



COMMUNIQUE DE PRESSE

DE NOUVELLES DONNÉES À LONG TERME SUR UNE DUREE DE 75 MOIS ONT MONTRÉ QUE LE MASITINIB PROLONGEAIT LA SURVIE DANS LA SCLÉROSE LATÉRALE AMYOTROPHIQUE DE 25 MOIS PAR RAPPORT AU PLACEBO, À CONDITION QUE LE TRAITEMENT SOIT INITIÉ A UN STADE PRECOCE DE LA MALADIE

PUBLICATION DE CES DONNÉES DE SURVIE À LONG TERME DANS LA REVUE EXAMINÉE PAR DES PAIRS *THERAPEUTIC ADVANCES IN NEUROLOGICAL DISORDERS*

Paris, 19 juillet 2021, 18h

AB Science SA (Euronext - FR0010557264 - AB) annonce aujourd'hui la publication d'un article intitulé '*Long-term Survival Analysis of Masitinib in Amyotrophic Lateral Sclerosis*' dans la revue examinée par des pairs *Therapeutic Advances in Neurological Disorders* (TAND) [1]. Cette publication présente des données entièrement nouvelles sur l'analyse de la survie à long terme du masitinib en association au riluzole chez les patients atteints de sclérose latérale amyotrophique (SLA) dans le cadre de l'essai clinique randomisé AB10015 [2].

Cet article ainsi que les informations complémentaires l'accompagnant sont librement accessibles sur le site de la revue à l'adresse suivante : <https://journals.sagepub.com/doi/10.1177/17562864211030365>

L'analyse de survie a concerné tous les patients initialement recrutés dans l'étude AB10015 pendant une durée moyenne de 75 mois à partir de la date du diagnostic. Chez les patients atteints de SLA dont la sévérité de la maladie était légère ou modérée au moment de l'inclusion, il a été observé que le traitement avec le masitinib à la dose de 4,5 mg/kg/jour (n=50) en association au riluzole prolongeait la survie de 25 mois par rapport aux patients traités par le riluzole seul (n=63) (médiane de survie globale de 69 mois contre 44 mois, respectivement, P=0,037), avec une réduction du risque de décès de 44%. Les personnes atteintes de SLA légère ou modérée correspondent à des patients n'ayant pas subi de perte complète ou d'atteinte fonctionnelle sévère mesurée par le score ALSFRS au moment de l'initiation du traitement avec le masitinib (c'est-à-dire les patients ayant un score d'au moins 2 sur chaque composante individuelle du score ALSFRS-R). Cette population correspond étroitement à la population de patients recrutés dans l'étude confirmatoire de phase 3, AB19001.

Dr Jesús S. Mora, MD, Directeur de l'Unité ALS à l'Hopital San Rafael à Madrid et auteur principal de l'article a déclaré : *"Cette publication représente une nouvelle étape scientifique importante dans la recherche d'un nouveau traitement dans la SLA. L'importance du gain de survie observé avec le masitinib par rapport au placebo est très encourageante et les données de l'étude AB10015 ont maintenant démontré un effet de traitement systématiquement significatif en termes de survie globale, de hazard ratio, de ralentissement du taux de déclin fonctionnel et de ralentissement de la détérioration de la fonction respiratoire et de la qualité de vie."*

Le professeur Albert Ludolph, professeur de neurologie et président du département de neurologie de l'hôpital universitaire et de la faculté de médecine d'Ulm en Allemagne, et coordonateur international de l'étude AB19001, a déclaré : *"Ces données de survie à long terme, avec un suivi moyen de 75 mois depuis le diagnostic, suggèrent que le masitinib peut offrir un avantage substantiel de survie lorsque le traitement est initié avant une perte fonctionnelle sévère. Ces résultats sont cohérents avec l'objectif thérapeutique du masitinib qui vise à préserver les fonctions neuro-musculaires. L'étude confirmatoire de phase 3 en cours*

(AB19001), menée auprès de patients atteints de SLA présentant une perte de fonctionnalité légère ou modérée au moment de l'inclusion, correspond parfaitement à cette population."

Ces données de survie ont été corroborées par l'effet observé sur les critères d'évaluation Δ ALSFRS-R à la semaine 48 et sur la survie sans progression (PFS, une analyse en fonction du temps) pour cette population de patients, ce qui confirme l'hypothèse d'un effet de traitement plus important lorsque le celui-ci est initié à un stade plus précoce de la maladie. Conformément aux résultats précédemment communiqués sur l'étude AB10015 [2], aucun avantage en termes de survie à long terme n'a été observé pour la population globale de l'étude AB10015 avec le masitinib à la dose de 4,5 mg/kg/jour (c'est-à-dire indépendamment de la sévérité de la maladie au moment de l'inclusion ou du taux de progression du score ALSFRS-R après le début de la maladie) ou pour le bras de traitement masitinib à faible dose (3,0 mg/kg/jour).

Ces résultats de survie à long terme sont conformes au mécanisme d'action du masitinib, qui ralentit considérablement la progression de la maladie en lien avec la microglie et empêche la dénervation des jonctions neuromusculaires liée aux mastocytes ainsi que la neuroinflammation induite par les cellules de Schwann [3-7]. Sur la base de ce mécanisme d'action, le masitinib pourrait donner de meilleurs résultats s'il est administré au début de la progression de la maladie, lorsque les motoneurons de plus grande taille qui innervent les fibres de type IIb sont encore fonctionnels et capables de produire des ramifications terminales pour innover à nouveau les plaques terminales précédemment dénervées (une meilleure capacité de production de ramifications permettrait de maintenir la fonction motrice plus longtemps et de ralentir le déclin du score ALSFRS-R) [3,4].

A propos des études AB19001 et AB10015

Pour rappel, l'étude AB19001 est une étude de phase 3 internationale, multicentrique, randomisée, en double aveugle, contrôlée par placebo, en 3 groupes parallèles et visant à comparer l'efficacité et la tolérance du masitinib en association avec le riluzole par rapport au placebo en association avec le riluzole chez les patients souffrant de la SLA.

Cette étude AB19001 vise à confirmer les résultats précédemment publiés [2] de la première étude de phase 2/3 (AB10015) qui a démontré que le masitinib à la dose de 4,5 mg/kg/jour en association avec le riluzole était capable de ralentir de manière significative la diminution du score ALSFRS-R de 27% par rapport au riluzole seul après 48 semaines de traitement (p-value <0,05).

Le recrutement de l'étude cible les personnes atteintes de SLA qui présentent une déficience fonctionnelle légère ou modérée au moment de l'inclusion. Cette population de patients est très proche de celle qui a montré le plus grand bénéfice de survie avec le masitinib dans l'analyse de survie à long terme. Le critère d'évaluation principal de l'étude AB19001 est le changement absolu par rapport à la valeur observée à l'inclusion du score fonctionnel évalué par l'ALSFRS-R après 48 semaines de traitement.

A propos du mécanisme d'action du masitinib dans la SLA

Le masitinib (AB1010) est un inhibiteur oral de la tyrosine kinase qui a démontré une action neuroprotectrice dans les maladies neurodégénératives par l'inhibition de l'activité des mastocytes et de la microglie/des macrophages, probablement en faisant passer le système neuro-immunitaire d'un état neurotoxique à un état neuroprotecteur par le remodelage du microenvironnement neuronal. Les mastocytes, les macrophages et la microglie sont des types de cellules immunitaires innées présentes dans le système nerveux central, et pour lesquelles il existe un nombre croissant de preuves les impliquant dans la physiopathologie des maladies neurodégénératives telles que la SLA, les formes progressives de sclérose en plaques et la maladie d'Alzheimer.

Le rationnel scientifique de l'utilisation du masitinib chez les patients atteints de SLA est justifié par un ensemble de preuves scientifiques démontrant que l'action pharmacologique du masitinib dans la microglie et les mastocytes ralentit la progression de la maladie en lien avec la microglie, réduit la neuro-inflammation et module le microenvironnement neuronal dégénératif dans le système nerveux central et le système nerveux périphérique [3–7].

Références

- [1] Mora JS; Bradley WG; Chaverri D, et al. Long-term Survival Analysis of Masitinib in Amyotrophic Lateral Sclerosis. *Ther Adv Neurol Disord* 2021, Vol. 14: 1–16 doi:10.1177/ 17562864211030365
- [2] Mora JS, Genge A, Chio A, et al. Masitinib as an add-on therapy to riluzole in patients with amyotrophic lateral sclerosis: a randomized clinical trial. *Amyotroph Lateral Scler Frontotemporal Degener.* 2020;21(1-2):5-14. doi:10.1080/21678421.2019.1632346
- [3] Harrison JM, Rafuse VF. Muscle fiber-type specific terminal Schwann cell pathology leads to sprouting deficits following partial denervation in SOD1G93A mice. *Neurobiol Dis.* 2020;145:105052. doi:10.1016/j.nbd.2020.105052
- [4] Trias E, Kovacs M, King PH, et al. Schwann cells orchestrate peripheral nerve inflammation through the expression of CSF1, IL-34, and SCF in amyotrophic lateral sclerosis. *Glia.* 2020;68(6):1165-1181. doi:10.1002/glia.23768
- [5] Trias E, et al. Mast cells and neutrophils mediate peripheral motor pathway degeneration in ALS. *JCI Insight.* 2018;3(19):e123249. <https://doi.org/10.1172/jci.insight.123249>.
- [6] Trias E, et al. Evidence for mast cells contributing to neuromuscular pathology in an inherited model of ALS. *JCI Insight.* 2017;2(20):e95934. <https://doi.org/10.1172/jci.insight.95934>.
- [7] 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.

A propos de la sclérose latérale amyotrophique

La sclérose latérale amyotrophique (SLA) est une maladie mortelle du motoneurone caractérisé par une perte progressive des motoneurones 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 motoneurones. Dans la SLA, les motoneurones 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.

À propos du masitinib

Le masitinib est un 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, dans les maladies inflammatoires et dans les maladies virales. 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 publiés par AB Science. 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

investors@ab-science.com

Relations Médias France

NewCap

Arthur Rouillé

arouillé@newcap.fr

+33 (0)1 44 71 00 15

Relations Médias Etats-Unis

RooneyPartners

Kate Barrette

kbarrette@rooneyco.com

+1 646 432 0191