



Paris, 8 juillet 2019, 7h30

Publication de l'étude positive de phase 2/3 du masitinib dans la SLA dans la revue Amyotrophic Lateral Sclerosis and Frontotemporal Degeneration

AB Science SA (NYSE Euronext - FR0010557264 - AB), annonce aujourd'hui la publication des résultats complets et examinés par des pairs de l'étude de phase 2/3 du masitinib dans la sclérose latérale amyotrophique (SLA) dans la revue Amyotrophic Lateral Sclerosis and Frontotemporal Degeneration (ALSFD).

Cette publication intitulée "*Masitinib as an add-on therapy to riluzole in patients with amyotrophic lateral sclerosis: a randomized clinical trial*"¹ ainsi que les informations complémentaires l'accompagnant sont librement accessibles sur le site de la revue à l'adresse suivante : <https://doi.org/10.1080/21678421.2019.1632346>.

Le professeur Mamede de Carvalho, Directeur de l'Unité Neuromusculaire de l'Hôpital Lisboa-Norte au Portugal a commenté : « *Ces résultats représentent l'avancée la plus importante dans la recherche dans la SLA depuis les études avec le riluzole et je suis fier d'avoir contribué à cette étude. La publication dans une revue éminente et évaluée par des pairs signifie que la communauté scientifique est profondément intéressée par le masitinib en tant que traitement dans la SLA. De plus, l'étude AB10015 représente le premier essai de phase 3 positif d'un inhibiteur de tyrosine kinase dans la SLA, la publication de cet article étant essentielle dans le cadre du programme de développement du masitinib. Cet article, ainsi que les articles précliniques précédemment publiés et expliquant le mécanisme d'action du masitinib dans la SLA^{2,3,4} démontrent clairement que le programme clinique du masitinib est particulièrement crédible. En effet, ce produit a généré un impact positif et significatif sur une population typique de patients atteints de SLA, avec un ralentissement du déclin fonctionnel et respiratoire, ce qui traduit un effet incontestable sur la progression de la maladie. Le masitinib est une option thérapeutique prometteuse dans cette maladie très difficile dans laquelle les besoins médicaux restent non satisfaits* ».

« *Comme mes collègues, je suis fier d'avoir participé à cette étude du masitinib dans la SLA, la première avec un inhibiteur de tyrosine kinase, et la première avec un médicament qui cible à la fois la microglie et les mastocytes. Je suis convaincu que cette approche thérapeutique est pertinente dans cette maladie. Les neurologues spécialistes de la SLA sont très intéressés par le masitinib. Cette publication représente une étape scientifique importante dans la recherche d'un nouveau traitement dans la SLA* » a commenté Dr Jesús S. Mora, Directeur de l'Unité SLA de l'Hôpital San Rafael à Madrid et auteur principal de cet article.

L'étude AB10015 était une étude de phase 2/3 en double aveugle, randomisée, contrôlée par placebo, du masitinib administré en association au riluzole pendant 48 semaines. Le critère d'évaluation principal était la variation du score ALSFRS-R après 48 semaines de traitement chez les patients recevant du masitinib et ayant une progression de leur score ALSFRS-R inférieure à 1,1 points/mois au moment de leur entrée dans l'étude.

L'étude AB10015 a été positive sur le critère d'évaluation principal et a montré que le masitinib à la dose de 4,5 mg/kg/jour en association avec le riluzole était capable de ralentir de manière significative (p-value <0,05) la diminution du score ALSFRS-R de 27% par rapport au contrôle actif riluzole après 48 semaines de traitement.

Plusieurs analyses de sensibilité prédéfinies au protocole (censure des raisons d'arrêt de traitement) ont été effectuées pour vérifier la robustesse du résultat de l'analyse principale et étaient toutes statistiquement significatives. Des analyses de sensibilité supplémentaires basées sur la technique d'imputation multiple recommandée par l'EMA, qui consiste à imputer une valeur à la semaine 48 pour les patients ayant arrêté le traitement avant la semaine 48, et sur la technique conservatrice de jump-to-reference, qui consiste à

imputer l'effet placebo à la semaine 48 pour les patients ayant arrêté le traitement avant la semaine 48, étaient toutes significatives et convergentes avec le résultat positif de l'analyse principale.

La population de l'analyse primaire était constituée des « progresseurs normaux » (définis comme les patients atteints de SLA et ayant une progression de leur score ALSFRS-R inférieure à 1,1 points/mois au moment de leur entrée dans l'étude), ce qui représente environ 85% des patients atteints de SLA. Les critères d'inclusion de l'étude AB10015 étaient larges. Les patients ayant une durée de maladie allant jusqu'à 36 mois ou ayant une capacité vitale forcée d'au moins 60% pouvaient être inclus. Il n'y avait pas non plus de restriction sur le score fonctionnel (ALSFRS-R) à l'inclusion, ce qui signifie que les patients ayant déjà perdu certaines fonctionnalités physiques ou dont la fonction physique était très gravement affectée (c'est-à-dire avec des scores de 0 ou 1 lors de l'inclusion sur l'un des éléments qui composent le score ALSFRS-R) pouvaient être inclus.

Le critère d'évaluation secondaire principal, la survie sans progression (progression-free survival, PFS, qui est une analyse mesurant l'événement le plus précoce entre le décès et le déclin fonctionnel d'au moins 9 points sur le score ALSFRS-R)⁵, était également statistiquement significatif ($p < 0,05$), avec un ralentissement de la progression de 25%, ce qui est cliniquement significatif (médiane de PFS de 20,0 mois pour le masitinib, contre 16,0 mois pour le contrôle). Ce critère d'évaluation est particulièrement important pour rendre compte des décès. La survie sans progression est un critère reconnu par l'EMA dans le cadre d'une procédure d'enregistrement dans la SLA⁶.

Les autres critères d'évaluation secondaires étaient également significatifs ($p < 0,05$), avec un ralentissement de 29% de la détérioration de la qualité de vie (ALSAQ-40), et un ralentissement de 22% de la détérioration de la fonction respiratoire (FVC).

La tolérance du produit était acceptable et en ligne avec le profil de risque connu du masitinib.

« Les résultats d'efficacité et de tolérance de l'étude de phase 2/3 du masitinib dans la SLA ont été publiés. Cette étude qui a recruté environ 400 patients a montré que le masitinib à la dose de 4,5 mg/kg/jour ralentissait la diminution du score ALSFRS-R de 27% après 48 semaines de traitement. Ces résultats prometteurs suscitent l'espoir dans la communauté scientifique d'avoir un nouveau traitement pour cette maladie mortelle. Une étude confirmatoire va être lancée afin de confirmer ces résultats très encourageants et dans laquelle vont participer les centres de référence dans la SLA » a commenté le professeur Philippe Corcia, du service Neurologie du CHU de Tours, France.

➤ **A propos de la Sclérose Latérale Amyotrophique**

La sclérose latérale amyotrophique (SLA) est une maladie mortelle du motoneurone caractérisée par une perte progressive des motoneurons supérieurs et inférieurs au niveau spino-bulbaire. La SLA appartient à la famille des maladies du motoneurone, caractérisées par la dégénérescence progressive et la mort des motoneurons. Dans la SLA, les motoneurons supérieurs et inférieurs dégèrent ou meurent et cessent d'envoyer des messages aux muscles. Incapables de fonctionner, les muscles s'affaiblissent progressivement, dépérissent (atrophie) et présentent de très légers tremblements (appelés fasciculations). Finalement, le cerveau perd sa capacité à démarrer et à contrôler les mouvements volontaires.

La prévalence de la SLA dans les pays occidentaux est relativement uniforme et est de 6 pour 100 000 personnes, ce qui correspond à environ 30 000 cas en Europe et 20 000 aux États-Unis.

Le premier traitement contre la SLA, le riluzole (Rilutek), a été approuvé en 1995. En Europe, aucun nouveau traitement n'a été approuvé depuis le riluzole.

Références

- [1] Mora JS, Genge A, Chio A, et al. Masitinib as an Add-on Therapy to Riluzole in Patients with Amyotrophic Lateral Sclerosis: A Randomised Clinical Trial. *Amyotrophic Lateral Sclerosis and Frontotemporal Degeneration*. Epub 2019. <https://doi.org/10.1080/21678421.2019.1632346>.
- [2] Trias E, et al. Mast cells and neutrophils mediate peripheral motor pathway degeneration in ALS. *JCI Insight*. 2018;3(19):e123249.
- [3] Trias E, et al. Evidence for mast cells contributing to neuromuscular pathology in an inherited model of ALS. *JCI Insight*. 2017;2(20):e95934.
- [4] 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):177.
- [5] Gordon PH, et al. Outcome measures for early phase clinical trials. *Amyotrophic Lateral Sclerosis*, 2007, 8:5, 270-273, DOI: 10.1080/17482960701547958
- [6] Guideline on clinical investigation of medicinal products for the treatment of amyotrophic lateral sclerosis (ALS). EMA/531686/2015, Corr.1

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

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