



AB SCIENCE ANNONCE AVOIR DÉPOSÉ UNE DEMANDE D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ POUR ALSITEK DANS LE TRAITEMENT DE LA SCLÉROSE LATÉRALE AMYOTROPHIQUE (SLA) QUI A ÉTÉ VALIDÉE PAR L'AGENCE EUROPÉENNE DES MÉDICAMENTS (EMA)

Paris, 24 août 2022, 19h

AB Science SA (Euronext - FR0010557264 - AB) annonce aujourd'hui avoir déposé une demande d'autorisation de mise sur le marché conditionnelle auprès de l'Agence européenne des médicaments (EMA) pour Alsitek (masitinib) dans le traitement de la sclérose latérale amyotrophique (SLA). Cette demande a été validée par l'EMA et l'examen par le Comité des médicaments à usage humain (CHMP) a démarré. Le CHMP a un objectif de 210 jours d'évaluation pour examiner la demande de mise sur le marché.

Cette soumission est basée sur les résultats de l'étude de phase 2/3 AB10015 ainsi que sur le suivi de survie à long terme des patients de l'étude. L'étude AB10015 était une étude randomisée, en double aveugle, contrôlée par placebo sur une durée de traitement de 48 semaines, menée auprès de 394 patients atteints de SLA et évaluant Alsitek en association avec le riluzole par rapport au riluzole administré seul. Les résultats détaillés de l'étude AB10015 et l'analyse de survie à long terme ont été publiés dans les revues *Amyotrophic Lateral Sclerosis and Frontotemporal Degeneration* [1] and *Therapeutic Advances in Neurological Disorders* [2].

Cette soumission fait suite à une réunion de pré-soumission qui s'est tenue avec le rapporteur du CHMP et au cours de laquelle de nouvelles données générées avec Alsitek dans la SLA ont été présentées, en particulier un bénéfice clinique avec une augmentation de 25 mois de la survie globale médiane pour les patients atteints de SLA modérée, qui est une population de patients qui ressemble étroitement aux patients nouvellement diagnostiqués. Au cours de cette réunion de pré-soumission, AB Science a également présenté la manière dont les points soulevés dans le cadre de la précédente évaluation d'Alsitek par le CHMP dans la SLA (EMA/406203/2018) ont été résolus, en particulier :

- Le mode d'action d'Alsitek dans la SLA, qui a été bien démontré et publié dans des publications évaluées par des pairs [3-8].
- Un nouveau contrôle de toutes les données d'efficacité et de tolérance ainsi qu'une réévaluation complète de la base de données de tolérance d'Alsitek.
- Des analyses supplémentaires sur le critère d'analyse principal, imputant toutes les données manquantes liées aux interruptions de traitement prématurées, et une analyse conservatrice imputant les données manquantes en appliquant une pénalité pour les patients ayant interrompu le traitement avec Alsitek pour manque d'efficacité ou pour toxicité. Ces analyses sont positives et montrent un effet du traitement en faveur d'Alsitek, ce qui est convergent avec l'analyse principale.
- Les données de survie à long terme montrant un bénéfice significatif en faveur d'Alsitek chez les patients atteints de SLA modérée (différence de 25 mois dans la survie globale médiane entre les groupes de traitement, hazard ratio 0,56 (95%CI [0,32;0,96])).

Alain Moussy, président et co-fondateur d'AB Science, a déclaré : « *La SLA est une maladie dévastatrice et il y a un besoin médical très important pour que de nouveaux traitements susceptibles d'améliorer la vie des patients soient disponibles le plus rapidement possible. AB Science est résolue à mettre à disposition un traitement visant à modifier l'évolution de la maladie des personnes atteintes de SLA, un médicament qui*

peut changer la perspective des patients à long terme. AB Science continuera à travailler en étroite collaboration avec toutes les agences dans le monde afin de fournir le masitinib aux patients selon les dispositifs réglementaires appropriés ».

A propos de l'étude AB10015

L'étude AB10015 était une étude clinique de phase 2/3 randomisée, contrôlée par placebo. L'objectif de cette étude était d'évaluer l'efficacité et la tolérance d'Alsitek à deux doses différentes (4,5 ou 3,0 mg/kg/jour) lorsqu'il est administré en association au riluzole pendant 48 semaines, comparativement au placebo administré en association au riluzole, chez des patients atteints de SLA. Cette étude a utilisé un design stratifié de manière prospective et basé sur le taux de progression du score ALSFRS-R (Amyotrophic Lateral Sclerosis Functional Rating Scale – Revised), calculé depuis le début de la maladie jusqu'à l'inclusion du patient (Δ FS). Un seuil de 1,1 point/mois a permis de distinguer les patients à « progression normale » (Δ FS<1,1, population « Normal Progressor ») des patients à « progression rapide » (Δ FS \geq 1,1, population « Fast Progressor »). Le critère principal d'efficacité était la variation du score ALSFRS-R entre l'inclusion et la semaine 48 entre les groupes de traitement (Alsitek versus placebo) dans la population « Normal Progressor ».

L'analyse primaire d'efficacité pré-spécifiée sur les patients recevant Alsitek à la dose de 4,5 mg/kg/jour avec un Δ FS inférieur à 1,1 points/mois (« Normal Progressor ») a montré un bénéfice significatif par rapport au placebo avec une différence entre les groupes sur la variation du score ALSFRS-R de 3,4 points (9,2 vs 12,6) ; $p=0,016$. Cela correspond à un ralentissement de 27 % du taux de déclin fonctionnel. Les analyses de sensibilité, basées sur le modèle d'imputation multiple, imputant toutes les données à la semaine 48 pour tous les patients ayant interrompu le traitement prématurément, ainsi que sur le modèle d'imputation multiple avec « jump-to-reference », consistant à traiter l'interruption prématurée du traitement dans le groupe Alsitek comme si le patient recevait un placebo à partir de l'interruption, sont restées significatives (Δ ALSFRS-R de 3,4 points ; $p=0,020$ et Δ ALSFRS-R de 2,8 points ; $p=0,039$, respectivement).

Une analyse de sensibilité a été effectuée chez les patients atteints de SLA modérée (score ALSFRS-R ≥ 2 sur chaque composante individuelle du score ALSFRS-R au moment de l'inclusion et Δ FS<1,1), ce qui correspond à des patients atteints de SLA étant à un stade précoce de leur maladie et nouvellement diagnostiqués. Dans cette cohorte de patients, on a constaté une réduction significative de 44 % du risque de décès (différence de 25 mois dans la survie globale médiane entre les groupes, log rank $p=0,0478$; hazard ratio 0,56 (95%CI [0,32;0,96], Cox $p=0,036$). Le bénéfice était déjà apparent à la fin de la période de traitement de l'étude, avec une réduction significative de 65% du risque de décès (hazard ratio 0,35 (95%CI [0,13;0,95], Cox $p=0,039$)).

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 randomized clinical trial. *Amyotroph Lateral Scler Frontotemporal Degener.* 2020;21(1-2):5-14. doi:10.1080/21678421.2019.1632346
- [2] 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
- [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] Kovacs M, Alamón C, Maciel C, et al. The pathogenic role of c-Kit+ mast cells in the spinal motor neuron-vascular niche in ALS. *Acta Neuropathol Commun.* 2021;9(1):136. doi:10.1186/s40478-021-01241-3
- [5] 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
- [6] 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>.

[7] 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>.

[8] 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.

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.

A 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 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