



AB SCIENCE FAIT LE POINT SUR LE DÉVELOPPEMENT DU MASITINIB DANS LES FORMES PROGRESSIVES DE LA SCLÉROSE EN PLAQUES SUITE A LA CONFERENCE ECTRIMS 2024

Paris, le 23 septembre 2024, 17h45 CET

AB Science SA (Euronext - FR0010557264 - AB) fait aujourd'hui le point sur le développement du masitinib dans les formes progressives de la sclérose en plaques (SEP), suite à la conférence 2024 du Comité Européen pour le Traitement et la Recherche sur la Sclérose en Plaques (ECTRIMS).

Le développement du masitinib dans les formes progressives de la sclérose en plaques repose sur l'étude MAXIMS (AB20009), une étude de phase 3 randomisée en double aveugle du masitinib à la dose de 4,5 mg/kg/jour chez des patients atteints de sclérose en plaques progressive primaire (PPMS) ou de sclérose en plaques secondairement progressive non-active (nSPMS). L'étude inclut des patients avec un score EDSS (Expanded Disability Status Scale) compris entre 3,0 et 6,0, une progression de la maladie au cours des 2 dernières années et une absence de lésions cérébrales T1 rehaussées après injection de gadolinium. L'objectif principal de l'étude est d'évaluer l'effet du masitinib sur le délai avant progression confirmée du handicap.

Les récents résultats du tolebrutinib dans la sclérose en plaques secondairement progressive non-active (nSPMS), présentés lors de la conférence ECTRIMS 2024, renforcent l'hypothèse scientifique selon laquelle le ciblage de la microglie dans la nSPMS est une approche pertinente. Le tolebrutinib appartient à une classe de médicaments qui ciblent la microglie via une cible enzymatique appelée BTK (Bruton Tyrosine Kinase).

Le masitinib cible également la microglie mais via une cible enzymatique différente appelée M-CSFR1 (Macrophage Colony Stimulating Factor Receptor-1) et a généré des résultats positifs en phase 2B/3 (AB07002) [1], qui sont cohérents avec les résultats du tolebrutinib.

- La progression de l'EDSS confirmée à 3 mois a été réduite de 37 % avec le masitinib dans l'étude AB07002 et de 23 % avec le tolebrutinib dans l'étude Hercules (bien que la réduction dans l'étude AB07002 n'ait pas atteint la p-value conventionnelle de 5 % dans la mesure où l'étude n'avait pas la puissance nécessaire pour détecter un effet statistiquement significatif sur ce critère, ayant 300 patients dans les bras masitinib à 4,5 mg/kg/jour ou placebo contre 1 100 patients dans l'essai Hercules).
- La progression de l'EDSS confirmée à 6 mois a été réduite de 32 % avec le masitinib et de 31 % avec le tolebrutinib.

Plus important,

- Le masitinib a amélioré de manière significative la dextérité manuelle mesurée par le test Peg à 9 trous, dans l'étude AB07002 (-4,28 ; p=0,0388).
- Le masitinib a montré sa capacité à diminuer la concentration sérique de la chaîne légère des neurofilaments (NfL) dans un modèle animal de SEP et, par extension, possiblement les lésions neuronales [2].
- Le masitinib ne cible pas seulement la microglie mais aussi les mastocytes, qui jouent un rôle crucial dans la SEP progressive et dans le modèle d'encéphalomyélite auto-immune expérimentale (EAE) de la SEP, comme le montrent de nombreuses publications [3-13].

Le masitinib bénéficie d'une importante base de données sur la tolérance du produit avec une exposition à long terme dans diverses indications. Dans les indications non oncologiques, environ 2 200 patients ont reçu

au moins une dose de masitinib, plus de 1 300 patients ont reçu du masitinib pendant plus de six mois et près de 1 000 patients ont reçu du masitinib pendant plus d'un an.

Le profil de tolérance des inhibiteurs de BTK montre une augmentation des lésions hépatiques, de l'hypertension et des infections, ce qui semble être un effet de classe, laissant la place à des médicaments alternatifs.

En conclusion, le masitinib représente une alternative crédible potentielle aux inhibiteurs de BTK dans le développement de nouveaux médicaments tant dans la PPMS que dans la nSPMS.

Le Professeur Patrick Vermersch, MD, investigateur principal de l'étude MAXIMS, Directeur de l'Ecole Doctorale Biologie-Santé de l'Université de Lille, a commenté : « *Les données sur le tolebrutinib sont importantes et ouvrent la voie à une série de nouveaux médicaments dans les formes progressives de SEP. Aux côtés des inhibiteurs de BTK, le masitinib représente une possible alternative sérieuse dans les deux formes de SEP progressive, la sclérose en plaques progressive primaire (PPMS) et la sclérose en plaques secondairement progressive non-active (nSPMS), qui restent les deux besoins médicaux non satisfaits. Le rôle des mastocytes ne doit pas être négligé dans la SEP* ».

Ce nouveau développement s'accorde bien avec la stratégie actuellement mise en œuvre pour le masitinib, car il renforce encore les arguments scientifiques en faveur du développement du masitinib dans les formes progressives de la SEP ainsi que la plausibilité des résultats générés par l'étude de phase 2B/3 AB07002.

À propos des résultats de la précédente étude de phase 2B/3 AB07002

L'étude AB07002 a atteint son objectif principal, démontrant une réduction statistiquement significative de la progression du handicap mesurée par le score EDSS avec le masitinib à la dose de 4,5 mg/kg/jour ($p=0.0256$) [1]. Cet effet du traitement était homogène dans les patients PPMS et nSPMS. De plus, le masitinib a réduit de manière significative le risque de première progression du score EDSS de 42% et le risque de progression confirmée (3 mois) du score EDSS de 37%. Le masitinib a également significativement réduit le risque d'atteindre un score EDSS de 7,0, ce qui correspond à un handicap suffisamment grave pour que le patient se déplace avec un fauteuil roulant ($p=0,0093$). La tolérance du produit était cohérente avec le profil de risque connu du masitinib, sans risque élevé d'infection.

[Références]

- [1] Vermersch P, Brieva-Ruiz L, Fox RJ, et al. Efficacité et sécurité du masitinib dans les formes progressives de sclérose en plaques : un essai clinique randomisé de phase 3. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*. 21 février 2022 ;9(3) :e1148.
- [2] Hermine O, Vermersch P, et al. Le masitinib limite les dommages neuronaux, mesurés par la concentration sérique de chaîne légère de neurofilaments, dans un modèle de maladie neurodégénérative d'origine neuro-immunitaire. Préimpression. *bioRxiv* 2024.03.07.583695 ; doi : <https://doi.org/10.1101/2024.03.07.583695>
- [3] Sandhu JK, Kulka M. Décoder la communication mastocyte-microglie dans les maladies neurodégénératives. *Int J Mol Sci*. 22 janvier 2021 ;22(3) :1093.
- [4] Pinke KH, et al. Les mastocytes devraient-ils être considérés comme des cibles thérapeutiques dans la sclérose en plaques ? *Neural Regen Res*. 2020 Nov;15(11):1995-2007.
- [5] Pinke KH, et al. Calmer les mastocytes avec du kétotifène : une stratégie potentielle pour le traitement de la sclérose en plaques ? *Neurotherapeutics*. 2020 janv.;17(1):218-234.
- [6] Brown MA, Weinberg RB. Mastocytes et cellules lymphoïdes innées : des acteurs sous-estimés dans la maladie démyélinisante auto-immune du SNC. *Front Immunol*. 2018 ; 9 : 514.
- [7] Skaper SD, Facci L, Zusso M, Giusti P. Une vision centrée sur l'inflammation des maladies neurologiques : au-delà du front neuronal *Cell Neurosci*. 2018 ; 12 : 72.
- [8] Hendriksen E, et al. Mastocytes dans la neuroinflammation et les troubles cérébraux *Neurosci Biobehav Rev*. 2017;79:119-133.

[9] Elieh-Ali-Komi D, Cao Y. Rôle des mastocytes dans la pathogenèse de la sclérose en plaques et de l'encéphalomyélite auto-immune expérimentale. Clin Rev Allergy Immunol. 2017;52(3):436-445.

[10] Conti P, Kempuraj D. Rôle important des mastocytes dans la sclérose en plaques. Mult Scler Relat Disord. 2016;5:77-80.

[11] Skaper SD, Facci L, Giusti P. Mastocytes, cellules gliales et neuroinflammation : partenaires dans le crime ?. Immunologie. 2014;141(3):314-327.

[12] Skaper SD, et al. Microglie et mastocytes : deux pistes sur la route de la neuroinflammation. FASEB J. 2012;26(8):3103-3117.

[13] Zappulla JP, Arock M, Mars LT, Liblau RS. Les mastocytes : de nouvelles cibles pour le traitement de la sclérose en plaques ?. J Neuroimmunol. 2002;131(1-2):5-20.

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 molécules 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