les mastocytes et la microglie a déjà été établi et publié dans trois revues médicales évaluées par des pairs [1; 2; 3].

- Résultats de l'étude de phase 2/3 (AB10015)

L'étude AB10015 est une étude de phase 2/3, en double aveugle, contrôlée par placebo, visant à comparer l'efficacité et la tolérance du masitinib en association avec le riluzole versus le placebo en association avec le riluzole. Dans cette étude, le masitinib administré à la dose de 4,5 mg/kg/jour a généré un bénéfice significatif chez les patients identifiés comme progresseurs normaux, qui correspond à la population de patients de l'analyse principale (patients ayant une progression de leur score ALSFRS-R inférieure à 1,1 points/mois au moment de leur entrée dans l'étude)

- Etude confirmatoire de phase 3

Une analyse de sous-groupe de l'étude de phase 2/3 AB10015 a confirmé que les patients présentant une maladie moins grave en début de traitement étaient ceux susceptibles de bénéficier le plus du masitinib. Sur la base de la méthode de l'analyse principale, la variation du score ALSFRS à la semaine 48 était de 3,39 points dans la population de patients de l'analyse principale (durée de la maladie jusqu'à 36 mois, pas de restriction sur la gravité de la maladie au moment de l'entrée dans l'étude, exclusion des progresseurs rapides), 4,67 points dans la population de patients présentant une maladie modérément sévère (durée de la maladie

jusqu'à 24 mois, au moins 1 sur chacun des 12 composants du score ALSFRS-R au moment de l'entrée dans l'étude, exclusion des progresseurs lents et rapides), et 6,79 points dans la population de patients présentant une maladie légèrement sévère (durée de la maladie jusqu'à 24 mois, au moins 2 sur chacun des 12 composants du score ALSFRS-R au moment de l'entrée dans l'étude, exclusion des progresseurs lents et rapides).

Le design de l'étude confirmatoire a été optimisé.

- L'étude inclura les patients dits légèrement sévères.
- Deux doses seront testées, une dose confirmatoire de 4,5 mg/kg/jour et une dose de 6,0 mg/kg/jour afin de rechercher une plus grande efficacité. En effet, dans la précédente étude de phase 2/3 ayant testé les deux doses de 3,0 et 4,5 mg/kg/jour, un effet du traitement proportionnel à la dose a été observé
- Un ajustement progressif de la dose de 3 mg/kg/jour à 4,5 ou 6,0 mg/kg/jour sera mis en œuvre afin d'accroître la tolérance et de réduire les interruptions de traitement.

Ces optimisations dans le design de l'étude confirmatoire de phase 3 ont été validées par l'EMA via une procédure d'assistance au protocole.

Comme pour la première étude, cette étude évaluera l'évolution du score fonctionnel (ALSFRS) après une période de traitement de 48 semaines. L'étude recrutera 500 patients dans 50 sites spécialisés dans la SLA. Le recrutement doit commencer au second semestre 2019 et se terminer au second semestre 2021.

- Nouvelle soumission auprès de l'EMA pour une autorisation de mise sur le marché conditionnelle  
De nouvelles données ont été générées pour répondre aux trois principales objections soulevées précédemment par l'EMA. Toutefois, aucune décision n'a encore été prise concernant une nouvelle demande d'autorisation de mise en marché conditionnelle basée sur les résultats finaux de l'étude AB10015. Si une nouvelle soumission devait être faite, cela ne pourrait être que dans le cadre d'une procédure d'évaluation standard. En effet, les résultats d'une seule étude pivot doivent être exceptionnellement probants pour faire l'objet d'une procédure d'évaluation accélérée.

- Environnement concurrentiel, population ciblée  
Il existe toujours un besoin important pour de nouveaux traitements pour la SLA. En Europe, aucun médicament n'a été enregistré depuis le riluzole il y a 32 ans. Le masitinib est le seul inhibiteur de tyrosine kinase en phase avancée de développement dans la SLA.  
Il y a plus de 100 000 patients atteints de SLA dans les principales régions géographiques, environ 30 000 en Europe, 20 000 aux États-Unis et 50 000 en Chine, au Japon et en Corée.

### **Mastocytose indolente systémique**

Le masitinib est développé dans la mastocytose systémique indolente avec symptômes sévères. Le programme clinique dans la mastocytose comprend deux études de preuve de concept et deux études de phases 3.

- Résultats de la première étude de phase 3 (AB06006)  
Les résultats de l'étude ont montré la supériorité du masitinib à la dose de 6 mg/kg/jour par rapport au comparateur. La supériorité a été mesurée par le taux de réponse cumulée à 75% sur les handicaps de prurit ou de bouffée de chaleur ou de dépression ou d'asthénie (désignée comme réponse 4H75%). La réponse 4H75% était de 18,7% pour le masitinib contre 7,4% pour le placebo (p=0,0076, Odd ratio=3.63) dans la population mITT (population en intention de traiter modifiée, critère d'analyse primaire).  
Le masitinib a également démontré une activité significative sur les marqueurs objectifs prédéfinis de l'activation des mastocytes (niveau de tryptase, réduction de la surface corporelle couverte d'urticaire pigmentaire, présence du signe de Darier). Les résultats de l'étude ont été publiés dans la revue *The Lancet* [4].

- Etude de phase 3 confirmatoire

Le design de l'étude confirmatoire de phase 3 a bénéficié des deux avis scientifiques de l'EMA sur la première étude de phase 3 ainsi que de l'évaluation par l'agence européenne des résultats de cette première phase 3 et a été optimisé pour augmenter les chances de succès.

- Exclusion des patients atteints de mastocytose cutanée. La première étude de phase 3 AB6006 a inclus des patients atteints de mastocytose cutanée systémique indolente et son efficacité n'a été démontrée que chez les patients atteints de mastocytose systémique indolente qui constitue la population de l'étude confirmatoire.
- Les critères d'inclusion principaux seront vérifiés de manière centralisée avant l'inclusion des patients afin de garantir la robustesse de la démonstration.
- Un ajustement progressif de la dose de 3 mg/kg/jour à 6,0 mg/kg/jour sera mis en œuvre afin d'accroître la tolérance et de réduire les interruptions de traitement.
- L'évaluation de la fatigue basée sur l'échelle de fatigue (FIS) sera exclue afin de faciliter la démonstration d'un effet significatif du traitement.

Cette étude confirmatoire évaluera le taux de réponse cumulé à 75% jusqu'à la semaine 24 sur les handicaps liés au prurit, aux bouffées de chaleur ou à la dépression (réponse 3H75%). L'étude recrutera 140 patients dans 30 sites. Le recrutement doit commencer au second semestre 2019 et se terminer au second semestre 2021.

- Environnement concurrentiel, population ciblée

Il existe toujours un besoin important pour un traitement dans la mastocytose systémique indolente avec symptômes sévères, et il n'existe actuellement aucun traitement approuvé dans cette indication. Le masitinib est actuellement le seul médicament en phase 3 dans cette indication.

Il y a environ 10 000 patients atteints de mastocytose systémique indolente avec symptômes sévères en Europe et aux États-Unis et environ 17 000 en Chine, au Japon et en Corée.

**Situation concernant la propriété intellectuelle**

Les droits de propriété intellectuelle du masitinib sont protégés jusqu'en 2037 dans la SLA et jusqu'en 2031 dans la mastocytose aux USA et potentiellement 2036 en Europe.

Protection	Brevet/indication	Durée de la protection	Statut
<b>Brevet de composition et extension de la durée de validité du brevet</b>	Un brevet sur la composition de la matière a été déposé et délivré. Il sera prolongé jusqu'en 2028 par prolongation de la durée de validité du brevet	Jusqu'en 2028	Délivré
<b>Brevet du procédé de synthèse</b>	Une protection supplémentaire jusqu'en 2028 a été obtenue par le brevet du procédé de synthèse	Jusqu'en 2028	Délivré
<b>Désignation de médicament orphelin</b>	Le masitinib a obtenu la designation de médicament orphelin auprès de l'EMA et de la FDA dans la SLA et la mastocytose systémique sévère	Exclusivité de 7 ans pour la FDA et de 10 ans pour l'EMA	Délivré
<b>Brevets relatifs à la méthode d'utilisation (Phase 3)</b>	Sclérose Latérale Amyotrophique (SLA)	Jusqu'en 2037	Délivré
	Mastocytose systémique (sévère)	Jusqu'en 2031 pour les USA Jusqu'en 2036 en dehors des USA	Délivré En attente

## Publications

- [1] Trias, E., et al., Mast cells and neutrophils mediate peripheral motor pathway degeneration in ALS. JCI Insight. 2018. 3(19).
- [2] Trias, E., et al., Evidence for mast cells contributing to neuromuscular pathology in an inherited model of ALS. JCI Insight, 2017. 2(20).
- [3] Trias, E., et al., Post-paralysis tyrosine kinase inhibition with masitinib abrogates neuroinflammation and slows disease progression in inherited amyotrophic lateral sclerosis. J Neuroinflammation, 2016. 13(1): p. 177
- [4] Lortholary O et al. Masitinib for treatment of severely symptomatic indolent systemic mastocytosis: a randomised, placebo-controlled, phase 3 study. Lancet. 2017 Feb 11;389(10069):612-620. doi: 10.1016/S0140-6736(16)31403-9. Epub 2017 Jan 7

## À propos du masitinib

Le masitinib est un nouvel inhibiteur de tyrosine kinase, administré par voie orale, qui cible les mastocytes et les macrophages, cellules essentielles de l'immunité, par l'inhibition d'un nombre limité de kinases. En raison de son mode d'action unique, le masitinib peut être développé dans un grand nombre de pathologies, en oncologie, dans les maladies inflammatoires, et certaines maladies du système nerveux central. En oncologie, par son activité d'immunothérapie, le masitinib peut avoir un effet sur la survie, seul ou en association avec la chimiothérapie. Par son activité sur le mastocyte et les cellules microgliales et donc par son effet inhibiteur sur l'activation du processus inflammatoire, le masitinib peut avoir un effet sur les symptômes associés à certaines pathologies inflammatoires et du système nerveux central.

## À propos d'AB Science

Fondée en 2001, AB Science est une société pharmaceutique spécialisée dans la recherche, le développement, et la commercialisation d'inhibiteurs de protéines kinases (IPK), une classe de protéines ciblées dont l'action est déterminante dans la signalisation cellulaire. Nos programmes ne ciblent que des pathologies à fort besoin médical, souvent mortelles avec un faible taux de survie, rares, ou résistantes à une première ligne de traitement.

AB Science a développé en propre un portefeuille de molécule et la molécule phare d'AB Science, le masitinib, a déjà fait l'objet d'un enregistrement en médecine vétérinaire et est développée chez l'homme en oncologie, dans les maladies neurodégénératives et dans les maladies inflammatoires. La Société a son siège à Paris et est cotée sur Euronext Paris (Ticker : AB).

Plus d'informations sur la Société sur le site Internet : [www.ab-science.com](http://www.ab-science.com)

## Déclarations prospectives – AB Science

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 qu'AB Science 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 d'AB Science 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 aux développements des produits de la Société, qui pourraient ne pas aboutir, ou à la délivrance par les autorités compétentes des autorisations de mise sur le marché ou plus généralement tous facteurs qui peuvent affecter la capacité de commercialisation des produits développés par AB Science ainsi que ceux qui sont développés ou identifiés dans les documents publics déposés par AB Science auprès de l'AMF, y compris ceux énumérés dans le chapitre 4 « Facteurs de risques » du document de référence d'AB Science enregistré auprès de l'AMF le 22 novembre 2016, sous le numéro R. 16-078. AB Science 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'AMF.

Pour tout renseignement complémentaire, merci de contacter :

### AB Science

Communication financière et relations presse

[investors@ab-science.com](mailto:investors@ab-science.com)