



Paris, 9 mars 2020, 21h

## Résumé de la conférence web avec les principaux leaders d'opinion autour des résultats de la phase 2B/3 du masitinib dans les formes progressives de la sclérose en plaques

**AB Science SA** (NYSE Euronext - FR0010557264 - AB) fournit le résumé de la conférence web du 6 mars 2020 sur les formes progressives de la sclérose en plaques avec les principaux leaders d'opinion de cette maladie et sur le rôle du masitinib comme possible traitement dans cette indication.

La présentation de la conférence web est disponible sur le site internet d'AB Science.

Un enregistrement audio de la conférence est disponible à l'adresse suivante :

[https://viaid.webcasts.com/starthere.jsp?ei=1287098&tp\\_key=ba20d13f6c](https://viaid.webcasts.com/starthere.jsp?ei=1287098&tp_key=ba20d13f6c)

Les résultats de l'étude de phase 2B/3 ont été présentés par le professeur Patrick Vermersch, qui était le coordonateur international de l'étude.

Les messages et les résultats clés de la conférence web sont les suivants :

Il existe deux formes principales de sclérose en plaques, la forme récurrente rémittente et la forme progressive. Bien que des progrès significatifs aient été réalisés dans la forme récurrente rémittente de la sclérose en plaques, avec 15 produits enregistrés, il existe toujours un besoin médical non satisfait très important dans le traitement de la sclérose en plaques progressive primaire (PPMS) et la sclérose en plaques secondairement progressive non-active (nSPMS), dans la mesure où il n'y a pas de produit enregistré dans la nSPMS et qu'il y a un seul produit enregistré dans la PPMS.

Etant donné que la PPMS et la nSPMS représentent 50% des patients atteints de sclérose en plaques (environ 500 000 patients en Europe et en Amérique du Nord), il y a urgence à traiter cette importante population.

Les formes récurrentes de la sclérose en plaques sont principalement induites par l'immunité adaptative et périphérique (par exemple, lymphocytes B et lymphocytes T). La plupart des produits enregistrés dans la forme récurrente rémittente de la sclérose en plaques ciblent les cellules T et/ou les cellules B, mais ont échoué ou n'ont pas obtenu de résultats concluants dans les formes progressives de la sclérose en plaques. Au contraire, la PPMS et la nSPMS s'expliquent par d'autres mécanismes, notamment l'implication du système immunitaire inné.

Le masitinib est le premier médicament oral développé dans les formes progressives de la sclérose en plaques qui cible le système immunitaire inné, en particulier les mastocytes et la microglie.

L'étude de phase 2B/3 (AB07002) était une étude prospective, multicentrique, randomisée (2 :1), en double-aveugle, contrôlée par placebo qui visait à évaluer le masitinib comme traitement dans les formes progressives de la sclérose en plaques. Les patients, atteints de sclérose en plaques progressive primaire ou de sclérose en plaques secondairement progressive non-active ont été traités pendant 96 semaines. Leur âge était compris entre 18 et 75 ans et leur score EDSS (Expanded Disability Status Scale) était compris entre 2.0 et 6.0 au moment de leur entrée dans l'étude, indépendamment du délai d'apparition des premiers symptômes.

L'étude était composée de deux sous-études indépendantes testant deux schémas de dose distincts (masitinib à la dose de 4,5 mg/kg/jour par rapport à son propre contrôle placebo (n=301) et la titration de la dose à 6,0 mg/kg/jour par rapport à son propre contrôle placebo (n = 310)).

Le critère d'évaluation principal prédéfini était la variation globale du score EDSS (Expanded Disability Status Scale) par rapport à sa valeur initiale et moyennée sur 8 points de temps mesurés toutes les 12 semaines sur 2 ans, avec une analyse de sensibilité basée sur la variation ordinale du score EDSS (c'est-à-dire +1 si amélioration ; 0 si stable ; -1 en cas d'aggravation). Le délai avant la première progression du score EDSS et le délai jusqu'à la progression confirmée du score EDSS étaient prédéfinis pour l'analyse de sensibilité, bien que l'étude n'avait pas la puissance nécessaire pour détecter un effet statistiquement significatif sur ce critère (la détection d'un effet significatif aurait nécessité environ 1000 patients par groupe de dosage). Des analyses ont été effectuées sur la population en intention de traiter modifiée, qui correspond à tous les patients qui ont pris au moins une dose du médicament de l'étude.

L'étude 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 ( $p=0.0256$ ). Cet effet du traitement était homogène dans les patients PPMS et nSPMS.

L'analyse de sensibilité basée sur la variation ordinale du score EDSS ordinaire a montré une augmentation significative de 39% de la probabilité d'avoir soit une réduction des symptômes soit une progression moindre de la maladie avec le masitinib ( $p = 0,0446$ ). 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 ( $p=0,0093$ ).

Le masitinib a le potentiel pour être le meilleur produit pour traiter la PPMS et la nSPMS en raison de son profil d'efficacité et de tolérance favorable par rapport aux autres médicaments :

- 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% (non statistiquement significatif en raison du nombre limité d'évènements), ce qui se compare favorablement à l'ocrelizumab (24% de réduction) et au siponimod (21% de réduction).
- Le masitinib a montré une différence significative par rapport au placebo de -0,097 en moyenne sur la variation du score EDSS sur une période de 2 ans.
- Le masitinib est un produit administré par voie orale qui n'est pas un immunosuppresseur et qui peut être donné après des années de traitement antérieur à base d'immunosuppresseurs dans la nSPMS.

La tolérance du produit dans l'étude était conforme au profil de risque connu du masitinib.

Aucun effet significatif du traitement sur le score EDSS n'a été observé pour le masitinib à plus forte dose (6 mg/kg/jour). Numériquement, les améliorations sur l'efficacité du groupe masitinib titration à 6,0 mg/kg/jour étaient comparables à celles du groupe masitinib à 4,5 mg/kg/jour. Cependant, le comparateur placebo du groupe titration à 6,0 mg/kg/jour a montré une amélioration anormale dans la variation du score EDSS, sur les patients atteints de PPMS (alors que le comparateur placebo pour le groupe de 4,5 mg/kg/jour était conforme à la littérature historique). Par conséquent, le schéma de dose avec titration à 6,0 mg/kg/jour a été jugé non concluant. Étant donné que la balance bénéfique/risque est positive à la dose de 4,5 mg/kg/jour, le schéma de dose avec titration à 6,0 mg/kg/jour ne sera pas poursuivi dans la sclérose en plaques.

AB Science présentera les résultats détaillés de l'étude lors d'un ou plusieurs congrès scientifiques majeurs dans les 6 prochains mois.

AB Science va se rapprocher de la FDA (à travers la procédure de *EOP2 meeting*) et de l'EMA (à travers de la procédure de *Scientific Advice*) afin de discuter des prochaines étapes du développement du masitinib dans le traitement des formes progressives de la sclérose en plaques, et notamment la possibilité de déposer un dossier d'enregistrement basé sur l'étude AB07002 comme seule étude pivot, et du design d'une étude confirmatoire si celle-ci était demandée par les autorités.

Les droits de propriété intellectuelle du masitinib sont protégés jusqu'en 2031 dans la sclérose en plaque, et possiblement 2040 grâce à un nouveau brevet déposé sur la base des résultats de l'étude AB07002

Le professeur Patrick Vermersch, directeur du département de Neurologie à l'Université de Lille en France et investigateur coordonnateur de l'étude AB07002, a déclaré : « *Ces résultats sont très importants dans la mesure où c'est la première fois qu'un produit ciblant les cellules de l'immunité innée, les mastocytes et la microglie, par opposition à la stratégie classique qui consiste à cibler les cellules de l'immunité adaptative, les cellules B et les cellules T, apporte un bénéfice dans le traitement des formes progressives de la sclérose en plaques* ».

Robert Fox, professeur de neurologie au Cleveland Clinic Lerner College of Medicine (Etats-Unis) a déclaré : « *Ces résultats sont encourageants et sont cliniquement pertinents et homogènes sur plusieurs analyses effectuées sur le score EDSS et sur les deux phénotypes de la maladie – la PPMS et la nSPMS* ».

Friedemann Paul, professeur de Neuroimmunologie Clinique et chef de la clinique de consultations externes de Neuroimmunologie au Centre de Recherche expérimentale et Clinique (Berlin, Allemagne) a indiqué : « *Cette étude montre pour la première fois un bénéfice durable sur la progression du handicap chez une population de patients qui présente un stade très avancé de la maladie. De plus, la tolérance du produit est aussi importante que son efficacité, dans la mesure où le masitinib n'est pas immunosuppresseur et par conséquent son profil de tolérance est adapté pour une administration sur le long terme* ».

### **Biographies des principaux leaders d'opinion**

Les leaders d'opinion suivants ont participé à la web conférence :

#### **Patrick Vermersch, MD, PhD**

Patrick Vermersch, PhD, a étudié la médecine au CHU de Lille, France, où il a obtenu son diplôme en neurologie. Il a ensuite terminé ses études dans des domaines de recherche plus fondamentaux, principalement en biologie cellulaire entre 1990 et 1994 avec un doctorat axé sur les anomalies biochimiques associées à la maladie d'Alzheimer et à d'autres maladies neurodégénératives. Il a également mené des recherches liées à la caractérisation des anomalies post-transcriptionnelles des protéines Tau. Ses axes de recherche se sont ensuite orientés vers la sclérose en plaques. En 2000, il a créé avec des collègues le premier réseau de sclérose en plaques dans le nord de la France afin d'améliorer les soins et la recherche dans la sclérose en plaques. Le professeur Vermersch fait partie du département de neurologie à l'Université de Lille, qui traite de la sclérose en plaques et d'autres maladies neuroinflammatoires. Les principaux intérêts scientifiques du département sont la neuro-immunologie et les marqueurs de l'évolution de la maladie. En 2019, il est devenu membre du conseil d'administration de la Fondation européenne Charcot.

Le professeur Vermersch est actuellement vice-président de la recherche en biologie et santé à l'Université de Lille. Ses axes de recherche actuels sont les marqueurs pronostiques de la sclérose en plaques et la neuro-immunologie. Il participe à de nombreuses études dans la sclérose en plaques en tant que membre du comité scientifique. Il a écrit environ 400 publications en tant qu'auteur ou co-auteur.

#### **Friedemann Paul, MD**

Le Dr Paul est professeur de neuroimmunologie clinique et chef de la clinique de consultations externes de neuroimmunologie au Centre de Recherche expérimentale et Clinique. Il coprécide le Centre de Recherche Clinique et Expérimentale de la Charité sur la sclérose en plaques. Ses principaux domaines de recherche sont les nouvelles techniques d'imagerie dans les troubles auto-immunes du système nerveux central, le système visuel dans les troubles neuro-immunologiques et la fatigue et la cognition dans la sclérose en plaques et les maladies apparentées. Le professeur Paul est l'auteur et le co-auteur de plus de 300 publications dans le domaine de la neuroimmunologie clinique et générale.

#### **Robert J. Fox, MD**

Le Dr Fox est neurologue au centre Mellen pour la sclérose en plaques, vice-président de la recherche à l'Institut de neurologie de la clinique de Cleveland et professeur de neurologie au Cleveland Clinic Lerner

College of Medicine. Il a obtenu son diplôme de médecine à l'Université Johns Hopkins, une formation en neurologie à l'Université de Pennsylvanie, une maîtrise en recherche clinique de la Case Western Reserve University et une formation postdoctorale sur la sclérose en plaques à la clinique de Cleveland. Les axes de recherche actuels du Dr Fox se concentrent sur les essais cliniques dans la sclérose en plaques, les techniques d'IRM innovantes pour évaluer la régénération tissulaire après une blessure et les effets des traitements dans la sclérose en plaques, ainsi que la prise de décision des patients et leur tolérance au risque. Il a écrit plus de 200 publications revues par de pairs, chapitres de livres et livres. Il sert de conseiller pour de nombreux essais cliniques de phase I, II, III et IV, et notamment auprès de l'investigateur principal de l'essai de phase II SPRINT-MS du produit ibudilast financé par le NIH dans les formes progressives de la sclérose en plaques. En outre, il est directeur général du registre des patients NARCOMS MS, qui suit actuellement plus de 10 000 personnes atteintes de sclérose en plaques. Le Dr Fox est membre de divers comités consultatifs et d'évaluation pour la National MS Society (États-Unis), l'International Progressive MS Alliance, le General Advisory Council for the Cleveland Clinic Clinical Research Unit, le Editorial Board of Neurology and Multiple Sclerosis Journal, et est également consultant dans de l'industrie pharmaceutique (notamment pour AB Science).

### **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)