



AB SCIENCE A OBTENU L'AUTORISATION DE PLUSIEURS PAYS EUROPÉENS POUR INITIER L'ETUDE CONFIRMATOIRE DE PHASE 3 AVEC LE MASITINIB DANS LA SCLEROSE LATÉRALE AMYOTROPHIQUE

CETTE AUTORISATION FAIT SUITE A LA VALIDATION DU PROTOCOLE PAR L'EMA ET A L'AUTORISATION RECUE DE LA FDA

Paris, le 24 juillet 2025, 8h

AB Science SA (Euronext - FR0010557264 - AB) annonce aujourd'hui que l'étude confirmatoire de phase 3 avec le masitinib dans la sclérose latérale amyotrophique (SLA) (étude AB23005) a été autorisée par une première série de pays européens (Espagne, Grèce, Slovaquie) dans l'étape 2 du *Clinical Trials Information System*, CTIS. Cette autorisation fait suite à la validation par l'EMA du protocole harmonisé approuvé à l'issue de la Phase 1 du CTIS ainsi qu'à l'autorisation reçue de la part de la FDA. Elle met à présent AB Science dans la possibilité d'initier cette étude d'enregistrement, en Europe et aux Etats Unis.

Le professeur Albert Ludolph, MD, PhD (Université d'Ulm, Allemagne), investigateur principal de l'étude, a déclaré : *"Cette étude de phase 3 représente un espoir important car elle s'appuie, d'une part, sur une première étude de phase 2B/3 AB10015 d'une durée longue de 48 semaines ayant généré une hypothèse forte avec une survie significative de plusieurs mois chez les patients ciblés dans cette étude confirmatoire, et d'autre part, sur de nombreuses études précliniques qui éclairent de manière convaincante le mode d'action du masitinib dans la SLA et son action sur des biomarqueurs tels que les neurofilaments (NfL) en ciblant les mastocytes et la microglie."*

▪ Alignement avec la FDA et l'EMA sur le design de la phase 3 et en particulier la population de l'étude concentrée sur les patients qui répondent le mieux au masitinib

L'étude AB23005 est une étude de phase 3 prospective, multicentrique, randomisée, en double aveugle, contrôlée par placebo, en 2 groupes parallèles, visant à confirmer l'efficacité et la tolérance du masitinib (à la dose de 4.5 mg/kg/jour en association avec le riluzole) par rapport au riluzole associé à un placebo après 48 semaines de traitement dans la sclérose latérale amyotrophique.

L'étude doit inclure 408 patients (randomisation 1:1) atteints de SLA, ayant une vitesse de progression de la maladie dite normale (i.e. déclin du score fonctionnel inférieur à 1.1 points par mois) et n'ayant encore aucune perte totale de fonction (i.e. score de au moins 1 sur chacun des 12 items du score ALSFRS-R). Les patients américains recevant l'Edaravone pourront également participer à l'étude, la prise de ce médicament étant un facteur de stratification.

Ce design a fait l'objet d'une validation lors des interactions avec les autorités de santé européennes, notamment sur les critères de la population optimale choisie pour l'étude confirmatoire :

- Patients sans progression rapide : Les experts du groupe consultatif scientifique neurologie (SAG-N) de l'EMA ont considéré la catégorisation de la population de l'étude avec les progresseurs normaux, en utilisant un taux moyen de changement de l'ALSFRS-R inférieur à 1,1 points par mois comme seuil, comme cliniquement pertinente et conforme à l'évolution attendue de la maladie, et donc acceptable dès lors qu'elle est prédéfinie, ce qui est le cas pour cette étude.

- Patients sans perte complète de fonction : Les experts du SAG-N ont estimé que l'échelle ALSFRS-R est largement utilisée dans la pratique clinique et que des critères d'administration sont disponibles pour les professionnels de santé. Par conséquent, le sous-groupe des patients atteints de SLA très sévère (qui ont un score de zéro sur au moins un des 12 items individuels de l'ALSFRS-R) peut être facilement identifiable dans la pratique clinique.

Dans ce sous-groupe défini comme les patients avant toute perte complète de fonction et avec une progression normale de la maladie ($\Delta\text{FS} < 1,1$), qui correspond à la population optimale des meilleurs répondeurs au masitinib et devant être incluse dans l'étude AB23005, l'étude AB10015 a généré des résultats extrêmement solides, avec une augmentation de la médiane de survie de +12 mois.

Cette population optimale représente environ 75% de la population totale des patients atteints.

Masitinib 4.5 mg/kg/jour vs placebo		Analyse Principale AB10015	Analyse Sous-Groupe des Patients avec les critères de l'Etude AB23005
Critère principal EMA $\Delta\text{ALSFRS-R}$ *	Différence des moyennes	2.68	3.13
	Valeur p	0.0462	0.0308
Critère principal FDA CAFS	Bénéfice relatif	+ 14.8%	20.2%
	Valeur p	0.0776	0.0290
Qualité de Vie (ALSAQ-40*)	Différence des moyennes	-6.04	-6.22
	Valeur p	0.0305	0.044
Fonction Respiratoire (FVC *)	Différence des moyennes	5.85	7.59
	Valeur p	0.0931	0.0384
Médiane PFS	Gain	+ 4 mois	+ 9 mois
	Médiane [95% CI]	20 vs 16	25 vs 16
	Valeur p (log rank)	0.0159	0.0057
Médiane sur Survie (SG)	Gain	+ 6 mois	+ 12 mois
	Médiane [95% CI]	46 vs 40	53 vs 41
	Valeur p (log rank)	0.0761	0.0192

* Analyse CIR : Copy Increment in Reference ; FVC : Forced Vital Capacity ; PFS : Survie sans Progression ; SG : Survie Globale

▪ Optimisation de la taille de l'échantillon statistique pour maximiser les chances de succès

La population optimale représentait environ 90 patients par groupe de traitement dans l'étude AB10015. L'effet du masitinib était statistiquement significatif ($p=0.0290$) sur le critère CAFS qui est le critère reconnu par la FDA.

L'étude AB23005 recrutera environ 200 patients par groupe de traitement, soit plus du double, afin de viser une puissance statistique forte pour ce test et maximiser les chances de succès statistique.

▪ Mécanisme d'action démontré visant les mastocytes et les microglies

Le masitinib, grâce à son mécanisme d'action bien démontré, en particulier ses propriétés immunomodulatrices ciblant les mastocytes et la microglie, préserve la fonction neuromusculaire.

- Les propriétés immunomodulatrices du masitinib dans la SLA ont été bien démontrée dans un cadre préclinique à l'aide d'un modèle pertinent qui reproduit la complexité d'une réponse immunitaire multicomposante avec des preuves concomitantes de neurodégénérescence [1-4].
- Le mécanisme d'action du masitinib dans la SLA a été confirmé par des recherches indépendantes. Harrison et collègues ont montré que le traitement de souris SOD1G93A avec du masitinib réduisait significativement l'infiltration des macrophages, prévenait la perte des cellules de Schwann terminales et améliorait la réinnervation des muscles plantaires partiellement dénervés [5].

- Des données pharmacologiques récentes ont montré que les mastocytes infiltraient la moelle épinière en dégénérescence à la fois dans des modèles murins de SLA et chez des patients atteints de SLA [6]. Les résultats indiquent un effet protecteur du masitinib.
- Le masitinib a démontré sa capacité à réduire les niveaux sanguins de neurofilament léger (NfL) dans un modèle de maladie neurodégénérative (modèle EAE) [7].
- Le masitinib a démontré sa capacité à restaurer les performances motrices chez des poissons-zèbres exprimant le mutant TDP-43.

Dans l'ensemble, ces résultats précliniques établissent la plausibilité biologique de l'utilisation du masitinib dans la SLA et soutiennent l'hypothèse que le masitinib peut offrir un bénéfice clinique s'il est administré à un stade précoce de l'évolution de la maladie (c'est-à-dire avant le point de perte permanente de fonction).

▪ **Protection intellectuelle jusqu'en 2037 voire 2042 et protection médicament orphelin**

Sur la base des résultats de l'étude AB10015, AB Science a déposé une demande de brevet portant sur des méthodes de traitement de la SLA (c'est-à-dire un brevet d'utilisation médicale secondaire) avec sa molécule principale, le masitinib et ce brevet a été délivré partout où il a été déposé.

Ce nouveau brevet assure une protection solide du masitinib dans le traitement de la SLA jusqu'en 2037 et dans toutes les zones géographiques où le masitinib pourrait être commercialisé, notamment l'Europe (brevet EP 3240538), les États-Unis (US 10092564), le Canada (CA 3018635), la Chine (ZL201780019760. 9), la Corée du Sud (KR 10-2293847), le Japon (JP 7250312B2), Singapour (SG 11201808106Y), Hong Kong (HK 1261581), Israël (IL 261856), l'Australie (AU M53001274), l'Eurasie (EA 201800499), le Mexique (MX 390495), la Nouvelle-Zélande (NZ 745778) et l'Afrique du Sud (ZA 2018/05810).

Une extension de cette protection de 5 ans est possible dans certains pays.

En outre, le masitinib a reçu la désignation de médicament orphelin pour la SLA à la fois de l'Agence Européenne du Médicament (EMA) et de la Food and Drug Administration (FDA) américaine. Cette désignation de médicament orphelin confère respectivement 10 et 7 ans d'exclusivité commerciale en Europe et aux États-Unis à partir de l'enregistrement du produit. Un tel statut peut également être sollicité au Japon. En cas d'obtention, la durée d'exclusivité commerciale est étendue à 10 ans (contre 4 à 6 ans pour les médicaments classiques).

Références :

- [1] Trias E, Kovacs M, King PH, et al. *Glia*. 2020;68(6):1165-1181.
- [2] Trias E, King PH, Si Y, et al. *JCI Insight*. 2018;3(19):e123249.
- [3] Trias E, Ibarburu S, Barreto-Núñez R, et al. *JCI Insight*. 2017;2(20):e95934.
- [4] Trias E, Ibarburu S, Barreto-Núñez R, et al. *J Neuroinflammation*. 2016;13(1):177.
- [5] Harrison JM, Rafuse VF. *Neurobiol Dis*. 2020;145:105052.
- [6] Kovacs M, Alamón C, Maciel C, et al. *Acta Neuropathol Commun*. 2021;9(1):136.
- [7] Hermine O, Gros L, Tran T-A, et al. (2025) *PLoS ONE* 20(4):e0322199.

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