

Jean Pierre LOZA

Analyste Financier / Equity Analyst

jean-pierre.loza@inextenso-finance.fr

+ 33 1.41.09.44.80

Date de première diffusion : 6 mars 2024

AB Science**Thérapies ciblées : pour le système nerveux central, les maladies inflammatoires et l'oncologie**

AB Science offre une opportunité d'investissement attractive avec un programme de développement clinique diversifié portant sur des besoins médicaux non satisfaits, qu'il s'agisse de pathologies très prévalentes (Sclérose En Plaques, Maladie d'Alzheimer) ou de pathologies orphelines (Sclérose Latérale Amyotrophique, Mastocytose Systémiques Indolente, Leucémie Myéloblastiques Aigue réfractaire), et adapté à la stratégie de partenariat récemment mise en œuvre par la société.

Deux plateformes scientifiquement puissantes...

AB Science développe deux plateformes étayées scientifiquement aux mécanismes d'actions innovants et uniques. Issu de la première, le masitinib adresse de manière ciblée les pathologies du Système Nerveux Central (SNC), ainsi que les pathologies impliquant les mastocytes, cellule de l'immunité innée, impliquée dans de multiples phénomènes physiopathologiques. Un nouvel agent déstabilisant les microtubules, l'AB8939 est issu de la seconde plateforme. Cette molécule innovante présente de multiples avantages potentiels par rapport à ses devancières notamment une insensibilité à la dégradation par le myéloperoxydase et un fort effet synergique avec le traitement de référence, l'azacitidine.

...dont le masitinib qui est parfaitement positionné...

Dans la sclérose latérale amyotrophique (SLA), l'approche proposée avec le masitinib améliore notablement le standard actuel de soin. Le masitinib en inhibant les tyrosines kinases KIT et CSF1R, agit via l'activation des mastocytes et de la microglie à la fois au niveau du SNC et du système nerveux périphérique avec pour effet clinique observé une augmentation de la durée de vie des patients SLA, notamment chez les patients au stade précoce de la pathologie, tout en améliorant leurs capacités fonctionnelles. En ciblant la neuroinflammation médiée par les mastocytes et la microglie, le masitinib, réduit le déclin physique et la transition vers le handicap dans les formes progressives de la sclérose en plaques (SEP). L'action du masitinib dans la maladie d'Alzheimer (MA) se situe surtout dans la réduction du déclin cognitif constaté chez les malades. En outre, l'action du masitinib sur les mastocytes est elle aussi avérée, en particulier dans la mastocytose systémique indolente (MSI) ainsi que potentiellement dans le syndrome d'activation des mastocytes (SAM) et la drépanocytose (SCD).

...aux résultats cliniques avérés...

Le portefeuille clinique d'AB Science est aujourd'hui très avancé et devrait délivrer un certain nombre de résultats d'études cliniques de phase III confirmatoire, notamment dans la SLA et la MSI. Des résultats cliniques plus précoces sont également attendus avec le masitinib dans le SAM et la SCD, ainsi qu'avec le AB8939 dans la Leucémie Myéloïde Aigue réfractaire. Le masitinib est en cours d'évaluation par les autorités réglementaires canadiennes et européennes dans le cadre d'une demande d'autorisation conditionnelle de mise sur le marché dans la SLA, ce qui représente un potentiel d'accélération fort à court terme en cas d'issue favorable, sans remettre en cause la perspective d'enregistrement à terme sur la base de l'étude confirmatoire en cours, en cas d'issue défavorable.

Un bon « timing » pour investir : Achat fort

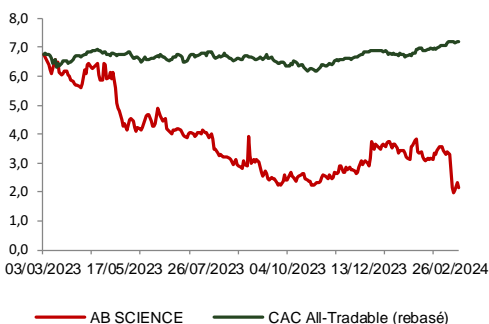
Nous initions la couverture de la société avec une opinion d'achat fort et une objectif de cours de 3,79 €.

Opinion**1. Achat Fort****Cours (clôture au 4 mars 24)****2,13 €****Objectif de cours****3,79 € (+77,8%)****Market data**

Code Reuters / Bloomberg	AB.PA / AB:FP
Capitalisation boursière	108,78 M€
Valeur d'entreprise	95,84 M€
Flottant	5,02 M (23,7%)
Nombre d'actions	46936 000
Volume quotidien	578 851
Taux de rotation du capital (1 an)	77.16%
Plus Haut (52 sem.)	€6,75
Plus Bas (52 sem.)	€1,96

Performances

Absolue	1 mois	6 mois	12 mois
	-32,8%	-29,8%	-68,4%

**Current shareholding structure**

Autres Investisseurs : 63,6% ; AMY SAS : 23,1% ; Alain Moussy : 13,3% ;

Agenda

T2 2024: decision EMA

30 4 2024: CA Résultats annuels 2023

Key figures

	2022	2023E	2024E	2025E	2026E
Produits Exp (M€)	0,95	0,93	0,99	1,10	1,19
Evolution (%)	-42,1%	-1,4%	5,6%	11,2%	8,8%
EBITDA (M€)	-18,89	-19,10	-17,89	-18,78	-19,41
EBIT (M€)	-19,26	-19,19	-17,98	-18,69	-19,32
Marge sur EBIT (%)	NS	NS	NS	NS	NS
RN pdg (M€)	-19,59	-19,45	-18,27	-19,01	-19,67
Marge Nette (%)	NS	NS	NS	NS	NS
BPA	-0,42	-0,38	-0,36	-0,37	-0,39

Ratios

	2022	2023E	2024E	2025E	2026E
VE / CA	163,73	166,13	171,02	138,59	132,52
VE / EBITDA	-8,20	-8,12	-9,42	-8,09	-8,14
VE / EBIT	-8,04	-8,08	-9,37	-8,13	-8,18
P / E	-6,58	-5,10	-5,59	-5,95	-5,72
Gearing (%)	NS	NS	NS	NS	NS
Dette Nette / EBITDA	2,44	2,42	3,34	2,30	2,54
ROCE (%)	-142%	-61%	-248%	38%	33%

In Extenso Finance et l'émetteur ont convenu qu'In Extenso Finance produira et diffusera une recherche en investissement sur ledit émetteur en tant que service à l'émetteur. Voir avertissements importants en fin de document. Pour plus d'informations sur In Extenso Finance et ses procédures internes, se référer au site Internet <https://finance.inextenso.fr/debt-equity-advisory>.

Présentation de la société

Créée en 2001, AB Science est une société au stade clinique qui conçoit et développe ses propres molécules thérapeutiques et se spécialise sur les molécules de synthèse chimique, particulièrement les inhibiteurs de tyrosine kinase, une classe de médicaments qui modifient les voies de signalisation au sein de cellules.

AB Science a initié une série d'essais cliniques dans différentes indications avec le masitinib, une molécule qui inhibe sélectivement les tyrosines kinases KIT, CSF1R et qui module ainsi l'activité des mastocytes et des macrophages, cellules de première ligne de l'immunité innée, impliquée dans de nombreux phénomènes neurodégénératifs et inflammatoires.

Dans les pathologies neurodégénératives comme la sclérose latérale amyotrophique (SLA), les formes progressives de la sclérose en plaques (SEP) et la maladie d'Alzheimer (MA), c'est le pendant anti-neuroinflammation et neuroprotection du masitinib, qui est mobilisé. L'implication des mastocytes ouvre un autre champ d'indications pour le masitinib, comme la mastocytose systémique indolente (MSI), le syndrome d'activation des mastocytes (SAM), mais également la drépanocytose (SCD). Des développements sont en cours avec le masitinib dans le Covid et le cancer de la prostate métastase éligible au docétaxel.

AB Science est déjà à un stade très avancé, puisque le masitinib est en phase III confirmatoire, dernier stade avant l'enregistrement, dans 4 indications, la SLA, les formes progressives de la SEP, la MA, et la MSI. En outre, la société s'est rapprochée de deux instances réglementaires (EMA, Santé Canada), pour un enregistrement conditionnel du masitinib dans la SLA sur la base d'une première étude de phase IIB qui était positive.

AB Science développe aussi une nouvelle plateforme en hématologie basée sur des molécules déstabilisant les microtubules (MDM). L'AB8939, actuellement en phase I, premier composé issu de cette plateforme combine plusieurs atouts pour son développement dans les LMA, à savoir une capacité à surmonter les mécanismes de « multidrug résistance », une capacité à ne pas être désactivé par la myéloperoxydase, et enfin un fort effet synergique avec le traitement de référence, l'azacitidine.

Méthode de valorisation

Nous avons utilisé plusieurs méthodes pour valoriser AB Science. Tout d'abord en évaluant les projets les plus avancées cliniquement (phases III initiées), puis en réalisant une somme des parties. Ensuite, nous avons utilisé une DCF et des comparables boursiers.

VAN Ajustée au risque par projets (rNPV)

Notre valorisation par le modèle rNPV s'appuie pour le scénario de base sur 2 indications très avancées: SLA, MSI et dans une moindre mesure sur la LMA et le SMD s'établit à 5€ par action.

Somme des parties (SOP)

La méthode de la somme des parties permet de prendre en compte les spécificités de chaque projet avec des critères qui lui sont propres. Cette méthode fait ressortir une juste valeur du titre de 4,79€ par action

DCF de l'ensemble du portefeuille

L'actualisation des flux de trésorerie d'exploitation disponibles, avec un coût moyen pondéré des ressources de 14,8% valorise le titre à 4,64€ par action.

Comparables boursiers

Après avoir composé un échantillon, certes non exhaustif, néanmoins important d'une dizaine de sociétés actives en neurologie et en neuro-oncologie. L'approche par les multiples boursiers en ne retenant que les ratios VE/CA aboutit à une valorisation de 1,13 € par action.

Objectif de cours

Il ressort donc de ces méthodes et pour un scénario de base, un objectif de cours de 3,79€ et une recommandation d'Achat Fort. Cependant nous avons conduit une analyse de sensibilité basée sur plusieurs scénarii.

FFOM

Forces

- Savoir-faire reconnu avec des produits innovants;
- Equipe de direction et scientifique stable et impliqué au capital ;
- Deux plateformes propriétaires innovantes aux stades à la maturité différente ;
- Efficacité statistiquement démontrée dans plusieurs indications de MND et maladies inflammatoires;

Faiblesses

- Limitation de la capacité d'auto-financement;

Opportunités

- Marchés importants structurellement en croissance ;
- Besoins médicaux réels en MND et Inflammation ;
- Masitinib en phase d'enregistrement conditionnel (Canada, EMA) ;
- Barrières à l'entrée pour les traitements innovants du secteur;

Menaces

- Besoins de fonds supplémentaires pour la poursuite du développement ;
- Développement des deux principaux actifs pourrait progresser moins rapidement que prévu.
- Concurrence très active aussi bien dans les MND qu'en oncologie ou en inflammation chronique ;
- Politique de remboursement et aspects réglementaires contraignants ;

Synthèse et Opinion

C'est une véritable opportunité que de se positionner aujourd'hui sur AB Science, en premier lieu parce que la société dispose d'un programme de développement clinique diversifié et mature, étayé par des résultats cliniques probants reconnus par de nombreuses publications revues par les pairs, et qui se situe à la dernière étape du développement avant une demande d'enregistrement réglementaire : les phases III confirmatoires.

Une première étude de phase III confirmatoire est en cours dans la SLA avec l'objectif de confirmer le ralentissement de la progression de la maladie. Une autre étude de phase III se déroule actuellement dans la mastocytose indolente. En outre, la FDA a autorisé la société à réaliser deux phases III confirmatoires avec le masitinib l'une dans les formes progressives de la Sclérose En Plaques, l'autre dans la Maladie d'Alzheimer, validant la pertinence des résultats de phase IIB obtenus dans ces indications.

Ainsi, le newsflow de la société devrait donc être soutenu sur les 12 prochains mois avec la poursuite de ces essais. En outre, la stratégie de partenariat récemment initiée par la société offre une perspective de valorisation à court terme.

Par ailleurs, deux demandes d'enregistrement conditionnel dans la SLA sont en cours d'évaluation auprès de l'EMA et de Santé Canada (demande de reconsidération en cours), et si l'une était accordée, la société serait alors dans une situation « Blue sky ». A contrario, nous considérons qu'un refus ne constituerait, ni un échec du programme (car la règle reste d'enregistrer sur la base de deux études de phase III), ni une remise en question de la pertinence de l'utilisation du masitinib dans le SLA qui pourra être validée par la phase III confirmatoire en cours.

C'est pourquoi nous initions la couverture d'AB Science avec une Opinion Achat Fort et un objectif de cours de 3,79€ par titre, soit un potentiel d'upside important de +77,8%.

1	THESE D'INVESTISSEMENT	4
2	INTRODUCTION	6
3	VALIDITE CLINIQUE : DES RESULTATS CLINIQUES AVERES... ..	7
3.1	PHASE IIb/III DU MASITINIB DANS LA SLA : SURVIE GLOBALE AMELIOREE	7
3.2	PHASE IIb/III DU MASITINIB DANS LA SEP : RALENTISSEMENT DE LA PROGRESSION	8
3.3	PHASE IIb/III DU MASITINIB DANS LA MA : CONFORTER LE POSITIONNEMENT	10
4	...QUI PREPARENT LA DEMONSTRATION DE L'UTILITE CLINIQUE ET LE REGLEMENTAIRE	12
4.1	PHASE 3 DE CONFIRMATION DANS LE SLA (AB19001 ; NCT03127267)	12
4.2	PHASE III DE CONFIRMATION DANS LA SEP (MAXIMS, NCT05441488)	12
4.3	PHASE 3 DE CONFIRMATION DANS LA MA (AB21004, NCT05564169)	13
4.4	PEUT-ON COMPTER SUR UN ENREGISTREMENT CONDITIONNEL AVANT LA PHASE III CONFIRMATOIRE ?	13
5	MASITINIB : UNE DEMONSTRATION EN PASSE DE REUSSIR DANS LES MND ?	15
5.1	ASTROCYTES, MICROGLIE ET MASTOCYTES... ..	16
5.2	...ET MASITINIB : LES RELATIONS DANS LES MND	17
5.3	RAPPELS SUR LES MALADIES NEURODEGENERATIVES	18
6	AUTRES INDICATIONS POUR LE MASITINIB	20
6.1	LES MALADIES DES MASTOCYTES	21
6.2	LA DREPANOCYTOSE OU ANEMIE FALCIFORME	23
7	MASITINIB : TYROSINES KINASES ET THERAPIES CIBLEES	24
7.1	THERAPIES CIBLEES : AGIR AU NIVEAU MOLECULAIRE	26
8	UN NOUVEL AGENT DESTABILISANT LES MICROTUBULES : AB8939	26
8.1	AB8939 : DES DONNEES PRECLINIQUES SOLIDES	28
8.2	RESULTATS PRELIMINAIRES ET POSITIONNEMENT	29
9	MARCHES, TRAITEMENTS DE REFERENCE ET OPPORTUNITES	30
9.1	DES MARCHES GLOBAUX EN EVOLUTION RAPIDE	30
9.2	LA SLA : UN REGLEMENTAIRE TRES ACTIF	31
9.3	LA SEP : UN CHANGEMENT DE PARADIGME VERS LES FORMES PROGRESSIVES	32
9.4	LA MA : MODERNISATION DE L'APPROCHE THERAPEUTIQUE	33
9.5	LES MALADIES DU MASTOCYTE	33
9.6	LA DREPANOCYTOSE	34
9.7	LMA, SMD : AB8939 PEUT REDUIRE LA RESISTANCE	35
9.8	DES SECTEURS CONCURRENTIELS AUX LICENSING ET M&A NOMBREUX	35
10	ELEMENTS FINANCIERS	37
10.1	UN EXERCICE 2022 EN FORTE PROGRESSION ET UN S1 2023 EN PHASE	37
10.2	UNE STRATEGIE DE COMMERCIALISATION GLOBALE	38
10.3	SCENARIOS DE COMMERCIALISATION EN FONCTION DES INDICATIONS	38
11	VALORISATION	42
11.1	DETERMINATION DU TAUX D'ACTUALISATION	42
11.2	RNPV	43
11.3	SOMME DES PARTIES (SOTP) (SCENARIO DE BASE)	45
11.4	DCF DE LA SOCIETE	46
11.5	COMPARABLES	47
11.6	PARTENARIATS SUR LE MASITINIB DANS LA SEP ET/OU LA MA (SCENARIO BLUE SKY)	49
11.7	SYNTHESE (SCENARIO DE BASE) ET AUTRES SCENARIOS	49
12	ANNEXES	52
12.1	PROPRIETE INTELLECTUELLE	52
12.2	GOVERNANCE	53
13	SYNTHESE DES COMPTES	54

1 Thèse d'Investissement

AB Science : Deux molécules à des degrés divers d'avancement issues de deux plateformes distinctes...

AB Science est une société biopharmaceutique qui conçoit et développe des molécules dans plusieurs indications majeures en termes de santé publique et qui dispose aujourd'hui de deux plateformes au stade du développement clinique. Issu de la première plateforme, le masitinib est un inhibiteur de tyrosines kinases, des enzymes intracellulaires essentielles dans les mécanismes de transfert d'information entre l'extérieur et l'intérieur des cellules. Cette molécule orale a été conçue et développée pour cibler certaines cellules du système immunitaire inné : les mastocytes et les macrophages/microglies. Ces cellules ont été initialement cantonnées comme de simples effecteurs de la réaction allergique, mais les avancées scientifiques ont montré leur implication dans bien d'autres mécanismes pathologiques, en particulier des maladies neurodégénératives, mais aussi des maladies inflammatoires et certains cancers. L'autre plateforme d'AB Science est organisée autour des agents déstabilisant les microtubules. Elle adresse aujourd'hui des cancers hématologiques pour lesquelles des résistances aux agents anti-tubuliniques ont été démontrés. Une première molécule a été identifiée et synthétisée, l'AB8939. Outre une très forte activité *in vitro* et *in vivo* notamment dans des modèles PDX murins de résistance à la cytarabine, cette nouvelle molécule chimique, présente trois caractéristiques très pertinentes pour un développement dans la leucémie myéloïde aigue (LMA), notamment pour les patients réfractaires ou en rechute. Elle n'est pas transportée par les pompes d'efflux Pgp/BRCP et échappe donc aux principaux mécanismes de multidrug résistance, dont souffrent les inhibiteurs d'origine naturelle de la tubuline (*taxanes* et *vinca-alkaloïdes*). Elle n'est pas désactivée par la myéloperoxydase, comme le sont les *vinca-alkaloïdes*, une enzyme présente dans les cellules myéloïdes, et enfin elle présente un fort effet synergique avec l'azacitidine, le traitement de référence de la LMA.

...dans trois types d'indications majeures...

AB Science travaille prioritairement sur les maladies neurodégénératives (MND) telles que la sclérose latérale amyotrophique (SLA), les formes progressives de la sclérose en plaques (SEP), la maladie d'Alzheimer (MA), pour lesquelles les besoins médicaux non satisfaits sont importants. Pour la SLA, qui est une pathologie orpheline, il n'existe aucun traitement qui puisse à minima stopper l'évolution de la pathologie, sinon l'inverser. Il en est de même pour les formes progressives de la SEP ou la MA. L'action neuroprotectrice proposée par le masitinib, qui s'exerce à la fois sur le système nerveux central via son action sur les microglies et les mastocytes et sur le système nerveux périphérique, via son action sur les mastocytes, est très innovante. Il existe aujourd'hui un consensus scientifique fort sur le fait que les médicaments visant ces cellules immunitaires sont à la pointe de la recherche concernant les mécanismes physiopathologiques des maladies neurodégénératives, et que les médicaments visant ces cibles auront un fort potentiel thérapeutique.

De même, le masitinib possède des applications évidentes dans les pathologies spécifiques des mastocytes comme la Mastocytose Systémique Indolente (MSI), le Syndrome d'activation des mastocytes (SAM), un groupe de pathologies invalidantes caractérisées par des mécanismes d'activation incontrôlée des mastocytes dans une variété de tissus et d'organes. Au sein de ces pathologies, l'apport du masitinib qui cible l'élément essentiel de la physiopathologie de ces affections apparaît comme assez sûr. Les mastocytes pourraient également jouer un rôle important dans les formes sévères de la drépanocytose et le masitinib pourrait ainsi jouer un rôle bénéfique dans le traitement de crises vaso-occlusives associées à cette maladie, et le développement clinique du masitinib en phase 1/2 en partenariat avec l'AP-HP dans la drépanocytose fait partie des projets lauréats et financés dans le cadre du sixième appel à projets "recherche hospitalo-universitaire en santé" du Programme d'investissements d'avenir. Outre ces développements prioritaires, le masitinib fait également l'objet d'un développement clinique dans le cancer de la prostate métastasé, avec une étude de phase III qui a été réalisée et dans la Covid avec deux études de phase II dont les résultats sont attendus en 2024.

Avec la seconde plateforme d'AB Science adresse l'oncologie et plus précisément certains cancers hématologiques Leucémie Myéloblastique Aigue (LMA), Syndromes Myéloblastiques (SMD), mais aussi d'autres indications comme les sarcomes. Dans ces indications, le pipeline d'AB Science est encore en phase préclinique et clinique de phase I, avec un premier produit l'AB8939. Les premières données démontrent que ces molécules qui déstabilisent la tubuline ont un profil thérapeutique particulièrement intéressant, aussi bien en termes de mode d'action que de ciblage. Les leucémies myéloblastiques touchent majoritairement des individus âgés (> 60 ans) et leur prévalence est en croissance au regard de l'allongement général de la durée de vie, sont en croissance. Par ailleurs, AB Science développe un deuxième produit avec une nouvelle formulation pour les sarcomes (tumeurs solides pour lesquelles les besoins médicaux sont aussi très importants).

...sur des marchés importants aux besoins médicaux insatisfaits...

Selon Allied Market Research, le marché global des traitements contre la SLA, aurait été supérieur à \$662,3 millions en 2022 et augmenterait de 4,6% sur la période 2022-2032. En 2032, la valeur du marché devrait se situer à 1 039 millions de dollars. Bien que considérée comme une maladie rare, la SLA touche 450 000 personnes à travers le monde dont 30 000 personnes uniquement aux Etats-Unis et présente donc un potentiel de marché significatif. L'accroissement de la prévalence de la SLA ainsi que le développement de nouvelles approches thérapeutiques sont parmi les éléments essentiels de la croissance de ce marché. La FDA a récemment enregistré plusieurs molécules pour traiter la SLA dont l'*edaravone* (Radicava™) en 2017, le *sodium phénylbutyrate associé au taurursodiol*, Relyvrio™ en 2022 et le *tofersen* (Qalsody™) en 2023. De plus, la demande d'alternatives thérapeutiques qui

modifient l'évolution de la pathologie est croissante. Malgré une espérance de vie moyenne des patients faible entre 2 et 5 ans, les coûts de la SLA aux USA s'établissent à près de \$ 6 milliards. Si le standard de soin demeure le riluzole, une molécule enregistrée en 1995, les soins prodigués aux patients en phase avancée s'échelonnent entre \$145 000 pour le Radicava™ et \$185 000 pour le Qalsody™, qui traite uniquement une forme familiale (mutation SOD1) de la maladie.

Le marché du traitement de la mastocytose systémique indolente est lui aussi en pleine expansion. Il devait atteindre 437,4 millions de dollars en 2023 et afficher une croissance annuelle moyenne de 6,2%, jusqu'en 2033. Une croissance qui prend en compte la meilleure compréhension de la physiopathologie de cette affection notamment avec l'implication de la tyrosine kinase KIT des mastocytes et de ses mutations, ensuite l'émergence de nouvelles alternatives thérapeutiques enregistrées. En effet, l'*avapritinib* (Ayvakit™), un inhibiteur sélectif de la tyrosine kinase KIT mutée D816V, initialement enregistré dans les tumeurs gastrointestinales avancées (GIST) en 2020, a vu son homologation étendue aux mastocytoses agressives, puis à la mastocytose systémique indolente avec un coût annuel que nous estimons à \$198 000. Néanmoins des besoins médicaux subsistent pour cette maladie rare dès lors que les traitements de référence contre la MSI, consistent à soulager les symptômes en réduisant l'activation des mastocytes et donc la libération des médiateurs « intramastocytaires ».

La sclérose en plaques (SEP) est l'une des principales causes d'invalidité neurologique chez les jeunes adultes. Ce qui explique la taille importante du marché mondial de la sclérose en plaques (SEP) a été estimée à 25,2 milliards de dollars en 2023 et devrait croître avec une moyenne annuelle de 4,76 % au cours de la période de prévision 2023-2030 pour atteindre 34,9 milliards de dollars en 2030. Cette maladie auto-immune est très hétérogène. On distingue trois sous-types principaux : les formes récurrentes de la SEP (SEP-RR), la SEP primaire progressive (SEP-PP) et la SEP secondairement progressive avec deux sous-formes : active secondairement progressive (SEP-SPa) et inactive secondairement progressive (SEP-SPn). Bien que des progrès significatifs aient été réalisés dans la forme récurrente rémittente de la sclérose en plaques, avec plus d'une dizaine produits enregistrés, il existe toujours un besoin médical non satisfait très important dans le traitement de la sclérose en plaques progressive primaire (SEP-PP) et dans la sclérose en plaques secondairement progressive non-active (SEP-PSn), dans la mesure où il n'y a pas de traitement efficace dans la SEP-PSn et qu'il y a un seul produit enregistré dans la PPMS. La SEP affecte mondialement près de 2,3 millions de personnes et on estime qu'environ 50 % des patients avec une SEP auront au cours de l'évolution de leur maladie, une forme SEP-PP (10%) et/ou une forme SEP-PSn (40%). Il y a donc urgence à traiter cette importante population. Ainsi le marché du traitement de la sclérose en plaques primaire progressive aurait un taux annuel de croissance de 14,7% pour la période 2022-2031, le conduisant de 828,4 millions de dollars en 2022 à plus de 3,2 milliards de dollars (2031). En mars 2017, l'*ocrelizumab* (Ocrevus™) de Roche a reçu une autorisation de mise sur le marché de la part de la FDA contre les formes récurrentes de SEP ainsi que les formes progressives primaires. Cet anticorps anti-CD20, dont le coût annuel est de \$75 000 aurait généré au premier semestre 2023, près de 3,5 milliards de dollars de ventes globalement.

Le marché de la maladie d'Alzheimer était estimé à 2,2 milliards de dollars en 2020 et devrait croître à un taux de croissance annuel moyen de 20 % au cours de la période de prévision (2021-2035), pour atteindre 13,7 milliards de dollars. Une accélération, due au vieillissement de la population mondiale, mais aussi à l'introduction d'une nouvelle classe thérapeutique, les anticorps anti-A β , qui transforme la prise en charge de la pathologie tout en réduisant l'errance thérapeutique. Plusieurs molécules de cette classe ont été enregistrées très récemment en 2021 et 2023 dans les formes prodromales ou très légères de la maladie. Ces traitements, en influant sur l'évolution de la physiopathologie, modifient le cours de la maladie, notamment en réduisant le déclin cognitif observé chez ces patients. Cependant ces nouvelles molécules, bien qu'ayant transformé en profondeur la vision clinique et réglementaire, ne sont pas actives et efficaces chez les patients ayant des démences légères à modérées, qui restent sans solution thérapeutique. On estime qu'il y aurait actuellement aux USA uniquement, plus de 6 millions d'Américains de tous âges vivent avec la maladie d'Alzheimer et ce nombre devrait atteindre environ 13 millions d'ici 2050, avec des coûts des soins de santé associés à la maladie tout aussi explosifs, estimés à environ 305 milliards de dollars (2020).

... sur lesquels AB Science représente une réelle opportunité.

Nous pensons qu'AB Science représente une réelle opportunité d'investissement. Tout d'abord, parce que fondamentalement la science, sur laquelle repose les deux plateformes est robuste et reconnue internationalement (nombreuses publications scientifiques) et suscite l'intérêt des Key Opinions Leaders (KOL). Ensuite, le masitinib offre une vraie alternative thérapeutique intéressante et différenciante pour des pathologies neurodégénératives comme le SLA, la SEP ou la MA. Dans la SLA, le masitinib, est l'un des candidats médicaments le plus avancés sur les formes non familiales, après les échecs récents de l'inhibiteur de RIPK1 développé par Sanofi et d'une nouvelle formulation orale de l'edaravone développée par Ferrer, et dans l'attente des résultats de l'étude de phase III confirmatoire du Relyvrio. Dans les formes progressives de la SEP, le masitinib dispose également d'un positionnement favorable parmi les inhibiteurs de tyrosine kinase, après les incertitudes pesant sur les inhibiteurs de BTK dans la SEP, l'*evrobrutinib* ayant échoué en phase III dans les formes récurrentes de la sclérose en plaques, et le *tolebrutinib* et le *fenebrutinib* étant mis en *Clinical Hold* par la FDA du fait de risques hépatiques. Dans la MA enfin, le masitinib est à notre connaissance le candidat médicament le plus avancé dans les formes légères et modérées de la MA (score MMSE [14-25]), alors que les anticorps anti-A β récemment enregistrés (*Icanemab* et *donanemab* l'ont été dans les formes présymptomatiques et légères (scores MMSE [22-30] et MMSE [20-28], respectivement).

2 Introduction

Cotée sur le compartiment B d'Euronext Paris depuis 2010, AB Science est une société biopharmaceutique, qui développe des petites molécules chimiques innovantes issues de sa propre recherche et agissant sur le système immunitaire inné. Depuis sa création, AB Science a la volonté d'apporter des solutions thérapeutiques pour combler certains besoins médicaux non satisfaits. La société possède aujourd'hui, deux candidats médicaments en phase clinique, dont le masitinib en phase avancée de développement clinique (phases III confirmatoires).

AB Science, avec le masitinib, un inhibiteur de tyrosine kinase, se propose d'adresser les pathologies neurodégénératives et impliquant les mastocytes. Cette classe de médicaments a jusqu'à présent été principalement utilisée avec succès contre les cancers¹, mais un nombre croissant est enregistré ou développé dans des indications hors oncologie dont le *sirolimus*, le *tofacitinib* ou encore le *fedratinib* dans des indications comme la transplantation rénale, la polyarthrite rhumatoïde ou encore la myélofibrose ou encore les inhibiteurs de tyrosine de Bruton (BTK) développés en neurologie.

AB Science développe le masitinib dans trois indications neurodégénératives, la sclérose latérale amyotrophique, les formes progressives de la sclérose en plaques, et la maladie d'Alzheimer. Dans ces maladies, l'implication délétère des mastocytes et des cellules de la microglie est avérée, et l'approche consistant à inhiber spécifiquement certaines tyrosines kinases (c-KIT, LYN, FYN et CSF1R) qui modulent l'activité de ces cellules, semble particulièrement pertinente. En se basant sur ce rationnel scientifique et biologique fort, AB Science a pu obtenir lors d'études cliniques de phases IIb/III, ayant fait l'objet de publications revues par les pairs, les premières preuves de la sécurité et de l'efficacité de cette approche. Dans ces trois indications, le masitinib est à présent au stade des phases III confirmatoires, dernières étapes avant l'enregistrement. Le masitinib fait également l'objet de développements cliniques dans des pathologies caractérisées par une implication mastocytaire, à savoir la mastocytose systémique indolente (phase III confirmatoire), le syndrome d'activation des mastocytes (phase II) et la drépanocytose (phase I/II). Par ailleurs, le masitinib fait également l'objet d'un développement clinique dans le cancer de la prostate métastaté, avec une étude de phase III qui a été réalisée, et dans la Covid, avec deux études de phase II dont les résultats sont attendus en 2024.

AB Science développe un autre candidat médicament, l'AB8939, issu d'une seconde plateforme « Microtubule Destabilizer Agents (MDA) ». L'AB8939 présente trois propriétés testées aujourd'hui majoritairement *in vitro* et *in vivo* et qui en font un candidat très sérieux pour un développement dans la leucémie myéloïde aigue (LMA), notamment pour les patients réfractaires ou en rechute. Il n'est pas transporté par les pompes d'efflux PgP/BRCP et échappe donc aux principaux mécanismes de « multidrug resistance », il n'est pas désactivé par la myéloperoxydase, une enzyme présente dans les cellules myéloïdes, et enfin il présente un fort effet synergique avec l'azacitidine, le traitement de référence de la LMA.

Avec ces deux plateformes, AB Science cible des indications très prévalentes (maladie d'Alzheimer, formes progressives de la sclérose en plaques) et rares (sclérose latérale amyotrophique, mastocytose systémique indolente syndrome d'activation des mastocytes, formes sévères de la drépanocytose, leucémie myéloïde aigue réfractaires) qui toutes représentent des besoins médicaux avérés et non satisfaits.

De plus, le masitinib est en cours d'évaluation par les autorités réglementaires canadiennes et européennes dans le cadre d'une demande d'autorisation conditionnelle de mise sur le marché dans la SLA, ce qui représente un potentiel d'accélération fort à court terme en cas d'issue favorable, sans remettre en cause la perspective d'enregistrement à terme sur la base de l'étude confirmatoire en cours en cas d'issue défavorable.

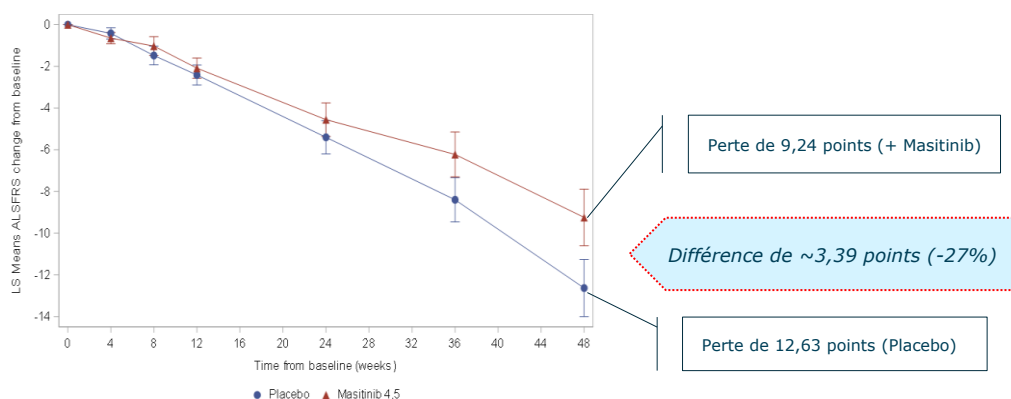
¹ Roskoski, R. Jr. et al., Properties of FDA-approved small molecule protein kinase inhibitors: A 2020 update. *Pharmacological Research*, 152,104609

3 Validité clinique : Des résultats cliniques avérés...

Le pipeline clinique d'AB Science se développe aujourd'hui selon trois principaux axes : les maladies neurodégénératives, l'inflammation et le cancer. En premier lieu, l'utilisation du masitinib porte sur trois pathologies neurodégénératives pour lesquelles les besoins médicaux non satisfaits sont importants à savoir la Sclérose Latérale Amyotrophique (SLA), les formes progressives de la Sclérose en plaques (SEP) et la maladie d'Alzheimer (MA). Le rationnel d'application du mécanisme d'action du masitinib dans ces pathologies s'inscrit dans une stratégie de prévention de la neurodégénérescence.

3.1 Phase IIb/III du masitinib dans la SLA : survie globale améliorée

Cette étude de phase IIb/III (AB10015, NCT02588677), en double aveugle, contrôlée par placebo a recruté 390 patients traités pendant 48 semaines avec l'objectif de comparer l'efficacité et la tolérance d'utilisation du masitinib en association avec le riluzole par rapport au standard de traitement le riluzole seul, chez les patients souffrant de SLA. Après une randomisation 1:1:1, deux bras ont reçu deux dosages différents de masitinib (4,5 mg/kg/jour et 3,0 mg/kg/jour) en association avec du riluzole alors que le troisième bras recevait un placebo + riluzole. Le critère primaire d'évaluation de l'étude était la variation du score ALSFRS-Révisé (Amyotrophic Lateral Sclerosis Functional Rating Scale-Revised) à 48 semaines. Le score ALSFRS-R permet d'évaluer l'évolution de 12 fonctions physiques d'une personnes au fil du temps, selon un score de 4 à 0 sur chacune des fonctions. L'analyse première était préplanifiée dans les patients ayant une progression dite "normale" (vitesse de détérioration du score fonctionnel inférieure à 1,1 points par mois), représentant environ 85% des patients de l'étude. Pour être éligible, les patients devaient avoir une SLA depuis moins de 36 mois, un score de fonction respiratoire (FVC) $\geq 60\%$. Il n'y avait pas de restriction sur le score ALSFRS-R minimum à l'inclusion. Les résultats de cette étude ont été publiés en 2020 par Mora et al. dans la revue Amyotrophic Lateral Sclerosis and Frontotemporal Degeneration, et en 2021 pour les données de survie à long-terme par Mora et al. dans la revue Therapeutic Advances in Neurological Disorders.



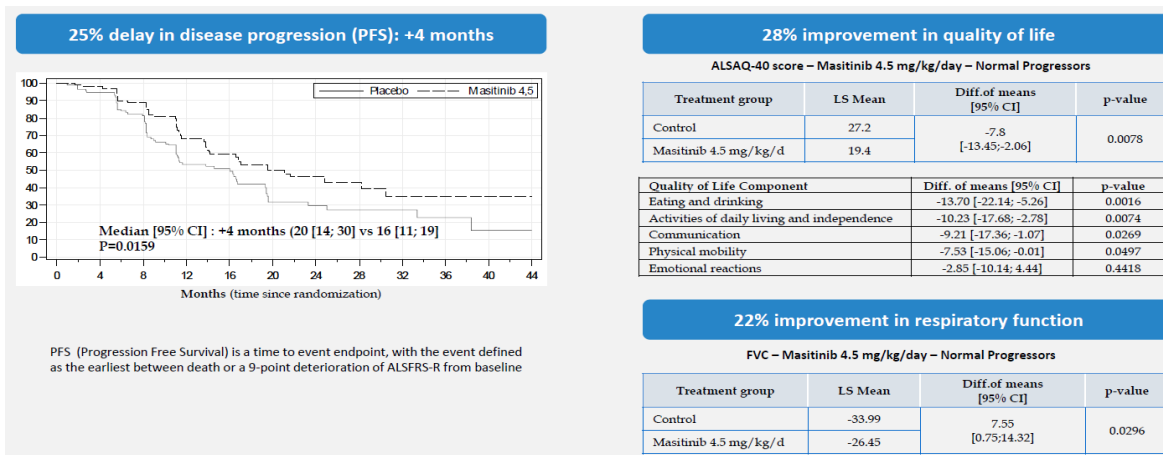
Source : Mora JS, et al. Masitinib as an add-on therapy to riluzole in patients with amyotrophic lateral sclerosis: a randomized clinical trial. *Amyotroph Lateral Scler Frontotemporal Degener.* 2020;21(1-2):5-14.

L'analyse première de l'étude a montré que le masitinib à 4,5 mg/kg/jour (+ riluzole) a induit un ralentissement (-27%) de la détérioration fonctionnelle mesurée par le score ALSFRS-R chez les patients avec une progression « normale ». Ce ralentissement est statistiquement significatif ($p < 0.014$) et cliniquement pertinent puisque selon la littérature une réduction supérieure ou égale à 20% du score ALSFRS-R traduit une amélioration globale des critères fonctionnels des patients atteints de SLA. Par ailleurs, des études montrent que le score ALSFRS-R permet d'estimer la durée de vie^{2,3} des patients atteints de SLA.

Le critère secondaire d'évaluation de cette étude de phase IIb/III était la survie sans progression, définie comme la détérioration du score ALSFRS-R de plus de 9 points ou le décès. Le masitinib induit une amélioration statistiquement significative ($p = 0,0159$) de l'ordre de 25% (+ 4 mois) de la survie sans progression dans la population de l'analyse principale (cf. partie gauche de la figure ci-dessous).

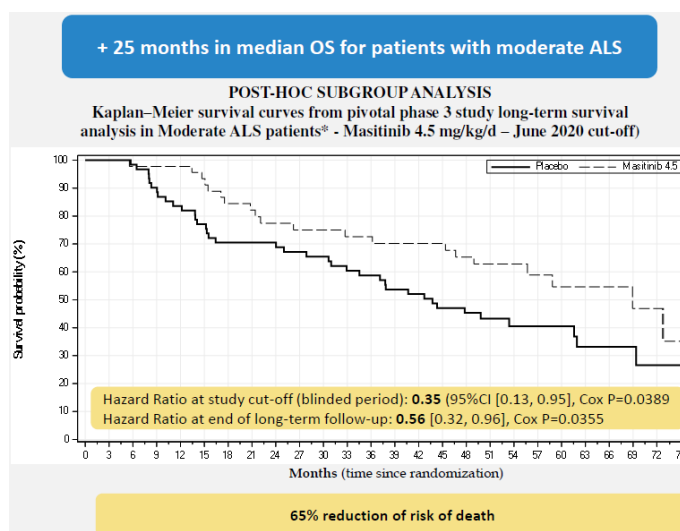
² Cedarbaum, J.M. et al. The ALSFRS-R: a revised ALS functional rating scale that incorporates assessments of respiratory function. BDNF ALS Study Group (phase III). *J. Neurol Sci.* 1999; 169:13-21.

³ Kaufmann, P. et al. Excellent inter-rater, intra-rater, and telephone-administered reliability of the ALSFRS-R in a multicenter clinical trial, *Amyotrophic Lateral Sclerosis*, 2007; 8: 42-46.



Source : Mora JS, 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.

De plus, la qualité de vie mesurée par le score ALSAQ-40 (40 items - Amyotrophic Lateral Sclerosis Assessment Questionnaire) ainsi la fonction respiratoire mesurée par la FVC (Forced Vital Capacity) s'apprécie respectivement de 28% et de 22% (cf. partie droite de la figure ci-dessus). L'échelle ALSAQ-40 est un score spécifique de la SLA, qui à travers un questionnaire portant sur une quarantaine d'items évalue la qualité de vie des patients. Il convient toutefois de souligner que la SLA n'induit aucun déficit cognitif au cours de l'évolution de la pathologie. Autre enseignement important de cette étude de phase IIb/III montrant une efficacité du masitinib qui augmente avec la diminution de la sévérité de l'affection.



Source : Mora JS, Bradley WG, Chaverri D, et al. Long-term survival analysis of masitinib in amyotrophic lateral sclerosis. *Ther Adv Neurol Disord.* 2021;14:17562864211030365.

Ainsi, comme on peut le voir sur la figure ci-dessus, l'analyse de la survie à long terme (75 mois) dans le sous-groupe « post-hoc » de patients modérés (score ALSFRS-R ≥ 2 sur chaque item) montre que le masitinib apporte 25 mois supplémentaires à la survie globale médiane et une réduction du risque de décès de 65%. Ces données se comparent positivement avec un certain nombre de résultats de la littérature.

3.2 Phase IIb/III du masitinib dans la SEP : ralentissement de la progression

AB Science conduit un plan de développement du masitinib dans les formes progressives de sclérose en plaques (SEP), initié par une phase IIa exploratoire de preuve de concept (AB04011 ; NCT01450488). Le masitinib agissant au niveau des cellules immunitaires innées (macrophages/microglie, mastocytes), il influe sur l'évolution de la pathologie.

3.2.1 Preuve de concept et définition des bénéficiaires

Un premier essai (AB04011 ; NCT01450488) en double aveugle, contrôlé par placebo a été réalisé avec 35 patients ayant une SEP primaire progressive (SEP-PP), soit une SEP progressive secondaire sans rechute (SEP-PS). L'étude de phase IIa a montré que le masitinib agissait de manière statistiquement significative à 12 mois, sur les déficiences observées chez les patients en améliorant les scores de l'échelle MSFC (+103% par rapport à la ligne de base) en

comparaison avec le placebo (-60%). Le MSFC ou Multiple Sclerosis Functional Composite, est une échelle spécifique à la SEP qui mesure la mobilité, l'habileté des mains et des bras et la fonction cognitive. Bien que la réponse ait été mesurée sur l'ensemble des patients, lorsque l'on segmente la population des patients de l'essai en SEP-PP et SEP-PS, on constate une meilleure réponse de ces deux sous-populations après 12 mois (cf. figure ci-dessous). Les résultats ont été publiés par Vermersch et al. dans la revue BMC Neurologie

	Mean ± SD	Placebo	Masitinib		
		All (n=6)	All (n=24)	PPMS (n=9)	SPMS (n=15)
Relative change in MSFC score		-60% ± 190	103% ± 189	134% ± 268	84% ± 130
Relative change in T25FW	Mean ± SD	26% ± 55	5% ± 26	13% ± 17	-1% ± 29
Relative change in 9-HPT	Mean ± SD	0% ± 13	-7% ± 9	-5% ± 7	-8% ± 10
Relative change in PASAT-3*	Mean ± SD	24% ± 30	41% ± 111	19% ± 66	55% ± 131
Absolute change in EDSS score	Mean ± SD	0.3 ± 1.0	0.0 ± 0.5	0.1 ± 0.4	0.0 ± 0.5

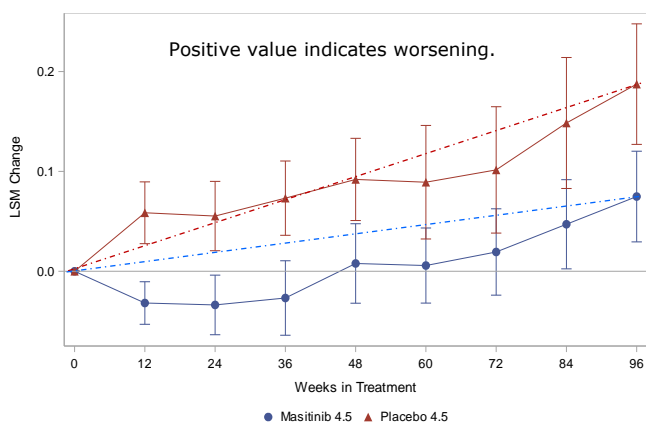
Source : Vermersch P, et al. Masitinib treatment in patients with progressive multiple sclerosis: a randomized pilot study. *BMC Neurol.* 2012;12:36.

Au vu de l'amélioration du score MSFC, la société a décidé de réaliser une phase IIb/III, chez les patients atteints de sclérose en plaques progressive primaire (SEP-PP) ou de sclérose en plaques secondairement progressive non active (SEP-PS non active).

3.2.2 Des résultats encourageants sur l'évolution de l'invalidité

Cette étude de phase IIb/III (AB07002, NCT01433497), en double aveugle, contrôlée par placebo, a recruté 611 patients traités pendant 96 semaines avec l'objectif de comparer l'efficacité et la tolérance du masitinib pour le traitement des patients souffrant de SEP par rapport au placebo. Après une randomisation 2:1, deux bras ont reçu deux dosages différents de masitinib (4,5 mg/kg/jour et 6,0 mg/kg/jour) alors que le troisième bras recevait un placebo. Le critère primaire d'évaluation de l'étude était la variation absolue de l'échelle de cotation du handicap (score EDSS, Expanded Disability Status Scale). L'EDSS est une échelle utilisée internationalement pour évaluer les différents symptômes moteurs, sensitifs, urinaires, intestinaux, visuels et cognitifs liés à la SEP, marqueurs de l'évolution de 7 fonctions neurologiques majeures, parmi lesquels : le périmètre de marche (fonction pyramidale) l'équilibre et la coordination (fonction cérébelleuse), la sensibilité de la peau (fonction sensitive). Pour être éligibles, les patients devaient avoir une SEP primaire progressive (SEP-PP) ou de SEP secondaire progressive non active (SEP-PSn) sans rechute depuis ≥ 2 ans, être âgés de 18 à 75 ans, avec un score EDSS compris entre 2,0 et 6,0, quel que soit le temps écoulé depuis l'apparition de la maladie. Les résultats ont été publiés en 2022 par Vermersch et al. dans la revue *Neurology Neuroimmunology & Neuroinflammation*.

L'analyse statistique des résultats de cette étude a montré que le critère primaire d'évaluation était atteint. Le masitinib induit une réduction statistiquement significative de la progression des invalidités chez un échantillon de patients très représentatif d'une population difficile à traiter, puisque la médiane de l'EDSS se situait à 5,5 et dont près de 50% avaient un EDSS de 6. Dans cette population, le masitinib à 4,5 mg/kg/jour améliore notablement les scores EDSS -0.097 points, (IC :97%, [-0,192 à -0,002] ; p=0,0256), et ce bénéfice est observé chez l'ensemble des patients, aussi bien pour les formes SEP-PP que pour les formes SEP-PSn (respectivement -0,128 et -0,104).



Treatment	N	Means (all changes from baseline in EDSS at 8 time points)	Means Difference
PPMS			
Masitinib 4.5 mg/kg/day	79	0.029	-0.128
Placebo	45	0.158	
nSPMS			
Masitinib 4.5 mg/kg/day	120	-0.052	-0.104
Placebo	56	0.051	

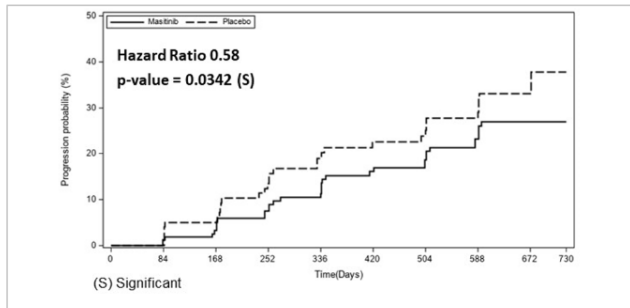
Positive value of Means indicates worsening. Negative value of Means Difference favors masitinib

Source : Vermersch P, et al. Efficacy and Safety of Masitinib in Progressive Forms of Multiple Sclerosis: A Randomized, Phase 3, Clinical Trial. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm.* 2022;9(3):e1148

En outre le masitinib a un effet sur la réduction du risque de progression du handicap des patients comme on peut le voir sur les courbes de Kaplan-Meier ci-dessous. Le nombre de patients présentant une première progression de l'EDSS était de 34/199 pour le masitinib dosé à 4,5mg/kg/jour, soit 17,1% contre pratiquement le double à 30,7% pour le placebo, soit 31 patients/101. Cela correspond à une réduction du risque de première progression de 42 % avec le masitinib.

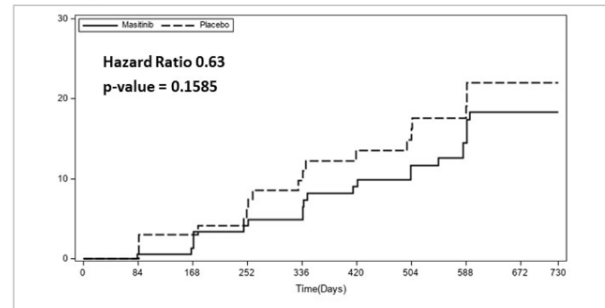
Significant 42% risk reduction of time to disability progression

Prespecified Analysis on EDSS
Kaplan Meier plot of Analysis of time to
First EDSS progression



37% risk reduction of time to confirmed disability progression

Prespecified Analysis on EDSS
Kaplan Meier plot of Analysis of time to Confirmed (3 months) EDSS progression



Source : Vermersch P, et al. Efficacy and Safety of Masitinib in Progressive Forms of Multiple Sclerosis: A Randomized, Phase 3, Clinical Trial. *Neuro Neuroimmunol Neuroinflamm.* 2022;9(3):e1148.

De même, la progression de l'EDSS confirmée à trois mois (12 semaines) est observée pour 22 patients/199 ayant reçu le masitinib, soit 11,1%, alors qu'elle touche 18 patients/101 dans le bras placebo, soit 17,8%. Ce qui correspond à une réduction du risque de première progression confirmée de 37 % avec le masitinib à 4,5 mg/kg/j. En outre, le masitinib réduit également de manière significative ($p = 0,013$) le risque de progression vers un score EDSS $\geq 7,0$ (confirmé à 12 semaines), aucun patient (0 %) n'ayant progressé à ce stade sur 96 semaines dans le groupe traité par masitinib contre 4 patients (4 %) dans le groupe placebo. Aucun effet significatif du traitement sur l'EDSS n'a été observé pour le masitinib à forte dose (6,0 mg/kg/j). Par ailleurs, la tolérance du masitinib dans la SEP le reste en ligne avec le profil de tolérance connu.

Les résultats de la phase IIa de preuve de concept ainsi que ceux de la phase IIb/III ont montré que le masitinib, présentait un bénéfice thérapeutique pour les patients avec soit une SEP-PP, soit une SEP-PS. En effet, l'amélioration constatée avec le masitinib, même si l'étude n'était pas dimensionnée pour détecter un effet statistiquement significatif, se compare favorablement aux autres molécules dans les formes progressives : 37% de réduction au test EDSS (confirmé à 3 mois) pour le masitinib (SEP-PP et SEP-PS non active) contre 24% avec l'*ocrelizumab* (SEP-PP uniquement) et 21% pour le *siponimod* (effet dû par les SEP-PS active).

Drug	Study Size (patients)	Type of Progressive MS	Hazard Ratio	Reduction in confirmed (3 months) disability progression
Masitinib 4.5 mg/kg/day	300	PPMS and nSPMS	0.63	37% (NS)
Ocrelizumab	732	PPMS	0.76	24% (S)
Siponimod	1,651	SPMS (active & non-active)	0.79 (effect driven by active)	21% (S)

S: Statistically Significant. NS: Not Statistically Significant

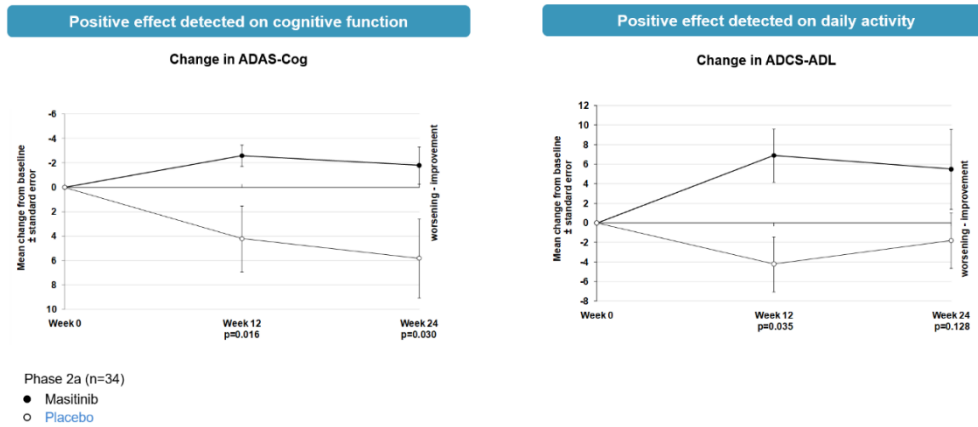
Source : adapté de discussions avec la société AB Science

3.3 Phase IIb/III du masitinib dans la MA : conforter le positionnement

Le masitinib est développé dans la maladie d'Alzheimer, chez des patients au stade léger à modéré de la maladie, c'est-à-dire chez les patients ayant déjà des symptômes de pertes cognitives et fonctionnelles.

3.3.1 Phase IIa : la preuve de concept...

Un premier essai de phase IIa (AB04024 ; NCT00976118) en double aveugle, contrôlé par placebo avec groupe parallèle de 34 patients a montré que le masitinib avait un effet positif sur les fonctions cognitives mesurées par les variations de l'échelle ADAS-Cog ainsi que sur les activités quotidiennes mesurées sur l'échelle ADAS-ADL.



Source : Piette F, et al. Mestinil as an adjunct therapy for mild-to-moderate Alzheimer's disease: a randomized, placebo-controlled phase 2 trial. *Alzheimer's Res Ther.* 2011;3(2):16.

Après randomisation, la cohorte A (26 patients) a reçu deux doses de masitinib (3 et 6 mg/kg/jour) en association avec un inhibiteur de la cholinestérase et avec de la mémantine, tandis que la cohorte B recevait aussi un inhibiteur de la cholinestérase, de la mémantine et le placebo. Les critères d'efficacité étaient les scores ADAS-Cog, qui mesure les fonctions cognitives et ADAS-ADL qui mesure la capacité fonctionnelle. Les résultats de cette étude exploratoire ont montré que le taux de déclin cognitif cliniquement pertinent selon la réponse ADAS-Cog (augmentation >4 points) après 12 et 24 semaines était significativement plus faible avec le masitinib qu'avec le placebo (6% contre 50% pour les deux points dans le temps ; $p=0,040$ et $p=0,046$, respectivement). En outre, alors que le groupe traité par le placebo a présenté une aggravation des scores moyens ADAS-Cog, ADAS-ADL, et MMSE, le groupe traité par le masitinib a présenté des améliorations, avec une signification statistique entre les groupes de traitement à la semaine 12 et/ou à la semaine 24 (respectivement, $P = 0,016$ et $0,030$; $P = 0,035$ et $0,128$; et $P = 0,047$ et $0,031$). Cette phase IIa exploratoire a donné lieu à une publication par Piette et al. et justifié l'initiation d'une phase IIb/III.

3.3.2 .. et une confirmation des effets sur la cognition

Cette étude de phase IIb/III (AB09004 ; NCT01872598) en double aveugle, contrôlé par placebo, a recruté 718 patients traités pendant 24 semaines, avec l'objectif de comparer l'efficacité et la tolérance du masitinib ajouté à la thérapie de référence dans la Maladie d'Alzheimer (mémantine + anticholinestérase) par rapport au placebo en combinaison avec mémantine + anticholinestérase, chez des patients souffrant de formes légères de la MA. L'étude a été divisée en deux sous-études : l'une permettant de tester avec une randomisation de 1:1, le masitinib 4,5 mg/kg/jour + traitement de référence sur 182 patients contre le placebo + traitement de référence (176 patients) et l'autre sous-étude avec masitinib 6,0 mg/kg/jour + traitement de référence sur 186 patients toujours contre placebo + traitement de référence (92 patients). Pour être éligible, les patients devaient avoir une MA avec un score MMSE compris entre 12 et 25 et être âgés de plus de 50 ans. Les résultats ont été publiés en 2023 par Dubois et al. dans la revue *Alzheimer's Research & Therapy*.

Change in ADAS-Cog - ANCOVA Analysis (Full Analysis Set) - M4.5 vs Placebo

Treatment	n	LS Mean (95% CI)	LS Mean Difference (97.51% CI)	p-value
Mestinil 4.5 mg/kg/day + memantine and anticholinesterase	182	-1.46 (-2.46, -0.45)	-2.15 (-3.48, -0.81)	0.0003
Placebo + memantine and anticholinesterase	176	0.69 (-0.36, 1.75)		

Change in ADCS-Adl - ANCOVA Analysis (Full Analysis Set) - M4.5 vs Placebo

Treatment	n	LS Mean (95% CI)	LS Mean Difference (97.51% CI)	p-value
Mestinil 4.5 mg/kg/day + memantine and anticholinesterase	182	1.01 (-0.48, 2.50)	1.82 (-0.15, 3.79)	0.0381
Placebo + memantine and anticholinesterase	176	-0.81 (-2.36, 0.74)		

Source : Dubois B, et al. Mestinil for mild-to-moderate Alzheimer's disease: results from a randomized, placebo-controlled, phase 3, clinical trial. *Alzheimer's Res Ther.* 2023 Apr. 22;15(1):85.

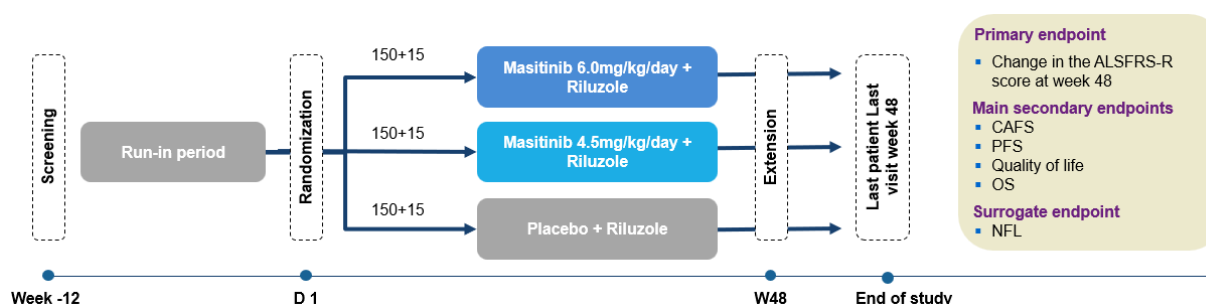
L'analyse statistique des données a montré que le masitinib 4,5 mg/kg/jour en combinaison mémantine + anticholinestérase) apporte un bénéfice statistiquement significatif en réduisant les troubles cognitifs lié à la maladie et améliore la capacité à réaliser les activités quotidiennes. Pour le critère principal d'évaluation (ADAS-Cog), la différence entre le masitinib et le placebo après 24 semaines est de de -2,15 (IC 97,5 % [-3,48, -0,81]) ; $p<0,001$ (masitinib -1,46 vs placebo +0,69) et ce bénéfice est maintenu après 48 semaines de traitement. La différence entre le masitinib et le placebo pour le critère sur les activités quotidiennes après 24 semaines est de 1,82, ce qui traduit une amélioration fonctionnelle globale (masitinib :1,01 vs placebo :-0,81). Dans la seconde sous-étude, avec une dose de masitinib de 6,0 mg/kg/jour, aucun effet du traitement n'a été observé sur l'ADAS-Cog ou l'ADCS-ADL. La sécurité d'utilisation est conforme à celle observée lors des essais précédents (SLA, SEP) et compatible avec des pathologies chroniques.

4 ...qui préparent la démonstration de l'utilité clinique et le réglementaire

A l'issue de l'ensemble de ces phases I Ib/III dans les différentes indications neurodégénératives (SLA, formes progressives de la SEP et MA), AB Science se trouve aujourd'hui dans une situation particulièrement favorable pour confirmer dans des essais confirmatoires la pertinence de l'usage du masitinib.

4.1 Phase 3 de confirmation dans le SLA (AB19001 ; NCT03127267)

Les résultats de l'étude de phase I Ib/III AB10015 ont montré que l'action neuroprotectrice du masitinib au niveau du système nerveux central et du système nerveux périphérique avait un effet favorable sur l'évolution de la maladie et justifie l'initiation d'une phase III confirmatoire du masitinib dans le SLA. Cet essai au design optimisé, qui a déjà débuté, est en phase recrutement avec des patients à un stade plus précoce de la maladie. En effet comme les conclusions des précédentes études le stipulaient, le masitinib devrait présenter une efficacité accrue pour ces patients à un stade moins avancée de la maladie que ceux inclus dans l'étude AB10015.



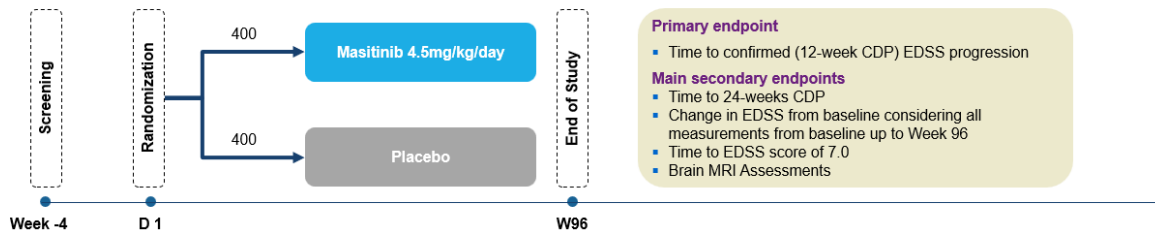
Source : IEF adapté de discussions avec la société

L'étude de phase III (AB19001 ; NCT03127267) est une étude (cf. le schéma ci-dessus), en double aveugle, contrôlée avec placebo et avec 3 bras parallèles (randomisation 1:1:1) comparant chez 495 patients atteints de SLA, l'efficacité et la sécurité de deux doses de masitinib (4,5 et 6 mg/kg/jour) en combinaison avec le riluzole avec un placebo en combinaison avec le riluzole. Le critère principal de l'étude est la comparaison du score ALSFRS-R après 48 semaines de traitement. Les critères d'inclusion sont volontairement restrictifs : diagnostic SLA relativement récent (<24 mois) et stade modéré (score fonctionnel de base ≥ 2 pour chaque item de l'ALSFRS-R). Une période de pré-sélection de 12 semaines vise à confirmer la vitesse de progression de la maladie, afin d'exclure les patients ayant une progression lente (moins d'un point de déclin pendant cette période) ou une progression rapide (plus de 4 points de déclin pendant cette période). A noter que l'étude inclue à titre exploratoire 45 patients à progression rapide parmi les 495 patients. Comme on peut le voir les critères d'inclusion sont relativement contraignants afin d'améliorer la puissance statistique du résultat, des contraintes qui peuvent ralentir le recrutement et l'inclusion de patients. Par ailleurs, la mise à disposition de nouvelles molécules peut aussi avoir une influence sur le recrutement des patients.

Le design de cette étude est assez proche dans les critères d'inclusion des patients du design de l'étude d'enregistrement de l'edaravone (NCT00330681). La SLA étant une maladie hétérogène, l'objectif de tels designs est d'inclure des patients moins susceptibles de discontinuer avant la fin de l'étude, ce qui réduit la déviation standard et permet de réduire le nombre de patients pour détecter un effet statistiquement significatif. A noter qu'en dépit de ces critères volontairement restreints, l'edaravone a obtenu une indication large dans le traitement de tous les patient atteints de SLA.

4.2 Phase III de confirmation dans la SEP (MAXIMS, NCT05441488)

Les résultats de l'études de phase I Ib/III (AB07002) ont montré que le ciblage du système immunitaire inné via les mastocytes et la microglie était une stratégie pertinente pour le traitement des formes progressives de SEP. AB Science a donc reçu l'autorisation de réaliser une étude confirmatoire de phase III.

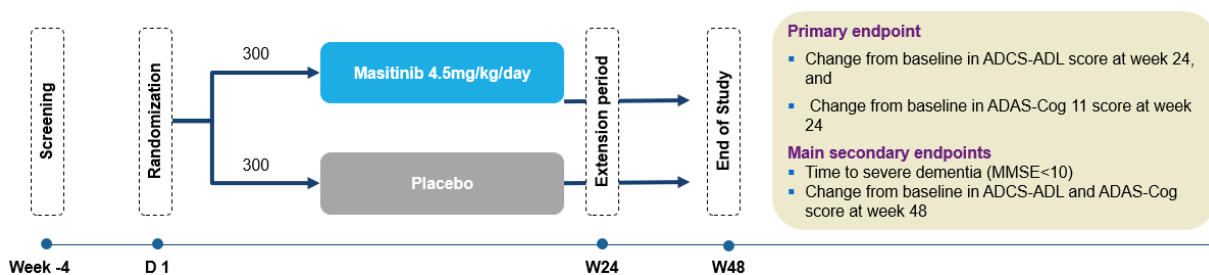


Source : adapté de discussions avec la société

L'étude de phase III (AB20009 ; NCT05441488) est une étude cf. le schéma ci-dessus) en double aveugle, contrôlée avec placebo et avec 2 bras parallèles (randomisation 1:1) comparant chez 800 patients présentant une sclérose en plaque progressive primaire (SEP-PP) ou une SEP secondairement progressive non-active (SEP-SPn), l'efficacité et la sécurité du masitinib à 4,5 mg/kg/jour avec un placebo. Le critère principal de l'étude est la comparaison de la durée jusqu'à la progression confirmée (à 12 semaines) de la progression du score EDSS. Cette progression est définie comme une aggravation d'un point lorsque le score EDSS est <5,5 lors de l'inclusion ou de 0,5 si l'EDSS d'inclusion est de > 5,5 (mesures réalisées entre la randomisation et la semaine 96). Les critères d'inclusions de l'étude sont classiques pour cette indication, avec un début des symptômes moins de cinq ans avant l'inclusion, sans rechute diagnostiquée au moins deux ans avant l'inclusion, avec un score EDSS de 3 à 6. De plus, les patients devront présenter une absence de lésions cérébrales T1 mesuré par IRM (Imagerie par Résonance Magnétique). Il convient de considérer aussi qu'il existe peu d'alternatives thérapeutiques pour les patients ayant une SEP-PP ou SEP-SPn, après les incertitudes pesant sur les inhibiteurs de BTK dans la SEP (cf. section 9.3).

4.3 Phase 3 de confirmation dans la MA (AB21004, NCT05564169)

Les résultats de l'étude de phase IIb/III (AB09004) ont conduit aux agences réglementaires à autoriser une étude clinique confirmatoire de phase III. Cette étude aux standards internationaux a pour objectif de confirmer les bénéfices thérapeutiques apportés par le masitinib aux délais d'aggravation des déficits cognitifs et physiques chez des patients atteints de maladie d'Alzheimer légère à modérée.



Source : adapté de discussions avec la société

L'étude de phase III (AB21004 ; NCT05564169) en double aveugle, contrôlée par placebo, avec 2 bras parallèles (randomisation 1:1) comparant chez 600 patients présentant une MA légère à modérée l'efficacité et la sécurité du masitinib dosé à 4,5 mg/kg/jour (en association avec un inhibiteur de la cholinestérase et/ou de la mémantine). Le critère principal de l'étude est la comparaison de l'évolution des scores ADAS-Cog et l'ADCS-ADL après 24 semaines de traitement. Les critères d'inclusion sont les suivants : MA définie selon le IWG (International Working Group) et confirmée par un biomarker (Amyloïde PET scan positif ou équivalent), avec ADCS-ADL < 73 et score MMSE entre 14 et 25. AB Science positionne le masitinib sur une stratégie thérapeutique distincte des médicaments anti-Aβ récemment enregistrés contre la MA qui l'ont été pour des patients avec une MCI ou avec une MMSE >21 (atteintes légères à très légères).

4.4 Peut-on compter sur un enregistrement conditionnel avant la phase III confirmatoire ?

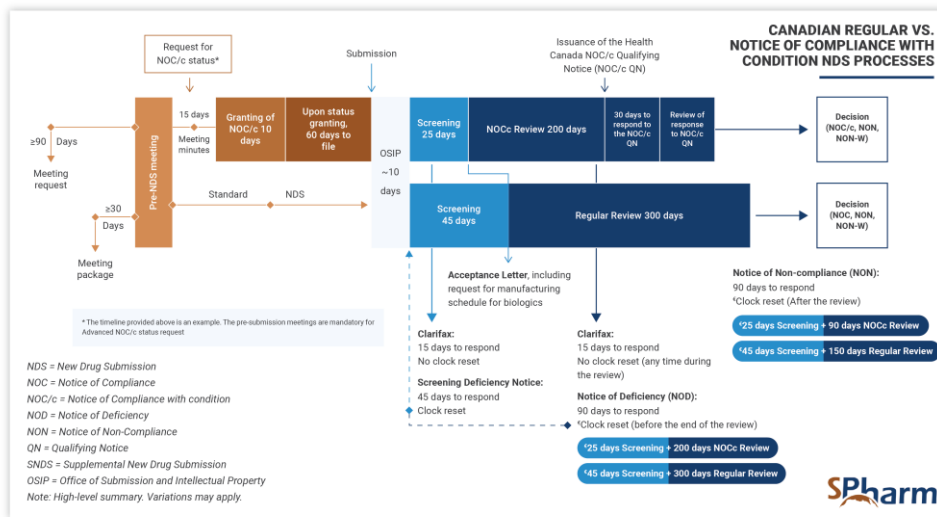
En février 2022, Santé Canada, l'agence réglementaire en charge des médicaments au Canada a autorisé AB Science à soumettre une demande d'autorisation conditionnelle de mise sur le marché du masitinib dans le traitement de la SLA sous le statut de NOC/c (Notice Of Compliance with conditions). Quelques mois plus tard, une demande similaire d'enregistrement conditionnel a été déposée auprès de l'EMA d'accorder une autorisation de revue pour un enregistrement conditionnel du masitinib dans la SLA. Ces procédures un peu particulières, ne sont possibles que pour les médicaments dont les données cliniques sont prometteuses et qui répondent à d'importants besoins médicaux non satisfaits.

En mai 2022, Santé Canada a émis un avis favorable à l'examen du dossier à partir des données d'efficacité de l'essai AB10015, des données de survie long terme (suivi moyen de 75 mois post-diagnostic) et les données de tolérance. L'agence canadienne devrait rendre sa décision au cours du premier semestre 2024. AB Science a aussi

soumis une demande de mise sur le marché conditionnelle auprès de l'EMA sur la base des résultats de l'étude AB10015. L'agence européenne a demandé à AB Science de bien vouloir répondre par écrit aux questions restées en suspens à D195 au lieu d'aborder ces questions lors de l'Oral Examination. Sur la base de ces nouvelles informations, le CHMP ne devrait donner son avis qu'au cours du T2 2024.

4.4.1 Le processus canadien du NOC/c

Le « Notice Of Compliance with conditions (NOC/c) » ou avis de conformité avec conditions (AC-C) offre l'opportunité à une société de mettre un nouveau médicament sur le marché durant le processus de développement clinique, donc plus rapidement. Une autorisation dans le cadre de la politique d'AC-C contient des conditions auxquelles le promoteur doit se conformer après l'autorisation du médicament. Une contrepartie est de terminer le programme de développement clinique convenu avec Santé Canada, souvent une phase III confirmatoire. C'est une procédure possible et proposée uniquement pour les affections graves, sévèrement débilatantes et lorsqu'il y a des preuves prometteuses d'efficacité clinique basées sur les données disponibles. En outre, il faut qu'aucune thérapie ne soit disponible au Canada.



Source : S Pharm

4.4.2 La réponse de Santé Canada et celle d'AB Science

Le 27 février, Santé Canada a rendu son avis de non-conformité-retrait (ANC-R) pour le masitinib dans la sclérose latérale amyotrophique. Parmi les points qui motivent la décision figurent les principales objections cliniques suivantes. Tout d'abord, des modifications (amendments) ont été apportées au protocole de l'étude, mais trop tardivement par rapport au déroulement de l'essai et elles auraient été insuffisamment justifiées, entraînant une incertitude quant à la fiabilité des données. Ensuite certaines méthodes statistiques utilisées pour traiter les données manquantes (patients sortants de l'étude) auraient pu biaiser les résultats en faveur du masitinib. Cependant, AB Science a utilisé plusieurs autres analyses de sensibilité (imputation multiple, JTR et CIR) non basées sur la méthode LOCF, qui démontent la supériorité du masitinib. Enfin, la nouvelle population de patient proposée, un sous-groupe de « patients atteints de SLA avant toute perte de fonction » qui montre un gain significatif sur le survie globale est considéré par l'agence comme « post hoc ». La proposition de ce sous-groupe serait pour l'agence canadienne une analyse statistique spécifiée après la conclusion de l'étude et la collecte des données.

AB Science a indiqué vouloir introduire une demande de réexamen qui permet de bénéficier d'une évaluation par de nouveaux assesseurs, en répondant aux objections de Santé Canada. AB Science à 30 jours pour introduire sa demande de réexamen, la procédure de réexamen pouvant durer 6 mois. A propos des modifications apportées au protocole de l'essai, AB Science souligne que le nombre de ces « amendements » (3) est conforme aux guidelines des processus de l'agence canadienne, qui stipulent que le nombre moyen doit être de 3,3 par étude. Dans sa demande de réexamen, la société devrait à nouveau attirer l'attention du régulateur sur les différentes méthodes d'analyses de sensibilité utilisé sur les données de l'essai clinique, et sur le fait que le choix de la sous-population de patients « patients atteints de SLA avant toute perte de fonction », basé sur la directive (EMA/CHMP/569146/2013) de l'EMA qui porte sur l'investigation de sous-groupes de patients dans les études cliniques confirmatoires. Sur la base de ces données, AB Science à 30 jours pour introduire sa demande de réexamen, la procédure de réexamen pouvant durer 6 mois.

4.4.3 L'AMM conditionnelle selon l'EMA

L'AMM conditionnelle est possible pour les médicaments enregistrés par procédure centralisée. Ce type d'AMM dépend de l'Article 14.7 du Règlement (CE) n°726/2004 (33) et est décrite dans le Règlement (CE) n°507/2006 qui lui est propre. Elle concerne :

- les médicaments destinés au traitement, à la prévention ou au diagnostic médical de maladies invalidantes graves ou de maladies susceptibles de mettre en jeu le pronostic vital ;
- les médicaments destinés à être utilisés dans des situations d'urgence en réponse à des menaces pour la santé publique et nécessitant un accès rapide au marché ;
- les médicaments désignés comme médicaments orphelins.

L'AMM conditionnelle décernée par l'EMA n'est valable qu'une année au lieu des cinq habituelles. De plus, elle n'est accordée que si les exigences suivantes sont satisfaites :

- le rapport bénéfice/risque est favorable,
- le médicament répond à des besoins médicaux non couverts, c'est-à-dire qu'il n'existe pas de méthode de diagnostic, traitement ou prévention efficace à l'égard de cette maladie ;
- les bénéfices pour la santé publique l'emportent sur le risque lié à une incertitude du fait d'une évaluation incomplète du médicament.

Le caractère provisoire peut être renouvelé si un rapport intermédiaire est fourni par le demandeur. L'AMM conditionnelle est octroyée pour une durée d'un an, et peut être renouvelée chaque année. Lorsque les obligations spécifiques (achèvement d'une étude clinique et démonstration d'un rapport bénéfice/risque favorable, fourniture de données cliniques supplémentaires...) ont été remplies, le CHMP peut adopter à tout moment un avis en faveur de l'octroi d'une AMM « normale ».



Source : https://www.ema.europa.eu/en/documents/presentation/presentation-centralised-procedure-european-medicines-agency_en.pdf

Le 26 janvier dernier, le Comité des Médicaments à Usage Humain (CHMP) de l'EMA, a proposé à AB Science de répondre par écrit aux questions restées en suspens à D195 de la procédure au lieu d'aborder ces questions lors de l'Oral Explanation. Un changement d'attitude et cette proposition inhabituelle à ce stade de la procédure sont difficilement explicables, mais permettra à la société de répondre plus amplement et plus complètement que lors d'une présentation orale. Par ailleurs, cela donne plus de temps au CHMP pour étudier et évaluer les réponses.

Cependant, si nous pensons que les décisions de Santé Canada et de l'EMA sont importantes en termes de validation de la stratégie clinique du masitinib dans la SLA, et aussi commercialement, puisqu'elles permettraient de débiter rapidement la vente de la molécule, avec un impact boursier positif, nous demeurons convaincus que fondamentalement l'enjeu est dans les résultats de la phase III confirmatoire en SLA. C'est très certainement là que se trouve le véritable upside. Les résultats de la phase III confirmatoire débutée dans le SLA seront demandés obligatoirement par les agences réglementaires (cf. le processus de la demande conditionnelle), qu'il y ait réponse positive ou non à la demande d'enregistrement conditionnelle. Par ailleurs, un refus d'enregistrement conditionnel ne remettrait pas en cause la capacité à mener à bien la phase III confirmatoire en cours. Ainsi, AB Science a pris de l'avance sur les demandes des agences réglementaires. Si les résultats de cette étude de phase III de confirmation sont positifs, AB Science sera donc en droit de déposer une demande d'AMM « normale » confortée par un corpus de données cliniques.

5 Masitinib : Une démonstration en passe de réussir dans les MND ?

Les maladies neurodégénératives (Alzheimer, Parkinson, épilepsie, schizophrénie, sclérose en plaques) ont en commun la caractéristique de s'attaquer au système nerveux central (SNC) : le cerveau et la moëlle épinière. Ces pathologies induisent une dégénérescence nerveuse en fragilisant et/ou en détruisant les neurones. La prévention de cette neurodégénérescence représente l'un des plus importants besoins médicaux non satisfaits. Malgré des symptomatologies parfois bien différentes, les points communs qui unissent ces maladies neurodégénératives sont nombreux. En premier lieu, la perte des cellules neuronales intervient dans la mortalité prématurée (années de vie perdues à cause de la maladie), dans le handicap (années de vie saine perdues en raison d'un handicap) ainsi que les troubles cognitifs associés. Ensuite, les réseaux de communication établis par les synapses entre les neurones et les autres cellules du cerveau (astrocytes, microglie, oligodendrocytes), sont particulièrement exposés à leur environnement, avec de multiples mécanismes pathologiques pouvant les altérer : agressions extérieures (pathogènes, traumatisme), mécanismes épigénétiques ou génétiques, modification de l'intégrité cellulaire.

Par ailleurs, les neurones et les autres cellules étant difficilement remplacés, tout dysfonctionnement ou anomalie (inflammation, perturbation homéostasie cérébrale...) entraînera des conséquences importantes. Les modifications épigénétiques (modifications réversibles des gènes ou les mutations génétiques (modifications irréversibles) sont parfois à l'origine de pathologies neurodégénératives (cf. la SLA et la dégénérescence frontotemporale avec la mutation du gène C9orf72). L'intégrité cellulaire peut être affectée par l'inflammation, le stress oxydatif ou encore l'apparition et l'agrégation de protéines toxiques (maladie d'Alzheimer, maladie de Parkinson, maladie de Huntington). Ces trois pathologies se caractérisent par une dégénérescence des neurones les conduisant inévitablement à la mort. De même, l'inflammation chronique cérébrale joue un rôle important dans l'apparition de la sclérose en plaques et de certains états dépressifs, voire de dépression.

5.1 Astrocytes, microglie et mastocytes...

Les avancées scientifiques et technologiques consécutives à la visualisation par imagerie des phénomènes vasculaires ou inflammatoires⁴ ont permis de faire progresser le diagnostic des maladies neurodégénératives. Aujourd'hui, la neuroinflammation (inflammation du SNC) est reconnue comme étant associée aux maladies neurodégénératives. Si initialement, les études se sont focalisées sur les changements morphologiques des astrocytes et de la microglie, aujourd'hui la piste des mastocytes résidant dans le cerveau et le SNC fait désormais l'objet d'une attention toute particulière. En effet, les mastocytes, cellules de l'immunité innée, sont parmi les « premières cellules à réagir » lors d'une exposition à un stimulus (allergènes, antigènes, bactéries, traumatismes...)⁵. Leur action au niveau du SNC s'inscrit dans une relation à trois partenaires : microglie-astrocytes-mastocytes. En effet, ces trois types cellulaires agissent de manière très imbriquée.

- La microglie, qui représente environ 10% des cellules du SNC, est la cellule immunitaire du SNC, chargée des fonctions de surveillance et d'élimination des microbes ou autres éléments extérieurs⁶. La fonction première de la microglie est de maintenir l'homéostasie du cerveau, en éliminant, notamment les débris cellulaires (matériel synaptique) tout en régulant la mort cellulaire ainsi que la neurogenèse. La microglie assure aussi la présentation des antigènes aux lymphocytes T. Par ailleurs, la microglie, en réponse aux variations de son environnement, libère les cytokines et les chimiokines. De plus, la microglie est directement impliquée dans le renouvellement de la myéline dans le cerveau adulte en phagocytant la myéline⁷.
- Les astrocytes, qui constituent la plus importante population de cellules gliales (30% de cellules du SNC) sont responsables de la régulation des synapses neuronales. En libérant les gliotransmetteurs (glutamate, ATP, GABA, D-Sérine), les astrocytes influent sur l'activité du réseau neuronal. Ils participent au maintien de l'intégrité de la barrière hémato-encéphalique⁸ remplissant ainsi des fonctions neuroprotectrices. En réponse à des modifications de l'environnement externe, les astrocytes passent par de profondes transformations morphologiques, qui conduisent à deux sous-populations d'astrocytes différentes : les astrocytes A1 et A2. Les A2 maintiennent l'homéostasie cervicale, tandis que les A1 contribuent à diminuer la survie, l'excroissance et la synaptogenèse neuronales⁹. Une récente revue¹⁰ a confirmé que les astrocytes réactifs étaient impliqués dans les troubles neurodégénératifs.
- Les mastocytes, cellules de l'immunité innée, jouent un rôle un peu particulier. Leur maturation, étant dépendante du microenvironnement tissulaire¹¹, leur fonction va bien au-delà de la simple médiation des réactions allergiques. Ils participent à la réponse immunitaire rapide avec les macrophages. Leur implication dans des processus physiopathologiques comme l'inflammation, la fibrose ou encore le développement tumoral¹², n'est plus à démontrer. On trouve des mastocytes en proximité des nerfs périphériques dans les tissus de l'ensemble du corps¹³. Par ailleurs, on sait que le nombre et la localisation des mastocytes dans le cerveau peut évoluer en fonction des facteurs externes comme une infection, un traumatisme ou du stress. L'environnement tissulaire exerce donc une influence non seulement sur la maturation des mastocytes, mais aussi sur leur capacité à s'activer. Activés, ils exercent également des effets profonds sur leur microenvironnement et les cellules voisines (astrocytes, microglie, neurones).

Aujourd'hui cette association microglie-astrocytes-mastocytes est très bien décrite notamment pour son implication dans la neuroinflammation, la neurogenèse et la neurodégénérescence. Les mastocytes affectent également la perturbation/perméabilité de la barrière hémato-encéphalique permettant l'entrée de toxines et de cellules immunitaires exacerbant un microenvironnement inflammatoire.

⁴ Boulouis G, et al. MRI for in vivo diagnosis of cerebral amyloid angiopathy: Tailoring artifacts to image hemorrhagic biomarkers. *Rev Neurol*, 2017 ; 173(9): 554-561.

⁵ Hendriksen, E., et al. Mast cells in neuroinflammation and brain disorders. *Neurosci. Biobehav. Rev.* 2017; 79: 119-133.

⁶ Rock, R.B. et al. Role of Microglia in Central Nervous System Infections. *Clin. Microbiol. Rev.* 2004; 17: 942-964.

⁷ Safaiyan, S. et al. White Matter Aging Drives Microglial Diversity. *Neuron* 2021 ; 109: 1100-1117.e10.

⁸ Alvarez, J.I.; Katayama, T.; Prat, A. Glial Influence on the Blood Brain Barrier. *Glia* 2013 ; 61: 1939-1958.

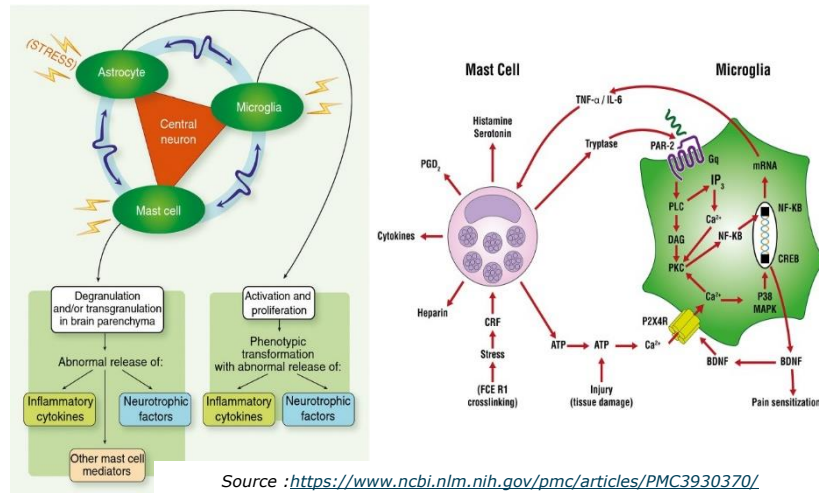
⁹ Liddelow, S.A et al. Neurotoxic Reactive Astrocytes Are Induced by Activated Microglia. *Nature* 2017; 541:481-487.

¹⁰ Lawrence, J.M. et al. Roles of Neuropathology-Associated Reactive Astrocytes: A Systematic Review. *Acta Neuropathol. Commun.* 2023 ; 11: 42.

¹¹ Gupta, K., and Harvima, I. T. Mast cell-neural interactions contribute to pain and itch. *Immunol. Rev.* 2018; 282: 168-187.

¹² Galli SJ, Tsai M. Mast cells: versatile regulators of inflammation, tissue remodeling, host defense and homeostasis. *J Dermatol. Sci.* 2008; 49: 7-19

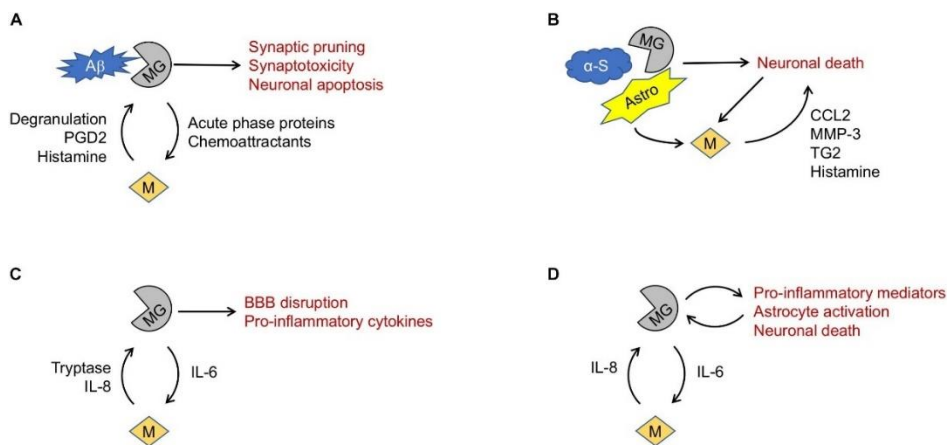
¹³ *Ibid.*



5.2 ...et masitinib : les relations dans les MND

Le masitinib inhibe sélectivement des tyrosines kinases présentes dans les mastocytes et les macrophages, qui dérivent de progéniteurs hématopoïétiques pluripotents qui expriment les différents marqueurs tels que c-KIT (ou CD117), le récepteur de la région Fc des immunoglobulines (Ig) E (FcεRI). Le masitinib, aurait donc une action sur les cellules activées du système neuro-immunitaire en ciblant à la fois le système immunitaire adaptatif périphérique et le système immunitaire inné du SNC¹⁴.

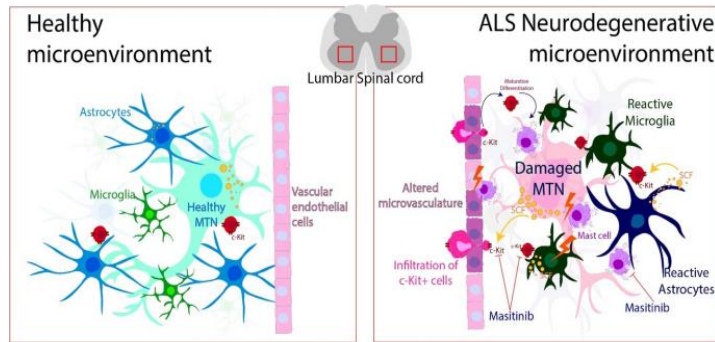
Plusieurs mécanismes permettent d'expliquer l'implication des mastocytes dans les principales maladies neurodégénératives. Ainsi dans la maladie d'Alzheimer (schéma A), la phagocytose par la microglie de fragments d'amyloïde β (Aβ) peut déclencher la libération de médiateurs provoquant la dégranulation des mastocytes. Les produits des mastocytes peuvent à leur tour favoriser la neurotoxicité médiée par la microglie. En B, dans la maladie de Parkinson, l'α-synucléine (α-S) mal repliée peut déclencher la mort des neurones dopaminergiques par l'intermédiaire de la microglie. Les astrocytes, la microglie et les neurones mourants peuvent tous favoriser le recrutement des mastocytes et la libération de médiateurs qui exacerbent la mort neuronale.



Source :

Dans la sclérose latérale amyotrophique (schéma C), le TNF-α et l'IL-6 élaborés par la microglie peuvent favoriser le recrutement, l'activation et la dégranulation des mastocytes. La libération de médiateurs tels que la tryptase et l'IL-8 peut activer réciproquement la microglie, exacerbant la rupture de la barrière hémato-encéphalique (BHE) et la libération de cytokines pro-inflammatoires. De même, on peut voir sur le schéma D que dans la maladie de Huntington, une interaction en amont entre la microglie et les mastocytes peut favoriser un milieu pro-inflammatoire et neurotoxique et donc rendre les mastocytes réactifs au cause notamment de la production d'IL-6.

¹⁴ B. Sever, H. et al. Comprehensive research on past and future therapeutic strategies devoted to treatment of amyotrophic lateral sclerosis. *Int. J. Mol. Sci.*, 2022; **23** (5): 2400.



Source : *The pathogenic role of c-Kit+ mast cells in the spinal motor neuron-vascular niche in ALS*

En ciblant les mastocytes, le masitinib agit à la fois sur le système immunitaire adaptatif périphérique et sur le système immunitaire inné du SNC. En régulant les kinases du mastocyte, le masitinib fait passer le système neuro-immunitaire d'un état neurotoxique à un état neuroprotecteur, ce qui entraîne un remodelage du microenvironnement neuronal qui réduit les lésions neuronales. Un remodelage du microenvironnement neuronal dans le cas du SLA décrit dans la figure ci-dessus.

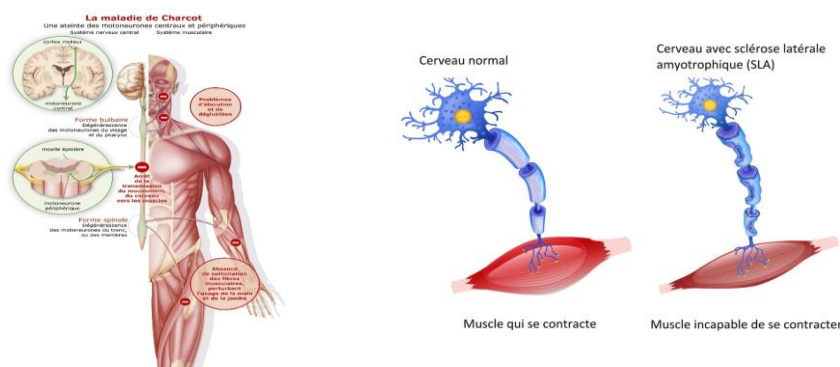
5.3 Rappels sur les maladies neurodégénératives

Comme nous l'évoquons ces pathologies partagent un certain nombre de caractéristiques communes comme le fait d'être des pathologies qui touchent en priorité le neurone et son environnement, leur progressivité et leur caractère inéluctable ainsi que ce sont aujourd'hui des affections pour lesquels il n'existe pas de solution thérapeutique curative.

5.3.1 La sclérose latérale amyotrophique (SLA)

La sclérose latérale amyotrophique (SLA) est une maladie neurodégénérative, grave et débilitante, durant laquelle les neurones moteurs (motoneurones) supérieurs et inférieurs, dégénèrent. Également connue outre-Atlantique sous le nom de maladie de Lou Gehrig ou en France comme la maladie de Charcot, elle est l'une des atteintes les plus fréquentes du motoneurone. Elle conduit au décès dans les 3 à 5 ans suivant le diagnostic.

Le tableau clinique se traduit par une paralysie progressive et inéluctable des muscles de la motricité volontaire. Il ne s'agit en aucun cas d'atteintes musculaires, mais bien d'atteintes neuronales. Ces neurones sont les cellules nerveuses connectées avec les muscles squelettiques (muscles à la mobilisation volontaire) et leur détérioration conduit à une incapacité à les contracter et à les mobiliser lors d'actions conscientes (figure ci-dessous à droite).



Source : [La SLA ou Maladie de Charcot](#)

Source : [Maladie de Charcot : premiers symptômes, espérance de vie \(journaldesfemmes.fr\)](#)

Les deux types de neurones moteurs soient touchés : les « centraux » localisés dans le cerveau et les « périphériques » situés au niveau du tronc cérébral et de la moelle épinière. Les motoneurones périphériques assurent le relais entre les motoneurones centraux et les muscles. L'évolution des patients atteints de SLA, se traduit par une paralysie progressive impliquant une faiblesse et des raideurs musculaires, des troubles de l'élocution et des troubles nasaux, des difficultés à mâcher ou à avaler, une spasticité, puis une perte de la capacité à marcher. La mort survient souvent par une insuffisance respiratoire.

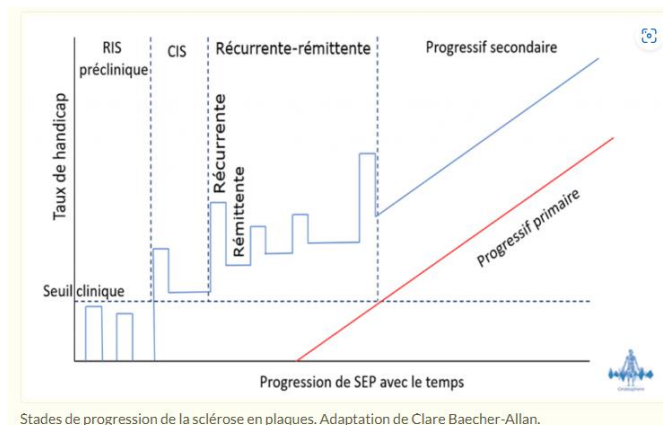
La segmentation de la SLA a été réalisée de plusieurs manières. En premier lieu, par son étiologie qui est à 90% sporadique, c'est-à-dire que la pathologie touche des individus sans risque génétique familial ou particulier, si ce n'est l'apparition de mutations aléatoires touchant un gène fortement impliqué.

Les 10% de cas restant sont d'origine familiale. On retrouve notamment la mutation du gène SOD1. Cependant plusieurs autres gènes ont été identifiés comme le C9ORF72 dont la mutation a été observé dans plus 40% des formes familiales ou TARDBP, FUS/TLS. Ensuite, la localisation est aussi un élément de segmentation puisque dans 30% des cas elle débute au niveau du tronc cérébral (formes bulbaires) et dans 70% des cas, son origine est périphérique (formes spinales).

Son origine multifactorielle rend l'établissement de sa physiopathologie très difficile. Plusieurs mécanismes ont été proposés pour expliquer l'initiation et le maintien de la dégénérescence neuronale tels que des défauts de repliement des protéines conduisant à des dysfonctionnement des mitochondries, des défauts de maturation des ARN messagers (cf. mutation de TDP-43), une hyperexcitabilité des neurones moteurs ou encore un état inflammatoire chronique conforté par les astrocytes, la microglie et les cellules de lignée macrophagique. Son incidence annuelle est relativement faible puisqu'en France on comptabilise autour de 2,7 nouveaux cas pour 100 000 personnes, soit près de 2500 nouveaux cas par an. La population de personnes vivants avec une SLA (prévalence) est d'environ 6 000 cas avec près de 28 000 personnes atteintes en Europe. On constate près de 1 200 décès par an.

5.3.2 La Sclérose en plaque (SEP)

La Sclérose en Plaques (SEP) est la deuxième maladie neurodégénérative liée à l'âge, la plus fréquente après la maladie d'Alzheimer (MA). La SEP est une maladie auto-immune, qui survient lorsque le système immunitaire se retourne contre ses propres cellules et attaque le système nerveux central (cerveau et moelle épinière). L'immunité du SNC est assurée par une barrière physique, la BHE et les cellules de la glie, tandis que les lymphocytes B et T sont ségrégués à l'extérieur du SNC par la BHE¹⁵. Le premier composant à être attaqué est la myéline, une membrane biologique qui entoure les axones. Elle sert d'isolant et de protection aux fibres nerveuses, tout en intervenant dans l'accélération de la propagation des impulsions nerveuses. Toute dégradation a potentiellement des effets dévastateurs. Les lésions de démyélinisation créent des plaques où la conduction nerveuse est défaillante, et elles sont couplées à une neuroinflammation et à une dégénérescence axonale¹⁶. La progression de la SEP est traditionnellement marquée par 4 étapes (cf. figure ci-dessous), dont le point de départ au stade infraclinique lorsque le patient ne ressent rien d'anormal. La pathologie peut aussi être découverte de manière accidentelle par une imagerie (IRM). Elle est décrite comme un syndrome radiologiquement isolé (RIS).



- Les premiers symptômes dépassant les seuils de détection du handicap, le patient est au stade du CIS (Syndrome clinique isolé).
- Ensuite, le stade clinique récurrent-rémittent (SEP-RR) qui se caractérise par des épisodes de dysfonctionnement neurologique (poussées) entrecoupé de périodes de récupération (rémission). Avec 85% de cas, c'est la forme la plus courante de SEP.
- Puis lorsque le dysfonctionnement neurologique s'aggrave de manière progressive et constante, c'est le stade clinique secondairement progressive (SEP-SP) dans 50% des cas.
- Il existe aussi une forme initialement progressive ou primaire progressive (SEP-PP), caractérisé par une aggravation des symptômes lente et continue, sans poussées. Ce ne sont que 10 à 15% des cas.

La dégradation de la myéline des fibres nerveuses conduit à deux processus :

- A l'apparition de foyers d'inflammation localisés qui recrutent un certain nombre d'acteurs de l'inflammation comme les mastocytes et d'autres composés pro-inflammatoires ainsi que des cellules en charge de l'immunité cervicale comme la microglie, les astrocytes et les oligodendrocytes.
- A la transmission des impulsions nerveuses est détériorée par l'état de dégradation des cellules et des fibres nerveuses consécutivement à la démyélinisation. Des troubles et des handicaps divers apparaissent à la suite de ces lésions.

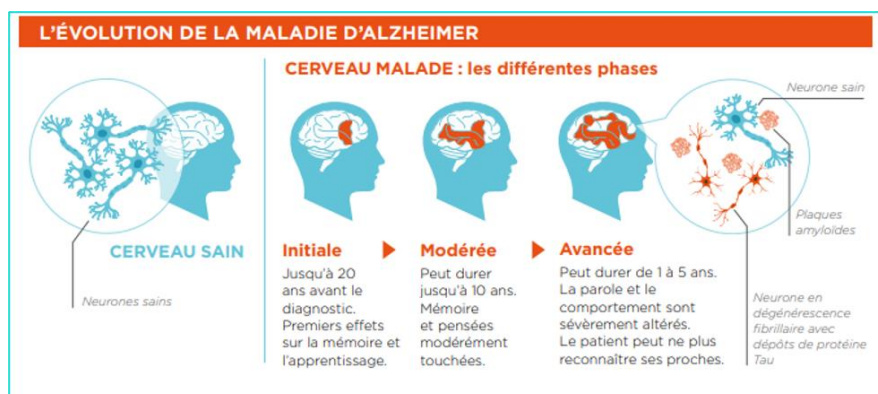
¹⁵ J. Kipnis, Immune system : The « seventh sense », *J. Exp. Med.*, 2018; 215 (2): 397-398.

¹⁶ Baecher-Allan, C. et al. Multiple Sclerosis : Mechanisms and Immunotherapy. *Neuron*. 2018; 97: 742-768.

Ainsi dans la physiopathologie de la SEP, on retrouve les trois mêmes acteurs (la microglie, les astrocytes réactifs et les mastocytes activés). L'interaction de ces trois composants aura pour effet d'amplifier les mécanismes d'inflammation initiés au niveau de la myéline. On estime qu'il y aurait 120 000 personnes atteintes de SEP en France actuellement. En outre, son incidence serait de 3 000 nouveaux cas chaque année, principalement de jeunes adultes. En effet, la SEP est souvent diagnostiquée entre 25 et 35 ans avec une prépondérance féminine (3/4). C'est la première cause de handicap non traumatique chez les jeunes adultes.

5.3.3 La Maladie d'Alzheimer (MA)

La maladie d'Alzheimer (MA) est la cause la plus fréquente de démence, représentant entre 60 et 80 % des cas de démence. Elle résulte d'une lente dégénérescence des neurones. Celle-ci débute au niveau d'une structure cérébrale essentielle pour la mémoire, l'hippocampe. Cette dégradation va ensuite s'étendre à l'ensemble du cerveau. Cette maladie se développe sur de nombreuses années, par étapes lentes et progressives avant que les symptômes ne se manifestent.



Source : Institut du Cerveau- <https://institutducerveau-icm.org/fr/alzheimer/diagnostic-de-la-maladie-dalzheimer/>

En effet, le problème majeur de la MA est la difficulté à la diagnostiquer. Il est certes possible d'associer à l'examen clinique d'évaluation des fonctions cognitives et du comportement du patient, des éléments plus objectifs comme une IRM (visualisation de la perte de volume de l'hippocampe), une TEP (suivi du métabolisme glucidique du cerveau : niveau d'énergie) ou encore une ponction du LCR (Liquide céphalo-rachidien : variation des deux protéines principales de la MA : la protéine amyloïde et la protéine tau). Les deux principaux éléments physiopathologiques caractéristiques de la MA sont les plaques amyloïdes- β ($A\beta$) et les enchevêtrements neurofibrillaires (ENF). Le degré de démence étant en corrélation avec la distribution de ces ENF qui envahissent le cerveau. En outre, le tissu cérébral des patients atteints de la MA montre la présence de microglie et d'astrocytes activés autour des plaques $A\beta$, ainsi que des niveaux élevés de cytokines, indiquant que l'inflammation est un facteur contribuant au développement de la maladie.

Il est aujourd'hui reconnu que la MA se développerait selon 4 stades :

- Stade 1 : troubles cognitifs légers avec des troubles mémoriels légers n'affectant pas le quotidien (MMSE>27).
- Stade 2 : démence légère (initiale) – difficulté pour le patient à réaliser des tâches du quotidien sans aide extérieure (symptômes plus marqués, léger handicap, propagation de la maladie) (26<MMSE>21).
- Stade 3 : démence modérée – maladie s'est propagée et touche de multiples fonctions cognitives avec des pertes de mémoire de plus en plus importantes ; Assistance quotidienne pour le quotidien (11<MMSE>20).
- Stade 4 : démence sévère (avancée) – mémoire à court et à long terme fortement réduite, ainsi que les autres fonctions cognitives, perte totale d'autonomie du patient (10<MMSE).

Les dernières estimations font état de 1 300 000 personnes atteintes de MA en France, soit une fréquence de 2 à 4% de la population française. Elle touche en majorité les plus de 65 ans, avec toutefois des formes précoces avant 65 ans, qui sont dans 10% des cas des formes héréditaires. Au-delà de 80 ans, elle toucherait 15% de la population générale. Toutes les prédictions estiment que la prévalence devrait croître de manière importante avec le vieillissement de la population, soit 2,2 millions de cas en 2050. En outre, son incidence serait de 225 000 nouveaux cas chaque année. C'est la première cause d'entrée en institution en France. On estime qu'il y avait 58 millions de personnes atteintes de la MA à travers le monde en 2019, dont 5,8 millions d'Américains.

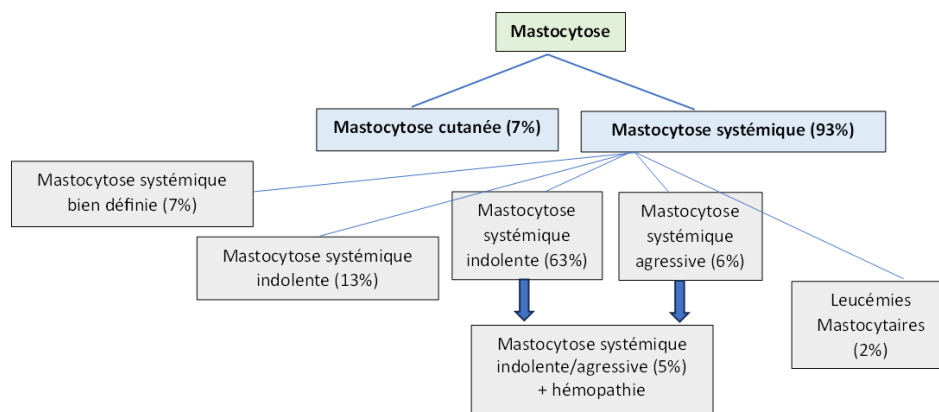
6 Autres indications pour le Masitinib

Outre les macrophages (microglie dans le système nerveux) que l'on retrouve dans les pathologies neurodégénératives, le masitinib agit également sur les mastocytes en modulant leur activation et leur dégranulation via l'inhibition de trois tyrosines kinases (KIT, LYN et FYN).

Il est donc particulièrement adapté aux pathologies associées aux mastocytes (mastocytose, syndrome d'activation des mastocytes) ou dans d'autres affections dans lesquelles les mastocytes jouent un rôle central (drépanocytose). L'activation des mastocytes conduit à la dégranulation et donc à la libération de multiples médiateurs chimiques, qui rendent le diagnostic et le traitement des maladies mastocytaires particulièrement difficile.

6.1 Les maladies des mastocytes

Les pathologies affectant les mastocytes sont principalement des mastocytoses, qui sont un ensemble de pathologies caractérisées par une activation et/ou une prolifération clonale anormale des mastocytes avec une accumulation au niveau de la peau et/ou la moelle osseuse et d'autres organes¹⁷. En 2016, l'International Consensus Classification (ICC) et l'OMS ont tous deux proposé une révision du système de classification des mastocytoses en subdivisant en une forme cutanée (souvent pédiatrique qui régresse à la puberté) et une forme systémique. La mastocytose systémique, qui touche en majorité les adultes peut être elle-même subdivisée en forme indolente, couvante ou smoldering, agressive ou encore en leucémies mastocytaires (leucémies à mastocytes)¹⁸.



Source : Adapté de Sanchez-Munoz et al. *Modern Pathology*, 2011 ; (24) :1157-68.

Avec le masitinib, AB Science cible la mastocytose systémique indolente, qui est certes une forme bénigne de la maladie, mais qui présente notamment des atteintes cutanées ainsi qu'un spectre de symptômes en accord avec la localisation diffuse des mastocytes.

6.1.1 Mastocytose systémique indolente (MSI)

La mastocytose systémique indolente est donc une forme bénigne et chronique de la mastocytose systémique (MS). Elle est caractérisée comme la MS par une accumulation anormale de mastocytes néoplasiques au niveau de la moelle osseuse et dans d'autres organes dont la peau. Maladie rare, elle est aussi associée à une activation « chronique » des mastocytes. Les symptômes sont nombreux et handicapants, tels que la fatigue, les nausées, les vomissements, les douleurs abdominales, la diarrhée, l'anaphylaxie, l'hypotension, les douleurs musculosquelettiques diffuses, l'ostéopénie et l'ostéoporose¹⁹. En outre, on assiste à une dégranulation anormale des mastocytes, qui libère des médiateurs chimiques peuvent retentir sur le système nerveux central entraînant des symptômes psychiatriques comme de la dépression, de l'anxiété et des troubles cognitifs²⁰.

La mutation activatrice (D816V) du gène codant pour le récepteur du facteur de cellules-souches c-KIT provoque la prolifération et l'activation incontrôlées des mastocytes. Cependant, la maladie peut également se manifester en l'absence de cette mutation activatrice. Toutefois, il n'existe pas de traitement curatif de la MSI, et plus généralement des mastocytoses. Face à l'hétérogénéité des mastocytoses et des symptômes, l'individualisation du traitement semble un prérequis. L'objectif thérapeutique ultime étant d'améliorer la qualité de vie des patients selon deux axes : la réduction de l'ensemble des symptômes et le contrôle de la prolifération des mastocytes. La réduction de la symptomatologie consiste en l'éviction de tout élément déclencheur de la dégranulation mastocytaire. Cela est réalisé par certaines mesures de styles de vies comme l'élimination de certains aliments, de médicaments, de piqûres d'hyménoptères, d'activités sportives trop intenses, de températures trop extrêmes, qui peuvent déclencher l'activation des mastocytes. Le traitement pharmacologique associé est à base d'antihistaminiques H1 et/ou H2.

¹⁷ Valent P et al. Diagnostic criteria and classification of mastocytosis: A consensus proposal. *Leuk Res*. 2001; (25):603-25.

¹⁸ Pardanani A et al. Advanced systemic mastocytosis – Revised classification, new drugs and how we treat. *Br J Haematol*. 2024; (204): 402-414.

¹⁹ Sokol H et al. Gastrointestinal manifestations in mastocytosis: a study of 83 patients. *J Allergy Clin Immunol* 2013; 132(4):866-73.e1-3.

²⁰ Moura DS, et al. Neuropsychological features of adult mastocytosis. *Immunol Allergy Clin North Am* (2014) 34(2):407-22. 1

Le contrôle de la prolifération des mastocytes nécessite des molécules capable d'interagir avec l'activation des mastocytes comme le *kétotifène* de la classe des anti-allergiques, le *cromolyne*, un stabilisateur des mastocytes ou encore l'*omalizumab* (Xolair™), premier anticorps monoclonal anti-IgE pour le traitement de l'asthme et de l'urticaire chronique. Cependant, une nouvelle classe de molécules a émergé avec les inhibiteurs de tyrosines kinases, qui agissent sur la prolifération et sur la survie des mastocytes. La *midostaurine* (Rydapt™ de Novartis), qui inhibe un grand nombre de tyrosines kinases dont la FLT3 et la KIT kinases, a été initialement enregistrée pour le traitement de certaines leucémies (LMA) à FLT3 mutées, ainsi que les pathologies prolifératives des mastocytes (mastocytose systémiques agressives, indolentes, et leucémies à mastocytes). En 2020, la FDA a enregistré l'*avapritinib* (Ayvakit™ de BluePrint Medicine) pour le traitement des GIST. Ensuite en 2021, la FDA a étendu son approbation au traitement des mastocytoses systémiques avancées, dont les MSI. Cependant, plusieurs mises en gardes auraient été émises, notamment à propos d'une incidence accrue d'effets indésirables hémorragiques (gastro-intestinales, intracrâniennes chez des patients atteints de GIST ou de mastocytose). Les précautions d'emploi évoquent aussi un allongement de l'intervalle QT et des troubles cognitifs.

Le nombre des patients atteints de mastocytose systémique est particulièrement difficile à estimer, car les outils permettant le diagnostic sont relativement récents. En outre, la multiplicité des symptômes ne facilite pas la pose du diagnostic. Cependant, les dernières estimations²¹ font état d'environ 32 000 personnes atteintes de mastocytose systémique aux USA, dont 95% de ces cas pourraient être catégorisés comme non avancés. La MSI est le type de mastocytose le plus répandu de mastocytose non avancée (82% des cas rapportés). On estime que la prévalence en Europe pour la MS serait du même ordre, puisque selon Orphanet, elle se situe entre 1 cas pour 10 400 individus et 1 cas pour 7 700 personnes, soit entre 42 696 et 57 667 personnes atteintes.

6.1.2 Syndrome d'activation des mastocytes (SAMA)

Le syndrome d'activation des mastocytes (SAMA) partage avec la mastocytose, une activation accrue et inappropriée des mastocytes avec libération excessive de médiateurs chimiques, mais s'en distingue par une absence quasi-totale de prolifération clonale ou d'infiltration d'organes par des mastocytes²². Cette libération massive de médiateurs chimiques provoque des symptômes d'anaphylaxie et/ou des symptômes allergiques tels que de l'urticaire, des gonflements, de l'hypotension, des difficultés à respirer et des diarrhées sévères. Le SAMA a souvent été associé au syndrome de tachycardie orthostatique posturale (STOP) et au syndrome d'Ehlers-Danlos, bien que la nature de ce lien ne soit pas claire. Les manifestations du syndrome d'activation des mastocytes sont souvent similaires à celles de la mastocytose systémique. Touchant plusieurs organes ou localisations, on trouve donc des symptômes cardio-vasculaires, dermatologiques, gastrointestinaux, neurologiques et respiratoires. Les objectifs du traitement sont doubles, tout d'abord affiner la pose du diagnostic et soulager le patient.

En effet, l'absence de réponse aux traitements peut suggérer que le SAMA n'est pas en question. Le traitement primaire peut consister en un changement de mode de vie, permettant d'éviter les facteurs déclencheurs tout comme dans la mastocytose, l'allergie ou le choc anaphylactique. Ensuite les traitements pharmacologiques communs sont :

- Les stabilisateurs de mastocytes comme le *cromolyne* ;
- Les antihistaminiques H1 comme la *cétirizine* ou le *kétotifène* ;
- Les antihistaminiques H2 comme la *fexofénadine* ou la *famotidine* ;
- Les anti-leucotriènes comme le *montélukast*, le *zafirlukast* ou encore le *zileuton* ;
- L'*omalizumab* (anti-IgE), réduit la réactivité des mastocytes et leur activation.
- Lors des épisodes aigus l'*épinéphrine* est recommandé comme pour le traitement de l'anaphylaxie.

L'épidémiologie de cette affection, relativement nouvelle puisque les premières publications datent de 2010, demeure donc difficile à estimer²³. Pour beaucoup d'auteurs scientifiques, elle est très probablement sous-diagnostiquée. Certaines études postulent une prévalence atteignant 17% de la population²⁴.

6.1.3 Mastocytes et tempête cytokinique : une application au Covid 19

Lors de la pandémie de l'infection à coronavirus, plusieurs travaux scientifiques ont souligné l'implication des mastocytes dans la production exagérée de cytokines et autres médiateurs inflammatoires. En effet, l'infection par le virus SARS-Cov-2 induirait un syndrome d'activation ou d'hyperactivation des mastocytes avec pour conséquence une dégranulation massive des médiateurs chimiques entraînant une « tempête de cytokines ». Ce phénomène est bien une activation forte des mastocytes et non une mastocytose, puisqu'il n'y a, à priori, pas de prolifération mastocytaire.

²¹ Cohen SS et al. Epidemiology of systemic mastocytosis in Denmark. *Br J Hematol.* 2014; 166 (4) : 521-28.

²² Weiler, CR et al. AAAAI Mast Cell Disorders Committee Work Group Report: Mast cell activation syndrome (MCAS) diagnosis and management. *J Allergy Clin Immunol.* 2019; 144 (4):883-896.

²³ Akin C. et al. Mast Cell Activation Syndrome: Proposed Diagnostic Criteria. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2010, 126, 1099-1104.

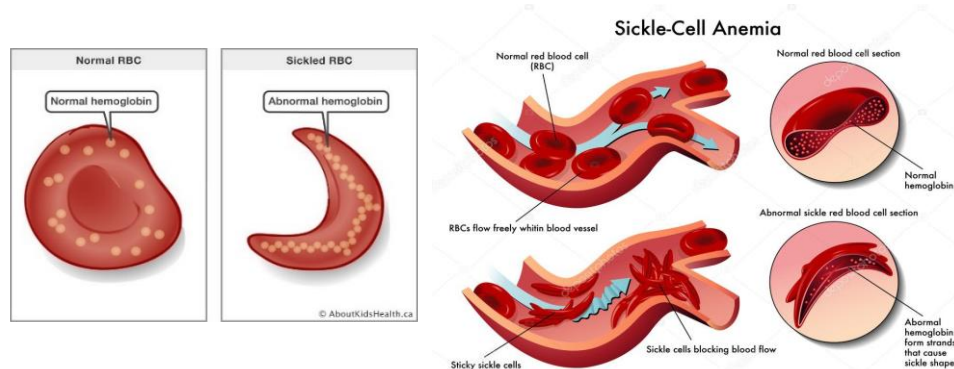
²⁴ Afrin LB et al. Diagnosis of mast cell activation syndrome: A global consensus -2. *Diagnosis.* 2021; 8(2): 137-152.

Plusieurs auteurs soulignent aussi la piste d'une activation des macrophages, autre composant du système immunitaire inné²⁵. Les médiateurs chimiques libérés de manière excessive et inadaptée sont l'histamine, l'héparine, des cytokines (IL-6, IL-1, IL-8,) des prostaglandines, le TNF- α , des protéases, des leucotriènes, etc., qui agissent sur les poumons. Le masitinib par son action inhibitrice des tyrosines kinase (KIT, FYN, LYN et CSF1R) agit sur les principales TK d'activation du mastocyte et sur le récepteur du facteur 1 de stimulation des colonies de macrophages. Sur la base de ce rationnel, AB Science a initié une première étude clinique de phase II (NCT04622865) de 200 patients pour évaluer l'activité anti inflammatoire du masitinib chez des adultes hospitalisés sans limitation d'âge (de 18 à 80 ans et au-delà) avec une maladie COVID-19 modérée à sévère. Cet essai en double aveugle, contrôlé par placebo, randomisé 1:1 compare une dose unique de masitinib (6 mg/kg/jour) en association avec IsoQuercetin™ + soins de soutien à une dose de placebo + soins de soutien. Le critère principal d'évaluation est le status clinique à 15 jours sur la base d'une échelle ordinaire en 7 points : 1) pas d'hospitalisation, pas de limitations dans les activités ; 2) pas d'hospitalisation, limitations dans les activités ; 3) hospitalisation, ne nécessitant pas d'apport d'oxygène; 4) hospitalisation, nécessitant un apport d'oxygène ; 5) hospitalisation, sans ventilation invasive ou dispositif à flux d'oxygène élevé; 6) hospitalisation, avec ventilation invasive ou dispositif à flux d'oxygène élevé; 7) décès. Un premier read-out de cet essai est attendu durant le premier semestre 2024. Une deuxième étude de phase II (NCT05047783) a été initié pour évaluer l'effet antiviral du masitinib + thérapies optimales actuelles sur des patients hospitalisés ou ambulatoires (score 4 et 5 sur l'échelle OMS) présentant un Covid-19 léger à modéré. Cette étude, de 78 patients en double aveugle, contrôlé par placebo, en escalade de doses, dont le critère principal d'évaluation est la réduction de la charge virale du SARS-Cov-2 induite par le masitinib. Un article scientifique publié dans Science²⁶ en 2021 avait montré que le masitinib bloquait l'activité de réplication du virus en fixant sur la protéase 3CL du SARS-Cov-2. De plus, les auteurs montrent que l'effet anti-inflammatoire du masitinib améliorerait le fonction pulmonaire dans un modèle félin d'asthme. De premiers résultats sont prévus au T2 2024.

6.2 La drépanocytose ou anémie falciforme

La drépanocytose ou anémie falciforme est une anomalie de l'hémoglobine (Hb), le composant principal des hématies ou globules rouges (GR). L'hémoglobine transporte l'oxygène depuis les poumons vers les tissus, c'est dire le retentissement physiologique de toute modification de cette « constante » essentielle pour l'organisme. Cette protéine composée de 2 sous-unités d' α -globine et de 2 sous-unités de β -globine, présente lors de la drépanocytose une mutation unique et ponctuelle de la β -globine. La modification de la conformation de la β -globine entraîne l'apparition d'une nouvelle hémoglobine, l'hémoglobine S (Hb-S). Après avoir libéré l'oxygène, l'HbS s'agglutine en de grandes fibres qui parcourent le globule rouge, lui donnant sa forme caractéristique de faucille (sickle en anglais).

Ces déformations du GR les rendent plus fragiles (hémolyse plus fréquente) et paradoxalement plus rigides, et aussi plus adhérents. En se collant les uns aux autres, les GR ralentissent le flux sanguin au sein des vaisseaux, entraînant blocages et entraves à l'apport d'oxygène. De plus, le temps de vie des GR drépanocytaires est fortement réduit puisqu'il est de 10 à 20 jours lorsque celui des GR non atteints est de 120 jours.



Source :

La conformation en faucille des GR drépanocytaires induit aussi une élimination accélérée par la rate (phénomène de séquestration splénique aiguë), pouvant endommager la rate et augmenter le risque d'infections. En outre, les patients atteints de drépanocytose souffrent d'épisodes débilissants de crises vaso-occlusives douloureuses (blocage des micro-vaisseaux sanguins). La crise drépanocytaire est une crise douloureuse aiguë, considérée comme la complication la plus dévastatrice de la drépanocytose, elle est consécutive à l'occlusion des vaisseaux sanguins, qui provoquent des douleurs musculosquelettiques et viscérales atroces, un risque accru d'infarctus et d'accident vasculaire cérébral. Elle peut conduire ultimement à des lésions progressives de différents organes²⁷ (syndrome thoracique aigu) et à une mortalité précoce.

²⁵ McGonagle D et al. The Role of Cytokines including Interleukin-6 in COVID-19 induced Pneumonia and Macrophage Activation Syndrome-Like Disease. *Autoimmun Rev.* 2020; 19 (6): 102537

²⁶ Drayman N et al. Masitinib is a broad coronavirus 3CL inhibitor that blocks replication of SARS-Cov-2. *Science.* 2021; (373):931-36.

²⁷ Ware RE, de Montalembert M, Tshilolo L, Abboud MR. Sickle Cell Disease. *Lancet.* 2017; 390 (10091):311-323.

La douleur intense ressentie, nécessite des soins médicaux (analgésiques) et une augmentation des hospitalisations, avec des taux de réhospitalisation à 30 jours et à 14 jours de 33,4 % et 22,1 % aux États-Unis, respectivement²⁸. Malgré les progrès considérables réalisés dans le traitement et la prévention des complications de la drépanocytose, qui ont certes permis d'allonger l'espérance de vie, mais leur espérance de vie demeure inférieure de 20 à 25 ans à celle de la population non atteinte de la drépanocytose.

Des besoins médicaux significatifs demeurent pour le traitement des patients atteints de drépanocytose, car le traitement de référence actuel (transfusions régulières parfois associés avec de l'hydroxyurée) est simplement symptomatologique. Les allogreffes de cellules souches hématopoïétiques sont devenues un traitement de référence, car seul traitement réellement curatif sur le long terme. Cependant, cette technique n'est utilisée que dans 10% des cas, car associée à une toxicité potentielle importante ainsi qu'à des contraintes immunologiques fortes (conformité HLA entre donneur et receveur). Toutefois, sur ces deux dernières années on a assisté à une accélération de la proposition des thérapies géniques avec l'objectif de soigner définitivement ces pathologies. Tout d'abord avec l'enregistrement à la FDA du *betibeglogene autotemcel* Zynteglo™ (LentiGlobin) de Bluebird Bio dans la thalassémie-β et du *exagamglogene autotemcel* Casgevy™ de Vertex et CRISPR Therapeutics, première thérapie à base de CRISPR, qui a été enregistré pour le traitement de la drépanocytose.

Plusieurs articles scientifiques récents ont décrit l'existence de signes cliniques et biologiques d'activation des mastocytes dans des modèles murins et chez des patients atteints de drépanocytose. Cette activation, qui est souvent objectivée par une augmentation de l'histamine plasmatique et de la substance P, favoriserait, quand elle est observée, une inflammation neurogène²⁹. L'implication des mastocytes, dans l'aggravation des mécanismes physiopathologique de la drépanocytose, légitime l'utilisation du masitinib, inhibiteur de KIT, LYN et FYN, trois tyrosines kinases impliquées dans l'activation des mastocytes et des basophiles. Sur la base de ce rationnel, le projet SIKMAST qu'AB Science avait déposé dans l'appel à projets « Recherche Hospitalo-Universitaire en santé (RHU) » du Programme d'Investissement d'Avenir (PIA) opéré par l'ANR (Agence Nationale de la Recherche) s'est porté candidat a été retenu et devrait recevoir un financement de 9,2 millions d'euros. Les fonds seront utilisés pour :

- « d'une part, d'identifier et de valider à partir d'une base de 1500 patients (dont 700 déjà identifiés) des biomarqueurs mettant en évidence le rôle des mastocytes et des basophiles dans l'orchestration des complications aiguës et chroniques de la drépanocytose,
- et d'autre part, de démontrer dans un essai clinique de phase 2 l'efficacité du masitinib dans le traitement des complications aiguës et chroniques de la drépanocytose chez les patients identifiés à partir des biomarqueurs. »

C'est l'Assistance Publique-Hôpitaux de Paris (AP-HP), qui sera le promoteur de ces études de phase II, tandis qu'AB Science fournira le masitinib et interviendra dans le suivi des données de pharmacovigilance du masitinib. AB Science a selon l'accord de consortium toute latitude pour exécuter comme il l'entend, l'éventuelle phase III qui succédera à la phase II en cas de succès à charge pour AB Science de reverser à l'APHP des redevances lors de commercialisation du masitinib dans la drépanocytose. En outre, AB Science a renforcé sa propriété intellectuelle avec le dépôt d'un nouveau brevet qui, s'il est accordé, prolongera jusqu'en 2040 la protection internationale du masitinib dans le traitement de la drépanocytose. Cette pathologie représente un enjeu majeur pour la santé publique mondiale, puisque la mutation se retrouve aujourd'hui dans la population de nombreux pays et que l'incidence de cette affection croît de manière importante puisque l'on estime que 300 000 enfants naissent chaque année avec la drépanocytose et que d'ici 2050 ce seront 400 000 naissances. Elle touche 100 000 enfants et adultes Aux USA et 26 000 personnes en France

7 Masitinib : Tyrosines Kinases et thérapies ciblées

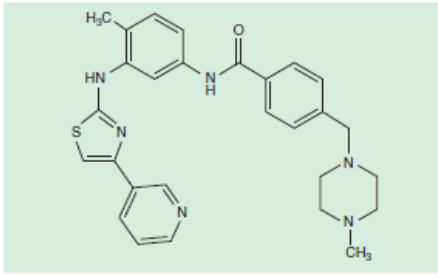
AB Science développe une première plateforme d'inhibiteurs des tyrosines kinases (TKI), dont est issu le premier actif de la société, le masitinib. Cet inhibiteur oral, puissant et sélectif, cible majoritairement les tyrosines kinases associées aux récepteurs du facteur de croissance des cellules souche SCF/c-KIT, du CSF-1 (CSF1R), du facteur de croissance dérivé des plaquettes (PDGF-R) ainsi que les SRC-kinases LYN et FYN³⁰. Le SCF et c-KIT agissent sur plusieurs mécanismes physiologiques comme l'érythropoïèse, la lymphopoïèse, la mégacaryopoïèse, la gamétogenèse, la mélanogenèse, le SCF étant également un important facteur de croissance et un activateur des mastocytes et des éosinophiles³¹.

²⁸ Brousseau DC, et al. Acute care utilization and rehospitalizations for sickle cell disease. *JAMA*. 2010;303(13):1288-94.

²⁹ Allali S et al. Augmentation des taux plasmatiques d'histamines chez les patients atteints de drépanocytose. *La revue de médecine interne*. 2018 ;39(2) :A56-A57

³⁰ 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.

³¹ Broudy VC. Stem cell factor and hematopoiesis. *Blood* 1997; 90:1345-64.



Cibles moléculaires	IC ₅₀ (nM)	K _d (nM)
Récepteurs à tyrosines Kinase		
CSF1R	90 ± 35	7.6
KIT	20 ± 2	8.1
Kinases de la famille des SRC		
FYN	240 ± 130	140
LYN	225 ± 40	61

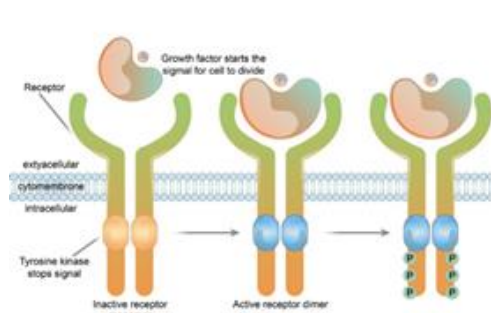
Source : AB Science, IEF

Par ailleurs, ce récepteur constituait une cible thérapeutique potentielle pour le traitement des pathologies inflammatoires, du fait de son implication dans « l'up-regulation » (régulation à la hausse) des conditions inflammatoires³². De plus, certaines mutations de c-KIT, ont été impliquées dans une variété de néoplasmes, notamment les tumeurs stromales gastro-intestinales (GIST), la mastocytose, les leucémies aiguës, les mélanomes et d'autres cancers³³.

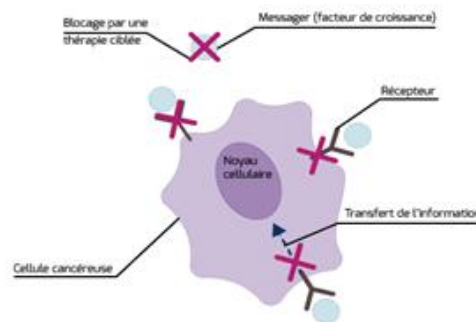
La spécificité d'action du masitinib à l'égard de KIT, CSF1R, PDGFR et LYN/FYN a été démontrée :

- par l'analyse de son profil de liaison (Kinomescan) à 442 kinases sauvages ou mutantes qui a permis d'identifier 12 kinases auxquelles masitinib se lie significativement in vitro.
- ces mesures de liaison ont été complétées par des mesures d'inhibition de ces kinases en mesurant la valeur de l'IC₅₀ qui correspond à la concentration d'inhibiteur nécessaire pour observer la moitié de l'inhibition maximale. Les données d'IC₅₀ ont permis de confirmer que le masitinib n'inhibe qu'un nombre restreint d'entre elles à savoir KIT (20 nM), CSF1R (90 nM), PDGFRA/B (50/110 nM) et les kinases FYN, LYN et LCK (200-300 nM).

Ces données de sélectivité, répliquées et confirmées de façon indépendante par Anastassiadis et al.³⁴ et Davis et al.³⁵ montrent que le masitinib d'AB Science est inhibiteur très sélectif des tyrosines kinases présentes dans les mastocytes et les macrophages en particulier de sa cible primaire KIT et de CSF1R. En effet, ces cellules dérivent de progéniteurs hématopoïétiques pluripotents qui expriment à leur surface, les marqueurs c-Kit (ou CD117), CD34, CD13 et le récepteur de la région Fc des immunoglobulines (Ig) E (FcεRI). D'ailleurs, il est aujourd'hui enregistré en médecine vétérinaire pour le traitement de certaines tumeurs canines^{36,37}. Les tyrosines kinases jouent un rôle essentiel au sein de la machinerie cellulaire. En effet, elles sont responsables du transit de l'information ou d'un composé entre l'extérieur et l'intérieur de la cellule. Pour cela, elles sont associées à toute une série de mécanismes de transport plus ou moins complexes qui permettent, soit le passage du composant, soit le transfert de l'information. Il s'agit de la transduction du signal qui désigne le mécanisme par lequel une information extracellulaire est traduite en une ou plusieurs réponses intracellulaires.



Source : Yeung He et al., Membranes 2021, 11, 736.



Source : <https://doi.org/10.1002/anie.201910000>

Cette « information » spécifique va donc déclencher une "réponse intracellulaire spécifique qui va agir sur l'une ou plusieurs des voies de signalisation qui régulent des mécanismes essentiels tel que la prolifération, la migration et la différenciation³⁸. Les mécanismes intracellulaires amplifient l'information et activent une série de réactions biochimiques dans les cellules pour produire une réponse globale : la signalisation cellulaire. Toute incohérence dans la transmission de ce signal conduit automatiquement à une communication anormale.

³² Reber L. et al. Stem cell factor and its receptor c-Kit as targets for inflammatory diseases. *Eur J Pharmacol* 2006;533: 327–40.

³³ Tests U. Kit mutations in cancer and their treatment with protein kinase inhibitors. *Drugs Fut.* 2008;33: 161–174.

³⁴ Anastassiadis, T., et al. "Comprehensive assay of kinase catalytic activity reveals features of kinase inhibitor selectivity." *Nat Biotechnol.* 2011; 29(11): 1039-45.

³⁵ Davis, M. I., et al. "Comprehensive analysis of kinase inhibitor selectivity." *Nat Biotechnol.* 2011 ; 29(11): 1046-51.

³⁶ Dubreuil P, et al. Masitinib (AB1010), a potent and selective tyrosine kinase inhibitor targeting KIT. *PLoS ONE.* 2009; 4 (9):e7258.

³⁷ Marech I, et al. Masitinib (AB1010), from canine tumor model to human clinical development: Where we are? *Crit Rev Oncol Hematol* 2014; 91(1):98-111.

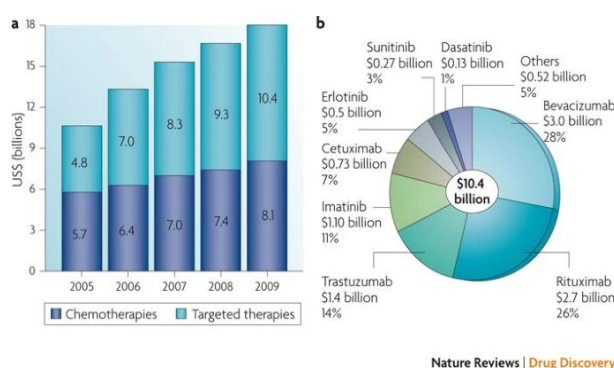
³⁸ Charrin, S., Alcover, A. Role of ERM (ezrin-radixin-moesin) proteins in T lymphocyte polarization, immune synapse formation and in T cell receptor-mediated signaling. *Front Biosci.* 2006;11,1987–1997,

Ainsi, la modification transitoire des protéines (phosphorylation réversible) joue un rôle clé dans la régulation des fonctions cellulaires (prolifération, déplacement intracellulaire, métabolisme, mort cellulaire, inflammation)³⁹. Le développement des connaissances dans la signalétique cellulaire, notamment des tumeurs, a permis l'émergence de nouveaux médicaments, qui répondent au terme générique de « thérapie ciblée », parce qu'elles agissent de manière spécifique sur des cibles moléculaires.

7.1 Thérapies ciblées : Agir au niveau moléculaire

Ces voies de signalisation sont donc devenues les cibles thérapeutiques des traitements ciblés. Ceux-ci agissent selon deux mécanismes distincts. Tout d'abord à l'extérieur de la cellule, les anticorps (AC) monoclonaux, en se liant au ligand ou en bloquant directement le récepteur, empêchent l'interaction d'un ligand avec son récepteur et donc l'activation de la cascade de signalisation en aval de ce dernier. Tandis qu'à l'intérieur de la cellule, les petites molécules inhibitrices de kinase exercent leur effet en bloquant directement les voies de signalisation du récepteur.

Comme on peut le voir sur la figure suivante, qui reprend l'évolution de ventes de médicaments anticancéreux aux USA entre 2005 et 2009 en distinguant les chimiothérapies et les thérapies ciblées. Les ventes ont certes augmenté sur la période, toutefois la majeure partie de cette croissance est attribuable à l'adoption croissante des thérapies ciblées. En 2009, les ventes américaines de thérapies anticancéreuses ciblées ont atteint 10,4 milliards de dollars, soit près de deux fois plus qu'en 2005, et leur part de marché est passée de 46 % en 2005 à 56 % en 2009.



Source : Targeted cancer therapies, Aggarwal, Nature Reviews Drug Discovery

Les thérapies ciblées font aujourd'hui partie de ce qu'on appelle la « médecine de précision ». Un terme, qui fait référence à une médecine reposant sur des traitements issus d'une compréhension toujours plus intime des mécanismes biologiques conduisant à l'apparition et au développement des tumeurs. Elle a ainsi pour objectif de proposer au patient un traitement adapté aux anomalies de la pathologie. Toutefois comme nous venons de l'évoquer les thérapies ciblées et la médecine de précision sont principalement l'apanage de l'oncologie. Ainsi, il y aurait 58 inhibiteurs de protéine kinase enregistrés auprès de la FDA, mais seul un petit nombre (entre 7 et 9) de ces molécules l'ont été dans des indications hors cancers, tel que le *sirolimus*, le *tofacitinib* ou encore le *fedratinib* dans des indications comme la transplantation rénale, la polyarthrite rhumatoïde ou encore la myélofibrose. Leur potentiel est virtuellement inexploité dans les neurosciences.

8 Un nouvel agent déstabilisant les microtubules : AB8939

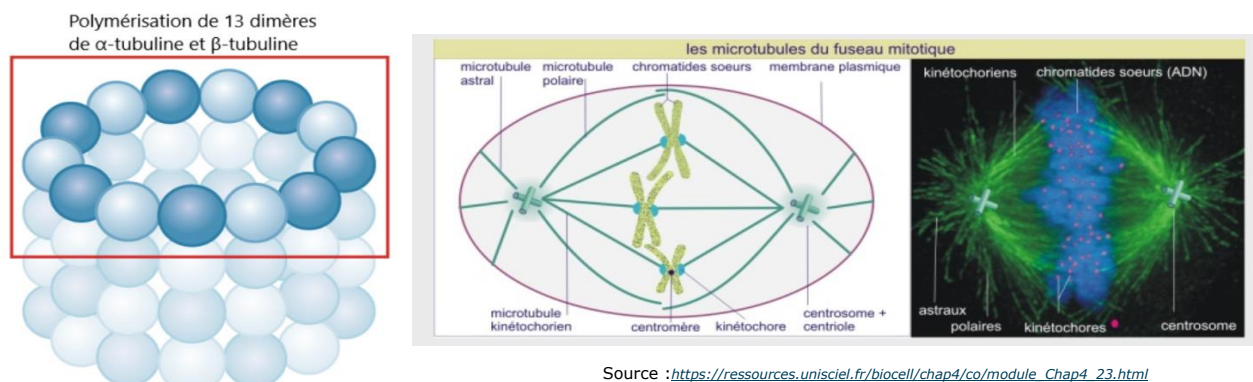
Les molécules perturbant la dynamique des microtubules et de la tubuline, ont été durant de nombreuses années des traitements chimiothérapeutiques anticancéreux⁴⁰. En effet, eu égard au rôle central joué par les microtubules dans une variété de fonctions essentielles pour la vie de la cellule comme la division cellulaire, la formation du faisceau mitotique, le maintien de la morphologie cellulaire, la motilité, le transport intracellulaire, la motilité et la signalisation cellulaire⁴¹ les médicaments, ciblant la tubuline, font certainement partie des molécules les plus utiles et les plus utilisées. Mais souvent, leur activité clinique est limitée par l'apparition de phénomènes de multirésistance aux médicaments (MDR).

³⁹ Ardito, F., et al. The crucial role of protein phosphorylation in cell signaling and its use as targeted therapy (Review). *Int. J. Mol. Med.* 2017;40, 271–280.

⁴⁰ Jordan MA, Wilson L. Microtubules as a target for anticancer drugs. *Nat Rev Cancer.* 2004;4(4):253–265.

⁴¹ Nogales E. Structural insights into microtubule function. *Annu Rev Biochem* 2000;69:277–302.

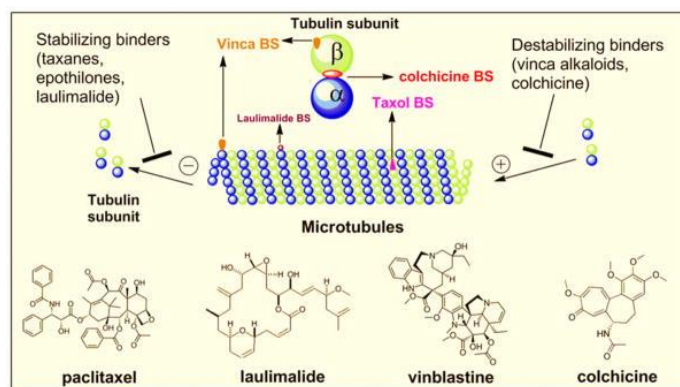
Un microtubule est constitué de protéines de tubuline arrangées en un tube, comparable à une paille, et chaque protéine de tubuline se compose de deux sous-unités, α -tubuline et β -tubuline (cf. figure ci-dessous à gauche). Les microtubules (MT) sont les composants essentiels du cytosquelette, qui est un réseau de protéines situé dans le cytoplasme de toute cellule. Cette ossature qui maintient en grande partie l'intégrité de la cellule regroupe plusieurs types de protéines : les microfilaments d'actine, les filaments intermédiaires et les microtubules.



Source : https://ressources.unisciel.fr/biocell/chap4/co/module_Chap4_23.html

Source : <https://fr.khanacademy.org/science/biologie-a-l-ecole/x5047ff3843d876a6:bio-4e-annee-sciences-generales/x5047ff3843d876a6:bio-4-2h-cellules-eucaryotes-et-procaryotes/a/the-cytoskeleton>

Les microtubules sont donc des structures extrêmement dynamiques au sein de la cellule, pouvant croître et décroître rapidement avec l'ajout ou le retrait des dimères de tubuline. C'est donc cette centralité des fonctions des MT et la dynamique de polymérisation de la tubuline, qui en ont fait une cible intéressante pour les anticancéreux⁴². Pour cela toute une chimie « des poisons du fuseau mitotique »⁴³ a été développée.



Ces dernières années, les agents ciblant les microtubules (MTA) ont suscité beaucoup d'intérêt de la part des scientifiques⁴⁴ et de l'industrie pharmaceutique, car ils offrent plusieurs angles d'approche pour les thérapies anticancéreuses. Aujourd'hui, on considère que le nombre des sites de fixation pour les agents interagissant avec les microtubules, oscille entre 4 et 6. Ainsi comme on peut le voir sur la figure ci-dessus, on distingue :

- La *laulimalide*, avec son propre site de fixation, qui favorise l'assemblage tubuline-microtubules.
- Les *taxanes* avec le *paclitaxel*, le *docétaxel*, favorisant eux aussi la stabilisation de la tubuline, sont largement utilisés dans le traitement des cancers du poumon, du sein, de l'ovaire et de la vessie.
- Les vinca-alcaloïdes (des alcaloïdes issus de la pervenche), dont la *vinblastine*, la *vincristine* et la *vinorelbine*, qui malgré une grande affinité pour la tubuline induisent plutôt une dépolymérisation des microtubules.
- Les deux autres sites répertoriés sont celui de la *maytansine* (cf. ADC Trastuzumab emtansine) aussi sur la sous-unité β et celui de la *pironétine*, le seul sur la sous-unité α .
- La *colchicine*, elle aussi induit la dépolymérisation des microtubules. Son site de fixation (CBS, colchicine Binding Site) est différent, puisque situé à l'intra-dimère $\alpha\beta$ -tubuline. Il entraîne la formation d'un dimère de tubuline courbé et en raison d'un encombrement physique entre la colchicine et l' α -tubuline, ce qui inhibe l'assemblage des microtubules⁴⁵.

L'ensemble de ces familles de molécules, ont toutes une action sur les MT, mais ce sont aussi des produits naturels initialement extraits de différentes plantes (pervenche bleue, maytenus, écorce ou aiguilles de l'if). Ainsi, l'efficacité clinique des taxanes et des alcaloïdes de la pervenche est souvent limitée par des mécanismes d'élimination et de régulation comme les pompes d'efflux de médicaments médiées par le transporteur ABC (ATP-binding cassette), y compris la P-glycoprotéine (Pgp), les protéines résistantes au cancer du sein (BCRP) et les protéines multirésistantes

⁴² Jordan MA. Mechanism of action of antitumor drugs that interact with microtubules and tubulin. *Curr Med Chem Anticancer Agents* 2002;2: 1-17.

⁴³ Thèse P Hannewald : Substances naturelles se fixant sur la tubuline : Mise en œuvre d'un criblage par spectrométrie de masse

⁴⁴ Lafanechère L. The microtubule cytoskeleton : An old, validated target for novel therapeutic drugs. *Front. Pharmacol.* 2022;13:969183

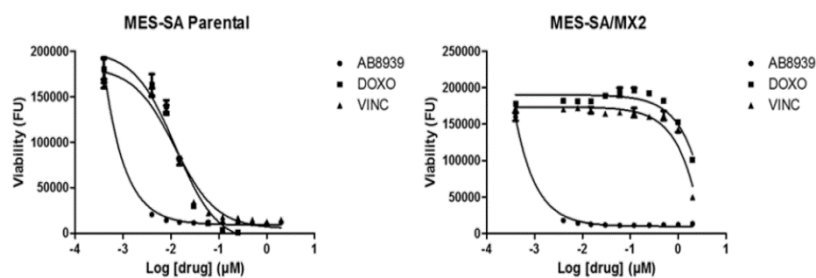
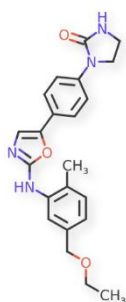
⁴⁵ Ravelli RB, et al. Insight into tubulin regulation from a complex with colchicine and a stathmin-like domain. *Nature.* 2004;428:198-202.

(MRP1 ou MRP2). Les cellules tumorales présentant une surexpression de l'isoforme β -tubuline de classe III sont également résistantes à ces agents. De nombreux auteurs montrent que les inhibiteurs se fixant au site de la colchicine (CBSI) sont insensibles aux mécanismes de résistances tels que les transporteurs ABC, la pompe à efflux PgP, MRP1 et MRP2. Ceci suggère que le développement d'agents anti-tubuline ciblant le site de liaison de la colchicine pourrait surmonter les limitations associées aux inhibiteurs de tubuline existants et améliorer les résultats cliniques⁴⁶. Ainsi l'intérêt thérapeutique de cette classe a conduit à déployer des nombreux efforts pour développer ces agents CBSI qui présentaient aussi l'avantage d'agir sur le système vasculaire de la tumeur (cf. CA-4P, Combrestatine A4 Phosphate ou Fosbretabuline™). Plusieurs caractères communs permettent peut-être d'expliquer certains des phénomènes d'insensibilité aux MDR observés avec AB8939.

Tout d'abord, AB8939 à la différence de nombreux médicaments MTA de la pharmacopée, est une molécule synthétique. Ensuite, elle appartient à la classe des molécules se liant au site de fixation de la colchicine (CBSI), dont on a vu l'intérêt contre le MDR.

8.1 AB8939 : des données précliniques solides

L'objectif d'AB Science avec le composé AB8939 a été de concevoir un médicament ultra-sélectif, ayant de fortes propriétés antiprolifératives et un profil de sécurité acceptable avec une toxicité cardiaque ou neuronale minimale. AB8939 est donc une petite molécule synthétique, de structure nouvelle, inhibitrice du site de liaison de la colchicine. Ce composé inhibe donc la tubuline en se fixant au CBS peut contourner la résistance médiée par la glycoprotéine P (PgP) et la myéloperoxydase (MPO), conférant ainsi un avantage important sur les inhibiteurs de la tubuline traditionnels comme le montre la partie droite de la figure ci-dessous. En effet, testé dans des lignées cellulaires (MES-SA et MES-SA/MX2) connues pour être résistantes. Ces lignées cellulaires dérivées de sarcome humain sont multirésistantes aux taxanes et aux alcaloïdes de vinca.



Source : AB Science, IEF

Comme on peut le voir sur la figure, AB8939 réduit la viabilité et la prolifération des cellules MESSA en fonction de sa concentration et cette inhibition est maintenue dans le temps (6 jours). En outre, les résultats précliniques montrent qu'AB8939 n'était pas un substrat pour la PgP comme le sont le docétaxel ou le vérapamil. In vitro, AB8939 a été testé sur des lignées cellulaires de différente origine, dans lesquelles la molécule a démontré sa capacité à induire une dépolymérisation des microtubules et à des concentrations très faibles. Le pouvoir antiprolifératif a donc été évalué notamment dans 19 lignées de cancers sanguins ainsi que d'autres types de tumeurs solides. Des réponses particulièrement positives ont été obtenues avec les lignées de leucémie myéloïde aiguë (LMA) résistantes à la doxorubicine.

Ensuite, plusieurs expériences ont été conduites dans des modèles murins afin de démontrer l'efficacité et l'innocuité d'AB8939. Le choix s'est porté sur des modèles de xénogreffes dérivées de patients (PDX) atteints de LMA résistantes à la *cytarabine* et à l'*azacitidine*, deux chimiothérapies de référence dans le traitement des LMA. Les données montrent qu'AB8939 est 100 fois plus puissant que la *doxorubicine (adriamycine)*, qui est un médicament de référence dans cette indication. En effet, AB8939 a considérablement réduit la concentration de *blasts* dans le sang (38 jours après la greffe), la moelle osseuse (BM) et la rate (52 jours après la greffe) par rapport à l'*azacitidine (Vidaza®)*, un agent hypométhylant largement utilisé pour la LMA^{47,48}. De même, lorsque l'on utilise un PDX résistant à la cytarabine, AB8939 réduit considérablement la concentration de *blast* dans le sang et la moelle osseuse (41 jours après la greffe) et a diminué la croissance des tumeurs par rapport à la *cytarabine*. En outre, l'AB8939 n'est pas désactivé par l'enzyme myéloperoxydase, ce qui constitue un avantage par rapport aux alcaloïdes de la pervenche (*vincristine* ou *vinblastine*).

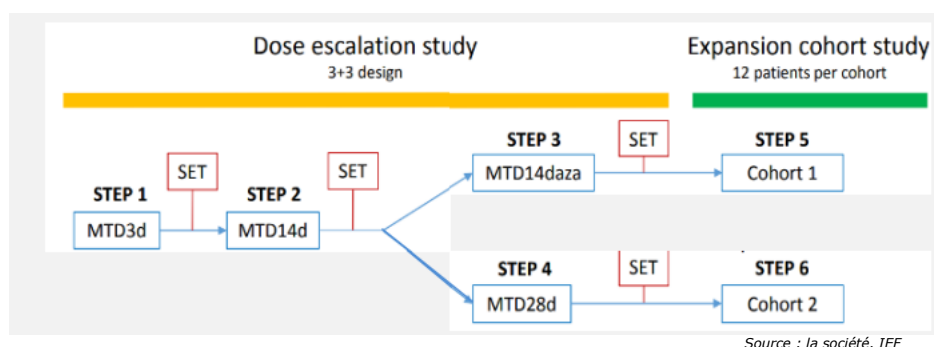
Ce corpus de données pertinentes sur AB8939 dans la Leucémie Myéloïde Aiguë (LMA), où les cellules cancéreuses prolifèrent rapidement, a incité la FDA à accorder à AB Science, un statut de médicament orphelin à AB8939 dans l'indication et à autoriser la réalisation d'un premier essai clinique de phase I/II. Cette étude AB18001 (NCT05211570) intitulée « Etude de phase I/II pour évaluer l'innocuité, la pharmacocinétique et l'efficacité d'une

⁴⁶ Perez EA. Microtubule inhibitors: Differentiating tubulin-inhibiting agents based on mechanisms of action, clinical activity, and resistance. *Mol Cancer Ther.* 2009;8:2086–95.

⁴⁷ Goubard A, et al. In Vivo Assessment of the Next Generation Microtubule-Destabilizing Agent AB8939 in Patient-derived Xenograft Models of Acute Myeloid Leukemia. *Blood* 2019; 134 (Supplement_1): 5142.

⁴⁸ Humbert M, et al. Anticancer Activity of a Highly Potent Small Molecule Tubulin Polymerization Inhibitor, AB8939. *Blood.* 2019; 134 (Supplement_1): 2075.

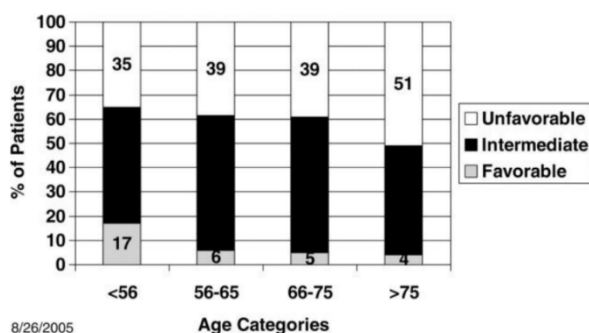
injection quotidienne d'AB8939 chez des patients atteints de LMA réfractaire/récidivante » est en plusieurs étapes. La première consiste en une étude d'escalade de dose visant à déterminer la sécurité d'emploi, la tolérance de l'AB8939 intraveineux chez les patients atteints de LMA ou chez des patients atteints de syndrome myélodysplasique (SMD) réfractaire.



En outre, cette première partie permettra de déterminer la dose optimale pour la deuxième étape de l'étude d'expansion de dose, qui vise à déterminer le calendrier d'un essai de phase II chez des patients atteints de LMA réfractaire ou en rechute et à fournir une évaluation précoce de l'efficacité (taux de réponse) de l'AB8939.

8.2 Résultats préliminaires et positionnement

A l'issue de l'essai clinique, les données complètes, devraient permettre d'orienter les futures études cliniques pour AB8939 et très certainement d'affiner le positionnement de la molécule dans le paysage de la LMA. En effet, dans cette pathologie due à un développement excessif de cellules souches immatures, il existe toujours aujourd'hui un traitement de référence, à base de chimiothérapie d'induction (anthracycline + azacitidine, Cytarabine™), suivi d'une période de maintenance. Cependant, les résultats observés sont fonction de l'âge des patients et de leur état général. Ainsi une récente étude rétrospective⁴⁹ sur des essais réalisés au sein du Southwest Oncology Group, montre le vieillissement induit une transformation des conditions favorables à un traitement de la LMA.



Source : Appelbaum, F.R. et al. Age and acute myeloid leukemia. *Blood*. 2006; 107(9): 3481-3485

Dans cette étude rétrospective de 968 adultes, les patients plus âgés atteints de LMA présentait un moins bon état de performance, un plus faible nombre de globules blancs et un pourcentage plus faible de blastes dans la moelle. Une résistance multiple aux médicaments a été trouvée dans 33 % des LMA chez les patients de moins de 56 ans, contre 57 % chez les patients de plus de 75 ans. Le pourcentage de patients présentant une cytogénétique favorable est passé de 17 % chez les patients de moins de 56 ans à 4 % chez les patients de plus de 75 ans. En revanche, la proportion de patients présentant une cytogénétique défavorable est passée de 35 % chez les moins de 56 ans à 51 % chez les plus de 75 ans. La biologie et les réponses cliniques observées plaident en faveur d'évaluations spécifiques en fonction de l'âge lors de l'évaluation des thérapies pour la LMA.

Chez le patient <60 ans, dont l'état de santé hors leucémie est bon, le protocole passe par une chimiothérapie inductive, puis consolidante avant, si cela s'avère nécessaire en cas de rechute, une transplantation de cellules hématopoïétiques allogéniques (AlloHCT). Cette option thérapeutique apporte des résultats satisfaisants chez 70% des patients qui ont une rémission complète à l'issue des premières phases de chimio et ont un taux de survie à long terme de 30 à 40%. En revanche, pour le patient plus âgé (>60 ans) et en mauvaise condition physique (frails), ne pouvant supporter des traitements chimiothérapeutiques trop agressifs, le taux de rémission s'effondre à 40% pour se réduire en fonction de l'âge. Et les procédures (AlloHCT) de transplantation de moelle osseuse, post-consolidation s'avèrent difficiles.

⁴⁹ Appelbaum, F.R. et al. Age and acute myeloid leukemia. *Blood*. 2006; 107(9): 3481-3485.

	Line 1	Line 2	Line 3
Patients <u>eligible</u> to high dose chemotherapy	Anthracyclines + Ara-C (Patients without FLT3 AML) Anthracyclines + Ara-C + FLT3 inhibitor (Patients with FLT3 AML)	High dose chemotherapy	No approved drug Salvage Therapy or low dose chemotherapy
Patients <u>ineligible</u> to high dose chemotherapy	Hypomethylating agents (azacitidine / decitabine / venetoclax)	No approved drug Salvage Therapy or low dose chemotherapy	No approved drug Salvage Therapy or low dose chemotherapy

Source :

En comme on peut le voir sur la figure précédente, ces patients ont peu d'alternative thérapeutique à leur disposition. C'est pourquoi la première indication pour AB8939 sera la leucémie myéloïde aiguë (LMA), en deuxième intention voire en troisième ligne pour les patients fragiles et en troisième ligne pour les patients réfractaires/en rechute après deux lignes de traitements. Car la cytarabine (Ara-C), la chimiothérapie standard actuelle pour le traitement de la LMA, présente des phénomènes importants de résistance au médicament. En outre, les caractéristiques mécanistiques avantageuses de l'AB8939 signifient qu'il est potentiellement applicable à un grand nombre d'autres indications oncologiques actuellement traitées par des médicaments inhibiteurs de microtubules (tels que les taxanes et les alcaloïdes de la pervenche) et en particulier les autres cancers hématologiques (LAL, MM, LCM, LCL). La stratégie envisagée est de positionner l'AB8939 chez les patients présentant des anomalies cytogénétiques qui les rendent insensibles au traitement de première ligne.

9 Marchés, traitements de référence et opportunités

AB Science avec le masitinib adresse des marchés de taille et d'opportunités différentes, mais toujours sur des pathologies avec peu ou pas d'alternatives thérapeutiques et avec un mécanisme d'action différenciant.

9.1 Des marchés globaux en évolution rapide

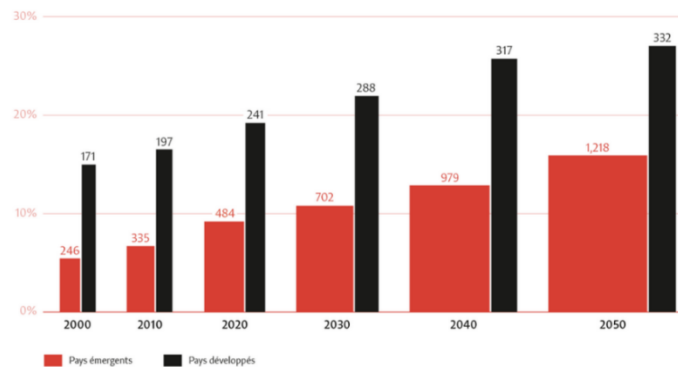
Ainsi le marché global des maladies neurodégénératives (MND) est selon les différents cabinets de recherche marketing en pleine explosion. Selon Mordor Intelligence, il passerait de 51,45 milliards de dollars en 2023 à 72,63 milliards de dollars en 2038 avec un taux de croissance sur la période considérée de 7,14%. Alors que pour Future Market Insight, le marché évoluerait avec un taux de croissance de 7% par an passant de 43,7 milliards de dollars en 2021 à 92 milliards en 2032. L'Amérique du Nord contribue pour 42,2% au marché des MND, due notamment à une forte prévalence de la maladie d'Alzheimer (6,5 millions d'individu avec une démence de type Alzheimer) et un marché médicamenteux plus avantageux que les autres en termes de prix. Elle est suivie par l'Europe qui voit, elle aussi, la prévalence des MND augmenter de manière significative. L'Europe aurait généré près de 11,5 milliards de dollars de revenus sur l'année 2021. Toutes ces estimations convergent sur une croissance importante et rapide du marché des MND dans les années à venir et un déplacement de l'épicentre qui devrait se déplacer, vers les pays à revenu intermédiaire.

Cela s'explique par le vieillissement général de la population mondiale qui touche aussi bien les pays développés que les pays à revenu faible ou intermédiaire. En effet, selon l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS), entre 2015 et 2050, la proportion des individus de 60 ans et plus va presque doubler passant de 12% à 22%⁵⁰. En outre, le rythme de ce vieillissement est bien plus rapide que par le passé avec un déplacement marqué vers les pays à revenu faible ou intermédiaire, puisqu'en 2050, les deux tiers des personnes âgées de 60 ans et plus vivront dans ces pays. Comme on peut le voir sur la figure ci-dessous, les marchés émergents devraient compter plus d'un milliard de personnes âgées de plus de 65 ans. Avec pour conséquence une hausse des ratios de dépendance et des coûts de santé publique plus élevés, aussi bien dans les pays développés qu'émergents. Toujours selon l'OMS, près de 55 millions de personnes vivent aujourd'hui avec une forme quelconque de démence avec une incidence de près de 10 millions de nouveaux cas par an.

⁵⁰ <https://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/ageing-and-health#:~:text=Entre%202015%20et%202050%2C%20la,de%20moins%20de%20cinq%20ans.>

En termes de prévalence mondiale, la maladie d'Alzheimer est très certainement la MND qui touche le plus de personnes sur la planète aujourd'hui. En effet on estime que 10% de la population mondiale des individus de plus de 65 ans serait touché, soit près de 35 millions de personnes.

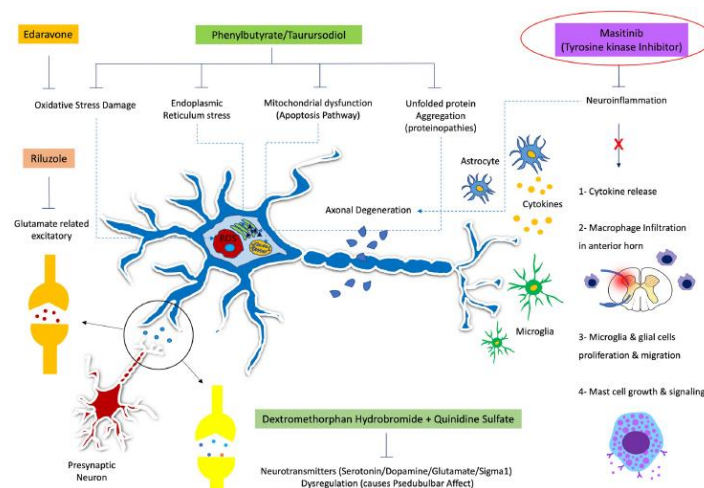
Pourcentage et taille de la population âgée de plus de 65 ans (en millions)



Avec le masitinib, AB Science adresse aussi le marché du traitement des affections touchant les mastocytes et plus particulièrement celui de la mastocytose systémique indolente et de troubles de l'activation des mastocytes, deux marchés caractérisés par des taux de croissance annuels moyen élevés. Ces pathologies, qui selon un récent article scientifique, sont « Souvent vu, rarement reconnu... », bénéficient aujourd'hui d'une meilleure compréhension de leurs mécanismes physiopathologiques et des cibles thérapeutiques. D'ailleurs, en 2023, a été enregistré la première molécule le premier traitement spécifique pour la mastocytose systémique et plus particulièrement pour sa forme indolente. Bien qu'AB Science soit encore dans des stades de développement préliminaires, pour l'utilisation du masitinib dans la drépanocytose, le marché des traitements pour cette affection est aussi un marché de taille importante à l'échelle mondiale.

9.2 La SLA : un réglementaire très actif

Les ventes mondiales de produits contre la SLA auraient représenté en 2021, plus de 651 millions de dollars, qui regroupent aussi bien les médicaments contre la pathologie que les équipements médicaux (respirateurs, sondes d'alimentation, aides à la mobilité...) utilisés lors de l'évolution de la maladie. Il augmenterait de 6,2% sur la période 2022-2030. En 2030, la valeur du marché devrait se situer à 901,7 millions de dollars.



Bien que considérée comme une maladie rare, elle touche 450 000 personnes à travers le monde dont 30 000 personnes uniquement aux Etats-Unis et présente donc un potentiel de marché significatif. Il n'existe aujourd'hui aucun traitement curatif de cette maladie, avec une demande croissante d'alternatives thérapeutiques qui modifient l'évolution de la pathologie. Malgré une espérance de vie moyenne des patients faible entre 2 et 5 ans, les coûts des soins de la SLA s'établissent aux USA, à près de \$6 milliards. Le standard de soin demeure le riluzole, une molécule enregistrée en 1995, et il n'y a pas de nouveau standard qui fasse consensus aujourd'hui malgré plusieurs molécules enregistrées depuis quelques années par la FDA. Le *riluzole* préviendrait la mort neuronale en antagonisant les récepteurs du glutamate et en réduisant son écotoxicité.

En 2017, la FDA a approuvé l'enregistrement de l'edaravone (Radicava™, Radicut™)⁵¹, dans une forme IV, puis récemment dans une forme orale, sur la base d'une étude de 24 semaines (NCT00330681) orale a été récemment autorisé à la commercialisation. A noter toutefois que cette molécule n'a pas été approuvée en Europe et qu'une formulation orale de cette molécule a échoué à démontrer son efficacité dans une étude récente (NCT05178810) de 48 semaines, ce qui limitera probablement la pleine adoption de ce traitement. En septembre 2022, a été enregistré à la FDA, sur la base d'une étude de 24 semaines (NCT03127514) le PB-TURSO (AMX0035 ou Relyvrio®), une combinaison de *phénylbutyrate de sodium* et de *taurursodiol*⁵². Ce traitement n'a pas été autorisé en Europe et une étude confirmatoire de phase III est en cours (NCT05021536), mais avec une durée de 48 semaines. Il faudra donc attendre les résultats de cette étude pour savoir si l'efficacité de ce traitement est confirmée avec le doublement de la durée d'évaluation. La molécule oligonucléotidique antisens de Biogen, le *tofersen*, a été approuvé en mai 2023, par la FDA avec « accelerated approval » et en février 2024 à l'EMA avec un enregistrement conditionnel. Cette molécule n'est efficace que dans les étapes précoces de la SLA, et pour des formes familiales mutées sur le gène SOD1 (< 5% des patients). Elle ne concurrence donc pas le masitinib. En outre, cette efficacité semble être associée à des effets indésirables relativement importants⁵³. Les soins prodigués aux patients en phase avancée de SLA s'échelonnent entre \$145 000 pour l'edaravone et \$185 000 pour le *tofersen*. Le marché du traitement de la SLA reste donc à conquérir, et compte tenu de la nature multifactorielle de la maladie, il apparaît nécessaire de combiner les traitements dans la SLA. Le masitinib est le composé le plus avancé pour la stratégie ciblant la microglie et les mastocytes, après la remise en cause de la stratégie ciblant la kinase RIPK1 et l'échec récent d'une étude clinique (NCT05237284).

9.3 La SEP : un changement de paradigme vers les formes progressives

Les ventes mondiales de produits contre la SEP s'établissaient en 2022, à plus de 25,2 milliards de dollars. Selon le cabinet de recherche en marketing Fortune Business Insight, le marché afficherait un taux de croissance annuel de 4,76% entre 2023 et 2030 pour atteindre en fin de période 34,9 milliards de dollars. La sclérose en plaques (SEP) étant l'une des principales causes d'invalidité neurologique chez les jeunes adultes, ce qui explique la taille importante du marché mondial. Les estimations montrent que 2,8 millions de personnes seraient aujourd'hui atteintes à travers le monde, avec une augmentation marquée de la prévalence de formes SEP-RR et SEP-PP. Ainsi le marché du traitement de la sclérose en plaques primaire progressive présenterait un taux annuel de croissance de 14,7% pour la période 2022-2031, le conduisant de 828,4 millions de dollars en 2022 à plus de 3,2 milliards de dollars (2031). Sur les 2,8 millions de personnes affectées, on estime que près de 50 % présenterait des formes progressives dont 10% de formes primaires progressives.

Venant compléter le traitement de référence qu'ont longtemps été les trois interférons bêta (IFN-β : Avonex™, Betaferon™, Rebif™) et l'acétate de glatiramère (Copaxone™), on trouve majoritairement des molécules ciblant la SEP-RR en première ligne de traitement, comme le *teriflunomide* (Aubagio™) initialement développé par Sanofi contre la polyarthrite rhumatoïde, Gilenya™ (*fingolimod* de Novartis), un modulateur du récepteur de la sphingosine-1-phosphate ou encore Tecfidera™ (*fumarate de diméthyle*), Mais aucune de ces molécules ne prend en charge les formes progressives (primaires et/ou secondaires), à l'exception de l'Ocrevus™ de Roche, enregistré depuis mai 2018, auprès de la FDA, dans le traitement des formes primaires progressives de la SEP ainsi que dans les formes récurrentes^{54,55}. Cet anticorps monoclonal humanisé dirigé contre la protéine CD20 présente à la surface des lymphocytes B, aurait généré au premier semestre 2023, près de 3,5 milliards de dollars de ventes. Cette première molécule modifiant l'évolution de la SEP était commercialisée entre \$75 102 (prix d'achat en gros), soit \$90 122 prix consommateur, bien moins chers que le *fingolimod* (Gilenya™, \$126 813), l'*ofatumumab* (Kesimpta™, \$114 297) ou encore l'*alemtuzumab* (Lemtrada™, \$142 213).

Si la piste immunitaire dans l'étiologie de la SEP fait aujourd'hui consensus, elle demeure cantonnée à l'immunité acquise en ciblant les lymphocytes B. Nous en voulons pour preuve l'intérêt porté à la tyrosine kinase de Bruton (BTK), impliquée dans la voie de signalisation moléculaire du lymphocyte B. Aussi, une approche de thérapies ciblées s'est-elle développée avec plusieurs molécules inhibitrices de BTK comme le *tolebrutinib* de Sanofi ou le *fenebrutinib* de Roche, suivant ce qui avait été fait en oncologie (cf. l'*ibrutinib*, l'*acalabrutinib*, le *zanubrutinib*). Cependant l'inhibition des BTK est souvent associée à des effets indésirables (problèmes de toxicité cardiovasculaire et hépatique) qui grèvent leur développement (cf. la suspension des études de phase 3, PERSEUS dans la SEP-PP et HERCULES). Par ailleurs, Roche développe aussi un inhibiteur de BTK, le *fenebrutinib* dans une optique de « best-in-class » contre l'Ocrevus dans la SEP-PP avec un essai clinique de phase III (FENTrepid) dont l'objectif consiste à comparer l'efficacité et l'innocuité du fénébrutinib à celles de l'Ocrevus™ (*ocrelizumab*).

⁵¹ K. Abe, et al., Safety and efficacy of edaravone in well-defined patients with amyotrophic lateral sclerosis: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial, *Lancet Neurol.* 2017; 16 (7): 505-512.

⁵² S. Paganoni, S. et al., Effect of sodium phenylbutyrate/taurursodiol on tracheostomy/ventilation-free survival and hospitalization in amyotrophic lateral sclerosis: long-term results from the CENTAUR trial, *J. Neurol., Neurosurg. Psychiatry.* 2022; 93 (8): 871-875.

⁵³ T.M. Miller, et al., Trial of Antisense Oligonucleotide Tofersen for SOD1 ALS, *N. Engl. J. Med.* 2022; 387 (12): 1099-1110.

⁵⁴ P.S. Sorensen, M. Blinkenberg. The potential role for ocrelizumab in the treatment of multiple sclerosis: current evidence and future prospects *Ther Adv Neurol Disord.* 2016; 9; 44-52.

⁵⁵ OCREVUS (ocrelizumab), immunosuppresseur (SEP d'emblée progressive). Haute Autorité de Santé, https://www.hassante.fr/jcms/c_2863557/fr/ocrevus-ocrelizumab-immunosuppresseur-sep-d-emblee-progressive.

9.4 La MA : modernisation de l'approche thérapeutique

Le marché des produits thérapeutiques destinés à la maladie d'Alzheimer est aussi un marché en forte croissance, puisqu'il passerait, de \$2,2 milliards (2020) à \$13,7 milliards en 2035. Le taux de croissance pour cette période serait de 20%. Une augmentation de l'incidence, liée au vieillissement de la population, est constatée dans de nombreux pays associé à un coût important en termes de santé publique sont certainement les moteurs principaux de cette croissance. Ainsi aux USA, il existerait près de 6,2 millions de personnes de plus de 65 ans souffrant de la MA. Toutes les estimations s'accordent sur près de 13,8 millions de personnes malades en 2050. La MA serait la sixième cause de mortalité aux USA et la cinquième pour les plus de 65 ans. Comme il n'existe pas de traitement médicamenteux capable de guérir la maladie d'Alzheimer, la norme standard de soins, se limite à des traitements soulageant les symptômes. Mais l'introduction d'une nouvelle classe thérapeutique, les anticorps anti-A β , qui inhibent l'accumulation et la formation des plaques de β -amyloïdes, transforme le paysage thérapeutique, tout en ajoutant un élément de croissance à ce marché.

A ce jour la FDA a enregistré trois types de médicaments :

- les inhibiteurs de la cholinestérase (Aricept™, Exelon™, Razadyne™).
- la mémantine (Namenda™), antagoniste des récepteurs NMDA, pour traiter les symptômes cognitifs (perte de mémoire, confusion, troubles de l'humeur, problèmes de pensée et de raisonnement).
- les agents anti-amyloïdes avec les traitements de fond capable de modifier le déroulement de la pathologie (Disease-Modifying Therapies) : Aduhelm™ (*aducanumab*), Leqembi™ (*lecanemab*).

Cependant le consensus s'accorde sur la nécessité d'initier le traitement le plus tôt possible bien avant l'apparition des premiers signes de démence au stade prodromal ou au stade des troubles cognitifs légers (MCI). L'objectif pour ces thérapie étant sinon de soigner, du moins de ralentir la progression vers la démence. Ainsi en 2021 et en 2023 la FDA a-t-elle approuvé la mise sur le marché de molécules de la classe anticorps anti-A β dans les formes prodromiques ou légères de la maladie, comme l'*aducanumab* (Aduhelm™) aujourd'hui arrêté ou le *lecanemab* (Leqembi™) d'Eisai/Biogen. Cette dernière molécule est accessible au prix annuel de \$26 500. Cependant, ces deux anticorps monoclonaux, qui visent à réduire l'accumulation des peptides amyloïdes, ont certes été enregistrés mais avec des efficacités cliniques modestes et des rapports bénéfiques/risques inquiétants. D'ailleurs, le 31 janvier 2024, Biogen et Eisai ont décidé d'arrêter la production et la commercialisation de l'*aducanumab* (Aduhelm™). Une décision qui pourrait être lourde de conséquences pour la piste β -amyloïde, après les échecs du *gantenerumab* et du *crenezumab*. Aujourd'hui la piste de réduction de la neuroinflammation, en agissant sur les kinases du mastocyte portée par le masitinib, présente de plus en plus d'intérêt et est conforté par des avancées scientifiques. Elle offre aussi une alternative thérapeutique aux patients présentant des atteintes légères à modérées jusqu'alors laissés dans une incertitude thérapeutique.

9.5 Les maladies du mastocyte

Au sein du grand marché des maladies du mastocyte, qui intègre notamment les pathologies cancéreuses liés aux mastocytes, AB Science cible le marché du traitement de la mastocytose systémique indolente (MSI) qui afficherait une forte croissance (TMAC : 6,2%) sur la période 2023-2033. Ce marché était de \$437,4 millions en 2023 et devrait atteindre \$797,8 millions en 2033. Une croissance qui tient compte d'une meilleure compréhension de la physiopathologie de cette affection, avec notamment l'implication de la tyrosine kinase KIT des mastocytes et de ses mutations. L'autre élément qui pourrait booster la croissance de ce marché est l'émergence et l'approbation de nouvelles alternatives thérapeutique. En 2023, a été enregistré auprès de la FDA, le premier traitement spécifique pour la mastocytose systémique et plus particulièrement pour sa forme indolente, l'*avapritinib* (Ayvakit™) de BluePrint Medicines. Cet inhibiteur sélectif de la tyrosine kinase KIT mutée D816V, initialement enregistré dans les tumeurs gastrointestinales avancées (GIST) en 2020, a vu son homologation étendue aux mastocytoses agressives, puis à la mastocytose systémique indolente. Si le prix pour l'*avapritinib* dans les GIST demeure élevé (\$384 000), à cause de la chronicité de la MSI, de l'espérance de vie des patients atteints de mastocytose, nous estimons (comme le site « Seeking Alpha » que le prix de cette molécule devrait être réduit de manière importante (\$192 000). Jusqu'alors, les traitements de référence contre la MSI, s'attachaient à soulager les symptômes et réduire l'activation des mastocytes et donc la libération des médiateurs « intramastocytaires ». Ces traitements standards de soutien comprenaient des antihistaminiques et des médicaments pour gérer les symptômes tels que les démangeaisons et les bouffées vasomotrices. Cependant des besoins médicaux subsistent notamment pour la frange de la population réfractaire et/ou en rechute ou encore non mutée (10%-15% des patients avec une mastocytose systémique). En effet, des phénomènes de résistance aux inhibiteurs de tyrosine kinase peuvent survenir à la suite de la sélection de clones résistants aux porteurs de mutations de résistance aux ITK de KIT ou de PDGFRA. En outre, il semble que l'*Ayvakit™* aux doses utilisées présente des toxicités puisqu'une proportion non négligeable des patients de l'essai EXPLORER (~50%) présentaient des effets indésirables de grade ≥ 3 avec notamment ascites, épanchements pleuraux, troubles cognitifs. Ce qui expliquerait que la société développe actuellement une nouvelle génération de l'inhibiteur pour KIT muté, l'*élnestinib* avec un profil de sécurité amélioré ainsi qu'un inhibiteur pour la forme non mutée (type sauvage) de la tyrosine kinase KIT, le BLU-808, encore en phase préclinique.

De même, la société Cogent Biosciences possède le *bezuclastinib* contre le MSI, en phase II dans l'étude SUMMIT (patients atteints de mastocytose systémique non avancée) au profil d'innocuité apparemment supérieur à l'*avapritinib*, pour une efficacité au moins égale.

Ainsi nous pensons qu'il existe encore de réelles opportunités pour le masitinib, qui non seulement cible la forme « normale » (type sauvage de KIT) mais est aussi actif sur d'autres tyrosines kinases présentes dans le mastocyte comme LYN, FYN, ouvrant la possibilité pour des approches alternatives pour cette maladie rare qui se caractérise par une accumulation aberrante de mastocytes dans une variété de tissus et d'organes. Tout comme dans les MND, le paradigme de soin, à base principalement de soins de soutien, évolue vers des traitements, qui en agissant sur l'élément essentiel de l'affection, à savoir le mastocyte, induisent des modifications profondes dans l'évolution de la maladie (cf. DMT). Bien que BluePrint jouisse de l'avantage significatif du premier entrant sur ce marché, nous pensons qu'AB Science peut être un acteur dans le domaine.

9.6 La drépanocytose

Héréditaire et génétique, cette affection est très répandue, puisque l'on estime qu'elle toucherait près de 400 000 naissances/an dans le monde d'ici 2050. Rien qu'en France, en 2015, avec 466 enfants atteints, soit 1 enfant atteint sur 1736 naissances, c'est la maladie génétique la plus fréquente dans notre pays. La prévalence s'accroît de manière significative dans les départements d'outre-mer (1/499 individus) et en région parisienne (1/765 individus) bassin d'émigration important. Cette pathologie est apparue en Afrique et Inde avant de devenir très présente en Amérique (Antilles Brésil...). Selon le cabinet d'analyse marketing Expert Market Research, le marché global du traitement de la drépanocytose qui était de 3,4 milliards de dollars en 2020 devrait atteindre 8,5 milliards de dollars d'ici 2026. Plusieurs éléments militent en faveur de cet accroissement comme l'augmentation de la prévalence de la drépanocytose, une sensibilisation accrue à la maladie, l'augmentation des dépenses dans les infrastructures de santé des pays en développement et l'émergence de traitements innovants. La drépanocytose toucherait plus de 100 000 personnes aux États-Unis et environ 20 à 25 millions de personnes par le monde, principalement des personnes d'ascendance africaine, moyen-orientale et indienne. Toutefois, les estimations de l'incidence mondiale ne sont pas considérées comme fiables, car de nombreux nouveaux cas proviennent de régions où les soins médicaux ne sont pas facilement accessibles, ce qui induit souvent un sous-diagnostic chronique (Source : Sickle-Cell.com).

Par exemple, dans des pays comme le Cameroun, la République du Congo, le Gabon, le Ghana et le Nigeria, la prévalence de la drépanocytose peut atteindre 20 à 30 % de la population, voire 45 % dans certaines régions de l'Ouganda. En raison du manque d'accès aux ressources médicales, plus de 90 % des enfants atteints de drépanocytose dans certaines de ces régions ne survivent pas jusqu'à l'âge adulte, la majorité des enfants atteints de la forme la plus grave de la maladie mourant avant l'âge de cinq ans, généralement à la suite d'une infection ou d'une grave perte de sang. C'est pourquoi l'Organisation mondiale de la santé et les Nations unies ont reconnu l'importance de cette maladie comme un problème de santé mondial (Source : Organisation mondiale de la santé). De nombreux progrès réalisés dans le traitement de la maladie n'ont pas encore été réalisés dans les pays où le niveau de pauvreté est élevé. Ainsi, la sensibilisation croissante aux traitements de la maladie et l'amélioration attendue des infrastructures de santé en Afrique devraient offrir des opportunités de croissance lucrative au marché (Source : Sickle-Cell.com).

Le référentiel de soins contre la drépanocytose sont des traitements permettant réduire les symptômes et de prévenir la survenue de complications (antibiotiques, acide folique, transfusions + hydroxyurée). Cependant, plusieurs nouvelles molécules ont été enregistrées mais que ne résolvent pas le besoin médical qui reste important. En 2017, la *L-glutamine* (Endari™), un antioxydant qui réduit les dommages causés par les oxydants aux globules rouges et utilisé pour traiter les douleurs associées aux crises vaso-occlusives, a été enregistré par la FDA (mais pas par l'EMA). En 2019, l'anticorps monoclonal *crizanlizumab* (Adakveo™) a été enregistré par la FDA et l'EMA pour la réduction des crises vaso-occlusives et la réduction de la douleur, mais à la suite de l'échec de l'étude confirmatoire, l'AMM a été révoquée par l'EMA et son utilisation reste également très limitée [1]. Enfin, la FDA (2019) et l'EMA (2022) ont enregistré le *voxelotor* (Oxbryta™), utilisé dans le traitement de l'anémie hémolytique des patients drépanocytaires. A noter néanmoins que l'utilisation de ces traitements reste faible⁵⁶. En 2023, la FDA a autorisé la mise sur le marché de deux thérapies géniques Casgevy™ de Vertex et Lyfgenia™ de Bluebird Bio. Ces traitements sont curatifs, mais leur utilisation est associée avec des risques importants (impact sur la fertilité, hémopathies malignes, et leurs dont les prix sont tout simplement prohibitifs respectivement \$2,2 et \$3,1 millions. De fait, le seul traitement curatif financièrement abordable demeure, aujourd'hui, la greffe de moelle osseuse, qui en apportant de « nouvelles cellules souches saines » donneront des cellules sanguines (GR) saines. Mais le recours à ce traitement est limité par la disponibilité de donneurs compatibles.

⁵⁶ Cronin RM, et al. Unadjusted rate of medication use for the entire SCD population (US). *Blood Adv.* 2023 Jul 11;7(13).

9.7 LMA, SMD : AB8939 peut réduire la résistance

Le marché global des traitements contre la LMA, s'élevait à quelque 2,3 milliards dollars en 2022 selon le cabinet de recherche marketing GlobalData et devrait croître à un taux de croissance annuel moyen (TCAM) de 4 % jusqu'en 2032. Pour Mordor Intelligence, la dynamique de marché serait de 10,15 % de TCAM passant ainsi de 1,83 milliards de dollars en 2024 à 2,97 milliards de dollars en 2029. Malgré ces disparités, le marché est en croissance et bénéficie de l'incidence et la prévalence élevées de la LMA dues très certainement au vieillissement de la population, mais aussi aux avancées en biologie moléculaire, génomique et pharmacologie qui permettent de segmenter de manière toujours plus pertinente, les leucémies. La prévalence de la LMA dans les pays occidentaux serait d'environ 40 000 cas en Europe et 20 000 aux États-Unis. Parmi les patients atteints de LMA, on estime qu'environ 50% ne bénéficieront pas d'une greffe de cellules souches et feront une rechute. C'est une affection grave, potentiellement mortelle, dans laquelle la majorité des patients sont confrontés à un pronostic très défavorable et c'est aussi la cause la plus fréquente de mortalité liée à la leucémie. La LMA représente un besoin médical non satisfait, avec des options thérapeutiques limitées pour les patients réfractaires ou trop fragiles, souvent âgés, ne pouvant bénéficier du traitement de référence, potentiellement curatif mais hautement toxique. La situation est identique pour les patients qui ont rechuté après une première réponse complète.

Le paradigme de traitement de la LMA est depuis plusieurs années en constante modification, grâce aux apports de la génomique, et de la différenciation phénotypique. En effet, la chimiothérapie « 7+3 » de première ligne ou l'utilisation unique d'un agent hypométhylant (*décitabine* ou *azacitidine*) sont révolues. Depuis 2017, un certain nombre de molécules innovantes ont été enregistrées auprès de la FDA en ciblant, soit des segments spécifiques de la LMA, soit des patients aux mutations spécifiques. Trois inhibiteurs de FLT3 ont été approuvés par la FDA pour la LMA mutée FLT3 : Rydapt™ (avril 2018) et Vanflyta™ (juillet 2023) pour les patients en première ligne éligibles à une chimiothérapie intensive, et Xospata™ (novembre 2018) pour les patients en rechute/réfractaires. Les autres molécules enregistrées ciblent d'autres composants du système tels que la protéine CD33 avec l'anticorps Mylotarg™ ou la protéine BCL-2 avec le Venclétax™. En octobre 2023, la FDA a enregistré le Tibsovo™ (*ivosidenib*) de Servier pour les patients avec des syndromes myélodysplasiques en rechute/réfractaires avec une mutation IDH1.

La LMA est certes la première cible pour l'AB8939, mais nous pensons que les syndromes myélodysplasiques (SMD) devraient être la seconde. En effet, il existe une réelle proximité physiopathologique entre ces deux pathologies, puisque dans 30% des cas, la LMA est consécutive à un SMD. Une proximité, qui est renforcée par des régimes de traitement similaires. Par ailleurs, avec une prévalence de la SMD est plus élevée que celle de la LMA, nous pensons qu'il pourrait être prudent de développer parallèlement AB8939 dans la LMA et le SMD afin de maximiser les chances du candidat-médicament d'être approuvé par le marché et de bénéficier d'un potentiel commercial. En 2019, selon le cabinet Datamonitor, le nombre de cas aux USA s'élevaient à 238 000 personnes avec une prévalence en hausse moyenne de 3,1 % par an pour atteindre 313 500 en 2028. Considérés comme des formes rares de cancer du sang ou d'hémopathies malignes, elles se caractérisent par un déficit en cellules sanguines saines, du vraisemblablement à une production inefficace des cellules sanguines associée une dysplasie, production de cellules anormales. Le traitement de référence pour les SMD est une allogreffe de cellules souches (HSCT). Cependant pour les SMD de haut risque et non éligible à la HSCT, l'utilisation d'agents hypométhylants comme l'*azacitidine* est recommandée. Mais l'espérance de survie de ces patients sous *azacitidine* est faible (2 ans) souvent sans guérison, avec en plus une risque d'évolution en LMA non négligeable (30%). La FDA a approuvé seulement trois agents contre les SMD, il s'agit de l'*azacitidine*, la *décitabine* et une immunothérapie, la *lénalidomide*, tous étant aussi indiqué dans la LMA. Toutefois un certain nombre de patients peuvent se retrouver en errance thérapeutique, lorsque la greffe ou la transfusion associée aux facteurs de croissance (G-CSF, GM-CSF, érythropoïétine), ou la chimiothérapie sont en échec. Le positionnement d'AB Science avec AB8939, pourrait réduire l'errance thérapeutique en deuxième ligne et en troisième ligne, tout en améliorant la fenêtre thérapeutique avec une nouvelle molécule moins sensible aux mécanismes de résistance, notamment pour les SMD de risque élevé. En revanche, une nouvelle thérapie efficace qui devra probablement aussi améliorer le taux de survie à cinq ans, s'attaquant à l'élimination et au contrôle de la maladie résiduelle dans le cadre de la consolidation pourraient constituer une opportunité pour AB8939.

9.8 Des secteurs concurrentiels aux licensing et M&A nombreux

L'enregistrement des différentes molécules dans les MND (Radicava™, Relyvrio™ dans la SLA, Aduhelm™ dans la MA) a entraîné un regain d'intérêt pour le secteur des MND. Cet intérêt touche aussi bien les partenaires de développement que les opérations de rachat par les grands laboratoires pharmaceutiques. En effet, pour ceux-ci, le vieillissement de la population, la prévalence et surtout l'incidence des MND apparaissent comme de véritables opportunités pour des portefeuilles produits parfois menacés par les chutes de brevets. Par ailleurs, les avancées scientifiques qui conduisent à une meilleure compréhension des mécanismes physiopathologiques, permettent d'espérer que les nouvelles molécules auront un impact sur l'évolution de ces pathologies (DMT).

9.8.1 Licensing : des montants en croissance

Nous avons listé (tableau ci-dessous) de manière non exhaustive un certain nombre d'accords de partenariat, de collaboration et de licences dans le domaine des maladies neurodégénératives et en neurologie entre des entreprises de différentes tailles.

En portant une attention particulière à un certain nombre de deals de référence avec des composés de phase III. Ils ont été réalisés par des sociétés ayant des maturités différentes et sur des segments distincts des neurosciences (maladies psychiatriques, maladies neurodégénératives). Les montants et les critères de partenariat dépendent fortement du climat général de transaction. Ainsi en 2021, les accords ont globalement des montants bien supérieurs à ceux des années 2022 et 2023, probablement parce que nous sortions globalement de l'épidémie de Covid et que l'industrie pharmaceutique cherchait à renforcer ses pipelines. Compte tenu des premiers échecs cliniques, nous prévoyons cependant que les détenteurs de licences vont devenir de plus en plus sélectifs, ne s'intéressant qu'aux candidats présentant des données convaincantes.

Quelques accords de licences récents dans le domaine des neurosciences

Date	Licensee	Licensor	Molécule (Target)	Indications	Phase	Upfront (MC)	Equity (MC)	Milestones (MC)	Royalties (%)	Total deal value (MC)
déc-23	Dr. Reddy's Laboratoires	Coya Therapeutics	COVA 302	ALS	PC	7,4		669,7		677,1
oct-23	Roche	Ionis	RNA	AD & HD	PC	59,3				59,3
sept-23	Viropharma	Intellect Neurosciences	OX1 (anti-oxydant molecule)	Friedreich's Ataxia	I/II	6,4		118,7	10%	125,1
juil-23	BMS	Evotec	EVT8683 (Late Stage discovery programs)	NDD	PC	39,6				39,6
juil-23	BMS	Prothena	PRX005 (MTBR)	AD & HD	I	54,4		556,2		610,6
mai-23	UCB	ClearPoint Neuro	Gene Therapy delivery	Neurology	PC					0,0
févr-23	Karuna Therapeutics	Goldfinch Bio	Transient receptor potential canonical 4 and 5 (TRPC4/5) channel agents	Neurology (Anxiety disorders)	PC			514,2		514,2
juil-22	Biogen	Alectos Therapeutics	AL01811, GBA2 Inhibitor	PD	PC	14,8		699,6		714,5
déc-21	Alto Neurosciences	Total Brain Ltd	iSpot-D research data	Neurology	PC	0,5				0,5
nov-21	BioThera Solutions	Biogen	BAT-1806	RA	III	29,7				29,7
nov-21	Zai Laboratories	Karuna Therapeutics	KarXT (muscarinic agonist)	Psychiatric disorders	III	34,6		150,3		184,9
sept-21	Spark Therapeutics	NeuEx Cell Therapeutics	Gene Therapy delivery	HD	PC					187,9
sept-21	BMS	Evotec	EVT8683	NDD	option	19,8		247,2		267,0
sept-21	Otsuka Pharmaceuticals	Sunovion Pharmaceuticals	SEP-363856, SEP-4199, SEP-378614 & SEP-380135	Psychiatry & Neurology	I/II/III	267,0		613,1		880,1
août-21	Ipsen	Excicure	Spherical nucleic acids	HD, Angelman Syndrome	PC	19,8		988,8		1 008,5
août-21	Roche	Shape Therapeutics	RNA & Gene therapy	AD, PD	PC					2 966,6
juil-21	GSK	Alector	AL001 & AL101 (mAb-progranulin)	NDD	III	692,2		1 507,8		2 200,0
juil-21	Biogen	InnoCare Pharma Ltd	orelabrutinib (BTKi)	MS	II	123,6		803,9		927,6
mars-21	Otsuka Pharmaceuticals	Perception Neurosciences	PCN-101 (R-Ketamine)	Depressive disorders	I/II	19,8				19,8

Source IE Finance

En effet, les grands laboratoires pharmaceutiques sont constamment à la recherche d'innovations qui trouvent de plus en plus leur origine au sein d'entreprises de biotechnologie relativement petites, quand ce ne sont pas des équipes de recherche académique. Nous en voulons pour preuve le cas du BAN2401 (*Icanemab*), initialement développé chez BioArtic AB, une petite société suédoise.

9.8.2 M&A : une appétence accrue pour les neurosciences et l'oncologie

Depuis quelques années nous assistons à un retour de l'appétence des grands laboratoires pharmaceutiques pour de petites sociétés de biotechnologie, ou des start-up avec soit un portefeuille dans plusieurs indications neuroscientifiques, soit avec un principe actif enregistré ou en passe d'être approuvé par les agences réglementaires. Nous avons, sur le dernier trimestre 2023, assisté à plusieurs opérations de ce type, dont la plus récente et la plus emblématique, est certainement le rachat de Karuna Therapeutics par Bristol-Meyer-Squibb pour 13,8 milliards d'euros (soit \$14 milliards). Le KarXT™ de Karuna est un antipsychotique au mécanisme d'action nouveau (agoniste du récepteur muscarinique M1/M4), qui a une demande d'autorisation de mise sur le marché (NDA) acceptée pour examen par la FDA avec une date de PDUFA (Prescription Drug User Fee Act) fixée au 26 septembre 2024. KarXT fait également l'objet d'essais d'enregistrement en tant que traitement d'appoint de la schizophrénie et pour le traitement de la psychose chez les patients atteints de la maladie d'Alzheimer.

Quelques transactions récentes dans le domaine des neurosciences

Date	Acquéreur	Cible	Activité	Stage	CA Cible (MC)	Valeur du Deal (MC)	Ratio (Deal/CA)	Cash	Ratio (Deal/Cash)
déc-23	BMS	Karuna Therapeutics	Schizophrenia, AD Psychosis, Bipolar disorders	P3	10,4	13 844,1	1 325,8	1 285,5	10,8
déc-23	BMS	Rayze Bio	Oncology (Radiopharmaceuticals)	P3	NS	4 054,3	NS	560,7	7,2
déc-23	AbbVie	Cerevel Therapeutics	Schizophrenia, PD	P3	NS	8 603,1	NS	1 242,9	6,9
nov-23	Merck & Co	Caraway Therapeutics	Modulation Lysosomal storage PND (TRPML1)	P3	NS	603,2	NS	0,0	NS
oct-23	AbbVie	Mitokinin	DMT for Parkinson's Disease		NS	538,9	NS	0,0	NS
oct-23	Roche	Televant	Immunology & Inflammatory	P2/3	NS	7 020,9	NS	NS	NS
oct-23	BMS	Mirati	Oncology	P2/3	37,8	5 735,4	151,8	1 087,7	5,3
sept-23	Acino	M8 Pharmaceuticals	Pharmaceuticals	Market	20,8		NS	NS	NS
sept-23	Otsuka	Mindset Pharma	Psychedelic medications	Market	5,2	54,5	10,6		NS
août-23	Harmony Biosciences	Zynerba	Rare neurological drugs		NS	1 38,4	NS	54,2	2,6
juil-23	Novartis	Dtx Pharma	Charcot-Marie-Tooth's Disease (CMT1A)	PC	NS	494,4	NS	113,7	4,3
juil-23	Biogen	Reata Pharmaceuticals	Neurologic	PC	22,4	7 218,7	321,6	41,8	172,6
juin-23	Eli Lilly	Dice Therapeutics	Immunology & Inflammatory	P1/2	NS	2 373,3	NS	567,8	4,2
mars-23	EIP Pharma	CervoMed (ex-Diffusion Pharmaceuticals)	Devices	Market	NS	9,9	NS	10,0	1,0
nov-22	Kriya Therapeutics	Redpin Therapeutics	Gene therapy for CNS (Epilepsy)	PC	NS	NS	NS	NS	NS
août-22	Neurocrine Biosciences	Diurnal	neurology specialities	Market	5,1	55,9	11,0	1,2	48,4
juil-22	Ultragenyx Pharmaceuticals	GeneTx	Angelman Syndrome	P1/2	NS	74,2	NS	NS	NS
juin-22	GSK	Affinivax	Vaccins		NS	3 263,2	NS	NS	NS
juin-22	BMS	Turning Point Therapeutics	Repotrectinib (TKI)	P3	30,5	4 054,3	133,0	908,0	4,5
mars-22	AbbVie	Syndesi Therapeutics	Neuroscience	P1/2	NS	988,9	NS	16,8	58,8
févr-22	Biohaven Pharmaceuticals	Channel Biosciences	Neurosciences	P2/3	NS	2 966,6	NS	50,1	59,2
janv-22	UCB	Zogenix	Epilepsy	Market	80,8	1 878,8	23,3	62,0	30,3

Source : IE Finance

Bien que le tableau ci-dessus ne recherche aucunement l'exhaustivité, les opérations listées représentent une valeur globale de 64 milliards d'euros avec une moyenne et médiane de valeur de l'accord respectivement de 3,2 et de 2,13 milliards d'euros. En se basant sur les ratios, nous constatons que les acheteurs valorisent en moyenne leurs cibles à 282x le CA et 29,7x le cash. Des ratios qui montrent que les grands laboratoires sont à la recherche de nouvelles molécules et de nouvelles opportunités de croissance, et prêts à investir dans des pipelines constitués ou en voie de constitution (cf. les opérations Karuna/BMS, Cerevel/AbbVie ou encore Mirati/BMS).

10 Eléments financiers

10.1 Un exercice 2022 en forte progression et un S1 2023 en phase

Les états financiers définitifs de l'exercice 2022 d'AB Science font apparaître un chiffre d'affaires 0,96 millions d'euros constitué essentiellement par les ventes du Mastivet™, une déclinaison vétérinaire du masitinib contre la mastocytose canine. Les charges d'exploitation en hausse de 9,6%, s'élèvent à 16,89 millions d'euros pour l'exercice 2022 contre 15,41 millions d'euros en 2021.

Les charges de R&D progressent de 18,8% à 13,34 millions d'euros (soit + 2,11 millions d'euros) dévolus aux différentes études cliniques conduites par la société aussi bien dans les maladies neurodégénératives qu'en oncologie. Cet accroissement est principalement dû à l'intensification des études cliniques, puisque pour sa molécule phare, le masitinib plusieurs essais confirmatoires ont été autorisés aussi bien par la FDA que par l'EMA. Par ailleurs, les dépenses de commercialisation et les dépenses administratives demeurent relativement stables à respectivement 0,480 millions d'euros et 3,04 millions d'euros. Tout cela conduit à une perte opérationnelle de 15,9 millions d'euros en progression de 15,4% par rapport au 31 décembre 2021, où elle s'établissait à 13,8 millions d'euros. Malgré un résultat financier positif à 2,32 millions d'euros, la perte nette s'établit à 13,61 millions d'euros en réduction de près de 6% contre 14,46 millions d'euros au 31 décembre 2021. Au 31 décembre 2022, la société a terminé l'exercice 22 avec une trésorerie de 7,27 M€.

Compte de résultats simplifié 2021 – 2022 et S1 2023 vs S1 2022

en M€	2021	2022	en % de var	S1 2022	S1 2023	en % de var
Chiffre d'affaires	1,607	0,958	-40,4%	0,629	0,448	-28,8%
Subventions Exploitation	0,030	0,053	75,3%			
Autres Produits	1,031	1,061	2,9%			
Produits exploitation	2,669	2,073	-22,3%	0,629	0,448	-28,8%
Achats consommés	0,72	0,30	-58,2%	0,16	0,22	38,6%
Marge brute	1,945	1,770	-9,0%	0,471	0,229	-51,4%
Impôts et taxes	0,143	0,160	11,5%			
Salaires et Traitements	6,603	7,001	6,0%	3,570	3,551	-0,5%
Charges sociales	2,590	2,526	-2,5%	1,342	1,243	-7,4%
Autres charges externes	8,190	10,094	23,2%	5,122	4,285	-16,3%
Autres produits et charges d'exploitation	0,352	0,400	13,5%			
EBITDA	-15,934	-18,409	15,5%	-9,563	-8,850	-7,5%
Dépréciation et amortissements	0,602	0,859	42,6%			
EBIT	-16,536	-19,268	16,5%	-9,563	-8,850	-7,5%
Résultat financier	0,092	-0,622	-774,6%	2,424	-1,569	-164,7%
Résultat exceptionnel	-0,085	0,155	-281,4%	0,155	0,000	-100,0%
Résultat courant avant impôts	-16,529	-19,736	19,4%	-6,984	-10,419	49,2%
Impôts	-3,871	-4,008	3,5%			
Résultat Net de l'ensemble consolidé	-12,691	-15,777	24,3%	-6,967	-10,360	48,7%
Résultat Net part du groupe	-12,691	-15,777	24,3%	-6,967	-10,360	48,7%
TN	3,149	7,269	130,8%	7,27	14,786	
Résultat dilué/Action	-0,848	-0,384	0,005	-0,148	-0,220	48,7%
Nombre moyen pondéré d'actions	14,966	41,124		47,124	47,124	

Source : AB Science, estimations IE Finance

Durant l'exercice 2023, AB Science a pris la décision de focaliser sa stratégie de développement en affectant prioritairement ses ressources actuelles dans le développement du masitinib dans la SLA et le développement de la plateforme ciblant les microtubules avec l'AB8939. En outre, AB Science a aussi choisi de rechercher des partenaires pour les indications hors maladies rares du masitinib, notamment les formes progressives de la SEP et la maladie d'Alzheimer légère à modérée. Cette focalisation s'est aussi accompagnée d'un plan de sauvegarde de l'emploi qui a conduit la société à réduire sa masse salariale de 41 postes sur les 100 existants.

Par ailleurs, au premier semestre 2023, les ruptures d'approvisionnement du Masivet™, forme vétérinaire du masitinib, à la suite d'une modification du processus de synthèse ont impacté le CA d'AB Science, qui a reculé de

près de 28,8%, s'établissant à 448 K€ contre 62%) 6 K€ en juin 2022. Le résultat opérationnel (EBITDA) s'établit à -8,85 M€ en amélioration d'un peu plus de 7% (+7,5%) contre une perte de 9,56 M€ en juin 2022. Les charges d'exploitation ont, dans leur ensemble, reculé de 8,8% à 9,3 M€ contre 10,2 M€ en juin 2022. Les différentes contributions montrent que les charges de commercialisation ont reculé de 13,8%, tandis que les charges administratives demeuraient stables à 1,65 M€. Tandis que la R&D reculait de 10,9% (-0,89 M€) passant de 8,01 M€ en juin 2022 à 7,21 M€ en juin 2023. Ce recul est consécutif à une hausse du CIR et un différentiel de valorisation de certains BSA émis en paiement des prestations de R&D. En revanche, Dans le même temps, les charges de personnel étaient maintenues à 5,34 M€ contre 4,98 M€ au 30 juin 2022 avec une contribution importante et « exceptionnelle » de paiement en actions. Le résultat financier affiche une perte de 1,57 M€, consécutive à un accroissement des charges financières (-2,61 M€) dues à la modification du contrat obligataire et à son retraitement (-,98 M€) ainsi qu'à des intérêts d'emprunts (-0,95 M€) et à l'actualisation des avances conditionnées (-0,65 M€). Les produits financiers (+1,04 M€) sont dus à la dé-comptabilisation de la dette des ADPC suite à leur annulation et à la comptabilisation de nouvelles actions. La perte nette s'établit à -10,36 M€ contre -6,97 M€ en progression de 48,7%.

10.2 Une stratégie de commercialisation globale

10.2.1 Un pipeline bien rempli

Le pipeline d'AB Science s'appuie sur deux plateformes technologiques et scientifiques. La première historiquement consiste à découvrir, développer et commercialiser des inhibiteurs de tyrosines kinases dans un certain nombre d'indications qui vont des maladies neurodégénératives à la drépanocytose en passant par les pathologies des mastocytes et des pathologies virales comme le Covid-19. Aujourd'hui elle se compose principalement du masitinib. Toutes ces pathologies partagent un point commun : elles impliquent des mastocytes, qui génèrent et renforcent des phénomènes inflammatoires. L'autre plateforme d'AB Science d'agents déstabilisant les microtubules s'appuie sur une première molécule : AB8939, qui présente un certain nombre d'avantages face aux autres molécules enregistrées auprès des agences réglementaires.

Pipeline commercial d'AB Science

Platform	Drug	Therapeutic area	Indication	Preclinical	Phase 1	Phase 2	Phase 2B	Confirmatory Phase 3	
Tyrosine Kinase Inhibitor	Masitinib (Oral)	Neuro-degenerative Diseases (NDD)	Amyotrophic Lateral Sclerosis	▶					
			Progressive Forms of Multiple Sclerosis	▶					
			Alzheimer's Disease	▶					
		Mast Cell Diseases	Indolent Systemic Mastocytosis	▶					
			Mast Cell Activation Syndrome	▶					
		Blood diseases	Sickle Cell Disease	▶					
		Viral Diseases	COVID-19	▶					
Microtubule Destabilizer Agent	AB8939 (IV)	Hematology	Acute Myeloid Leukemia (AML)	▶					
	ABXXX (oral)	Oncology	Sarcoma, Solid Tumors	▶					

Source : AB Science.

Avec un pipeline aussi étendu, la société se trouve dans une situation qui autorise de multiples approches de commercialisation. Ainsi pour la SLA, une indication rare pour laquelle on estime qu'il y aurait 450 000 patients à travers le monde, dont 30 000 aux USA et 3000 en France, l'opportunité de marché est telle qu'AB Science pourrait aborder le marché en « faisant cavalier seul ». En effet, les raisons militent pour une telle approche sont :

- La SLA est un marché relativement concentré qui ne devrait exiger qu'une petite force marketing spécialisée, qui est pensons-nous, à la portée d'AB Science ;
- Les relations existantes entre un certain nombre de KOL et AB Science aujourd'hui et celles développées durant les essais cliniques multicentriques et internationaux contribuent nécessairement à l'effort de commercialisation;

En revanche pour les autres indications de MND, le modèle commercial d'AB Science consiste à rechercher un partenaire pour une licence, au plus tôt durant l'achèvement des essais de phase III de confirmation. L'équipe de direction examinera de manière stratégique si la société doit conclure un accord de licence afin d'optimiser la valeur pour l'actionnaire.

10.3 Scénarios de commercialisation en fonction des indications

10.3.1 SLA : seul ou en partenariat

Nous avons modélisé deux scénarii pour la commercialisation du masitinib tout d'abord dans la SLA. Le scénario 1 dans lequel AB Science fait cavalier seul et le scénario 2 dans l'éventualité d'un partenariat de commercialisation avec une société pharmaceutique.

Scénario N°1 : ce premier scénario « Stand Alone » (cavalier seul) s'appuie sur un développement et une commercialisation du masitinib dans l'ALS par AB Science. Cela suppose que :

- La commercialisation pourrait débuter en 2027 à l'issue de la phase 3 de confirmation et de l'ensemble du processus d'enregistrements auprès de différents agences réglementaires (FDA, EMA, ANSM, Health Canada).
- L'ensemble des frais de R&D (phases III de confirmations en cours) et d'enregistrement auprès des agences réglementaires canadiennes, américaines et européennes

Les raisons en faveur du scénario 1 sont multiples.

- Le marché de l'ALS est relativement concentré ne nécessitant qu'une « modeste » équipe marketing car les centres en recevant les patients atteints d'ALS sont peu nombreux. L'opportunité de marché serait selon les dernières estimations du CDC et du NINDS américains de l'ordre de 30 000 personnes souffrant d'ALS aux USA. Au Canada, les estimations tablent sur 3 000 personnes atteints tandis qu'en France, on estime à 6 000 personnes le nombre de cas d'ALS
- Les relations établies entre certains KOL du domaine et AB Science, lors du développement de la molécule ainsi que lors des essais cliniques sont aussi de bon augure

ALS Mastinib	2024	2025	2026	2027	2028	2029	2030	2031	2032	2033
France	0,0	0,0	0,0	1,7	3,1	4,6	7,0	10,5	10,5	10,59
EU-25	0,0	0,0	0,0	14,5	21,8	32,7	49,2	73,8	110,9	79,03
Canada	0,0	0,0	0,0	1,3	2,0	3,0	4,5	6,8	10,3	166,63
USA	0,0	0,0	0,0	14,6	22,0	33,1	49,8	74,8	112,5	184,56
Ventes totales	0,0	0,0	0,0	32,2	48,9	73,5	110,4	166,0	244,2	440,8

Source : AB Science, Estimations IE Finance

Scénario N°2 : dans l'éventualité d'un partenariat de commercialisation avec une société pharmaceutique, portant sur l'ALS, il nous semble que cet accord pourrait avoir lieu sur la base de l'étude AB10015, dont les résultats sont prometteurs indépendamment des procédures d'enregistrement conditionnels en cours. Le calendrier que nous prévoyons pour cet accord pourrait être de ce type :

- Second semestre 2024.
- Partenaire participant ou couvrant la majorité des coûts de l'essai de phase III de confirmation en cours aux États-Unis et de l'approbation réglementaire (20 millions d'euros dès 2025)
- Partenariat en FY24 (à mi-chemin de la phase III aux États-Unis - recrutement terminé).
- Paiements initiaux et d'étape à AB Science pour un total de 190 millions d'euros sur la période allant de l'exercice 26 à l'exercice 33 (en 2027 à l'issue du dépôt de la NDA (56,7 M€), en 2029 lors du début de la commercialisation, 75,6 M€).
- Les redevances sur le chiffre d'affaires commencent à l'exercice 27 à 9 % (5 premières années) et augmentent ensuite jusqu'à 15 % à l'exercice 32.

ALS Mastinib	2024	2025	2026	2027	2028	2029	2030	2031	2032	2033
France	0,0	0,0	0,0	3,5	5,2	7,9	11,9	18,0	27,1	40,9
EU-25	0,0	0,0	0,0	74,3	111,5	167,6	251,7	378,1	568,0	853,2
Canada	0,0	0,0	0,0	1,3	2,0	3,0	4,5	6,8	10,3	15,5
USA	0,0	0,0	0,0	73,2	110,1	165,5	248,8	374,1	562,4	845,5
Ventes totales	0,0	0,0	0,0	152,3	228,9	344,0	517,0	777,0	1167,7	1755,0
Revenus totaux AB Science	0,0	20,0	0,0	70,4	20,6	106,5	46,5	69,9	175,2	301,0

Source : AB Science, Estimations IE Finance

10.3.2 Mastocytose systémique indolente

Comme nous l'évoquons plus haut, la prévalence actuelle des mastocytoses systémiques serait, aux USA, de près de 32 000 patients adultes, dont 95% sont non-avancés. En Europe, sur la base d'une incidence comprise entre 1 cas pour 7 700 individus et 1/10 400 personnes, se seraient entre 42 696 et 57 667 personnes atteintes, soit une moyenne de 50 181 patients. Les mastocytoses systémiques sont donc des maladies rares pour lesquelles les patients sont traités dans des centres bien identifiés. C'est pourquoi nous pensons qu'AB Science peut envisager la possibilité d'approcher le marché de manière autonome en « Stand Alone ».

MSI Mastinib	2024	2025	2026	2027	2028	2029	2030	2031	2032	2033
EU-26+UK	0,0	0,0	0,0	0,4	1,3	4,1	12,2	36,7	85,1	127,9
Amérique Nord	0,0	0,0	0,0	0,2	0,7	2,2	6,7	20,1	35,3	53,1
Ventes totales (EU + North America)	0,00	0,00	0,00	0,70	2,09	6,29	18,90	56,84	120,42	181,04

Source : AB Science, Estimations IE Finance

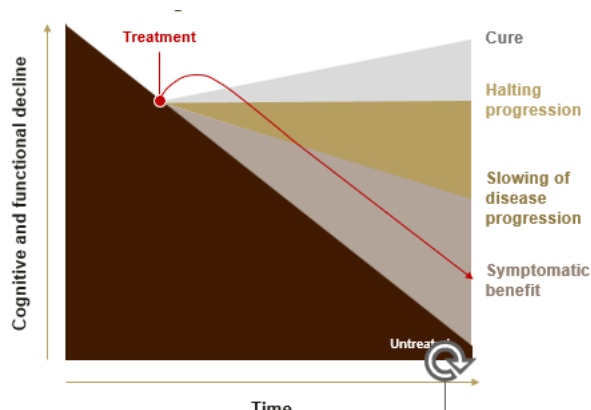
La MSI touche majoritairement des sujets adultes avec des atteintes dermatologiques, immunologiques (allergies), gastrointestinales. Les traitements actuels cherchent à contrôler la libération des médiateurs chimiques par les mastocytes. De fait, les traitements sont donc individualisés afin de prévenir l'apparition de chocs anaphylactiques, l'aggravation des atteintes dermatologiques ainsi que des symptômes ostéopéniques et ostéoporotiques. Pour notre modèle de commercialisation, nous pensons que le masitinib serait en mesure d'arriver sur le marché en 2027 simultanément ou en très léger décalage entre l'Europe et les USA, pour une population éligible entre ces deux marchés de 41 090 personnes. Avec une pénétration de ce marché de l'ordre de 20%, eu égard à la concurrence existant sur ce marché avec l'avapritinib.

Par ailleurs, au regard des prix pratiqués pour des thérapies actives dans cette indication (\$192 000 annuellement pour l'Ayvakit de BluePrint), les prix annuels pour le masitinib devraient se situer à €52 500 en Europe et environ 30% plus cher pour les USA, soit €75 000. Cependant nous estimons qu'en cas de succès à la phase III de confirmation dans la MSI, cette part de marché pourrait croître de manière importante de même que le prix étant donné, le nombre important de molécules ayant subi des échecs dans ces indications.

Comme corolaire de la mastocytose systémique indolente, AB Science développe le masitinib dans une indication sœur, le syndrome d'activation des mastocytes (SAM), dont la proximité de symptômes et de traitements, devrait permettre à la société de se positionner rapidement et aisément sur ce marché. Comme nous l'évoquions plus haut, sa récente prise ne compte dans les consensus internationaux, ne permet pas d'avoir une exacte évaluation de son épidémiologie, dans la littérature scientifique on estime qu'il y aurait 17% de la population qui serait touché par ce syndrome, soit une prévalence bien plus élevée que celle de la MSI.

10.3.3 MND : des possibilités d'accord pour des DMT

Pour les deux indications de maladies neurodégénératives (MND) que sont la sclérose en plaques (SEP) et la maladie d'Alzheimer (MA), les résultats des phases IIb/III ont montré que le masitinib avait un effet neuroprotecteur en réduisant notamment les mécanismes d'inflammation au niveau de la microglie et des mastocytes associés. Cette approche double de neuroprotection et de réduction de l'inflammation s'inscrit parfaitement dans la problématique actuelle des traitements qui cherchent à modifier l'évolution de la pathologie (Disease-Modifying Treatment, DMT).



En effet, les récents succès (enregistrements réglementaires) vont presque tous dans le sens de traitements certes non curatif mais modifiant l'évolution de la pathologie. Par ailleurs, la grande majorité de ces nouveaux traitements cible la voie amyloïde. Cependant on constate quelques incursions dans la voie de la protéine tau. Cependant, le mécanisme proposé pour l'action du masitinib au niveau des mastocytes, de la microglie et donc du système immunitaire inné, représente une véritable alternative thérapeutique, notamment à cause des premiers résultats dans les MND (SLA, SEP et MA) qui montrent une action modificatrice sur l'évolution de ces pathologies.

10.3.3.1 Pour la SEP, principalement les formes progressives.

En effet, en réduisant la progression vers l'invalidité dans le SEP, le masitinib influe sur l'évolution de la pathologie. Par ailleurs, le masitinib est d'autant plus efficace lorsque les patients sont dans une phase précoce d'évolution de la SEP. Le mécanisme d'action et les cibles du masitinib sont un troisième point particulièrement différentiant, en proposant une approche et un mécanisme hors du paysage concurrentiel actuel. Le masitinib se compare avec les molécules de référence (*ocrelizumab*, *siponimod*) dans le traitement de formes primaires progressives et des formes secondairement progressives de SEP, deux formes d'évolutions de la SEP, qui se déroulent indépendamment des rechutes aiguës.

Masitinib dans la SEP	2024	2025	2026	2027	2028	2029	2030	2031	2032	2033
UE	0	0	0	0	11	20	35	52	78	118
Amérique Nord	0	0	0	0	13	23	40	60	90	135
Ventes totales (UE + Amérique Nord)	0,0	0,0	0,0	0,0	24,4	42,7	74,7	112,1	168,3	252,5
Paiements initiaux	0,0	25,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
Paiements d'étapes	0,0	0,0	0,0	75,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
Royalties	0,0	0,0	0,0	0,0	3,7	6,4	11,2	16,8	25,2	37,9
Total Revenus AB Science	0,0	25,0	0,0	75,0	3,7	6,4	11,2	16,8	25,2	37,9

Source : AB Science, Estimations IE Finance

A l'exemple de ce qui a été réalisé entre TG Therapeutics et Neuraxpharm Group sur l'*ublituximab* (Briumvi™), un nouvel anti CD20 approuvé aux USA et en Europe pour les formes récurrentes de sclérose en plaque (SEP), nous pensons qu'AB Science devrait être en position de signer assez rapidement un accord de licence basé sur les hypothèses suivantes d'un montant total de 400 millions d'euros répartis comme suit :

- Paiement initial 50 millions d'euros (25 M€ à la signature et 25 M€ à l'initiation de l'essai confirmatoire de phase 3).

- Paiements d'étapes totaux de 350 M€ basés sur le développement clinique, les avancées réglementaires (demande d'AMM, AMM reçue) ainsi que les niveaux de ventes.
- Un taux de redevances progressif de 12% de redevances sur les ventes, pouvant s'accroître jusqu'à 15% au-delà du milliard d'euros de ventes.
- Le coût intégral des essais de phase III de confirmation déjà approuvé par la FDA.

10.3.3.2 Pour la MA, la taille du marché primera

Sur la base des résultats de phase IIB/III obtenus par le masitinib dans le traitement de la MA, la FDA ainsi que l'EMA ont accordé à AB Science l'autorisation de réaliser une étude de phase III confirmatoire. Cet essai devrait confirmer la réduction de la dégradation de la cognition de la maladie ainsi qu'une amélioration des activités quotidiennes des patients. Si ces critères sont atteints, cela démontrera l'effet sur l'évolution naturelle de la pathologie (DMT) que la grande majorité des acteurs du domaine recherchent. C'est pourquoi nous pensons qu'AB Science est en mesure de négocier et signer un accord de partenariat ou de licence sur la base des résultats de la phase IIB/III et de la future phase 3 autorisée par la FDA et l'EMA.

Masitinib in AD	2024	2025	2026	2027	2028	2029	2030	2031	2032	2033
EU-26	0,0	0,0	0,0	0,0	44,9	78,6	137,6	206,5	309,9	465,0
Amérique Nord	0,0	0,0	0,0	0,0	122,3	214,1	374,9	562,5	844,1	1 266,7
Total Sales (EU + North America)	0,0	0,0	0,0	0,0	167,2	292,7	512,5	769,0	1 154,0	1 731,7

Source : AB Science, Estimations IE Finance

AB Science a donc la possibilité d'initier rapidement sa phase 3 confirmatoire. Toutefois, la société mène actuellement des discussions avec des partenaires potentiels en vue de l'octroi de licences. Plusieurs scénarii sont possibles pour AB Science. Par exemple, si AB Science trouve un partenaire prêt à intervenir immédiatement un accord de licence pourrait être conclu avant le début de l'essai de phase III. A l'exemple des accords signés par BioArtic avec Eisai et avec AbbVie, sur respectivement la maladies d'Alzheimer et le maladie de Parkinson, nous pensons que qu'AB Science devrait être en position de signer assez rapidement un accord de licence basé sur les hypothèses suivantes d'un montant total estimé de 900 M€ :

- un paiement initial entre 40 et 60 M€.
- des paiements d'étape répartis comme suit :
 - o initiation phase III de confirmation (80 M€)
 - o dépôt de NDA (80 M€)
 - o enregistrement et commercialisation (160 M€)
- un taux de redevance progressif de 18 à 20 % sur les ventes (jusqu'à 502 M€).

10.3.4 LMA et SMD : deux autres possibilités en « Stand Alone » pour AB Science

La prévalence relativement limitée de la leucémie myéloïde aiguë (LMA) en fait une maladie relative rare et autorise AB Science à considérer la possibilité d'approcher le marché de manière autonome en « Stand Alone ». En effet, en 2018, aux USA, on a constaté quelques 158 400 cas et selon les épidémiologistes, cette prévalence devrait croître de 0,7 % par an pour atteindre 169 000 en 2027. En Europe, la LMA est la plus fréquente des leucémies aiguës de l'adulte. Elle toucherait 5 /100 000 personnes (20 000 nouveaux cas/an)⁵⁷. Les patients atteints de LMA ont un pronostic de survie à cinq ans compris entre 54 % et 14 %, en fonction de leur cytogénétique et de leur catégorie de risque. Par ailleurs, ce taux de survie s'érode fortement avec l'âge des patients, puisqu'à 75 ans, il est inférieur à 10%⁵⁸.

LMA	2024	2025	2026	2027	2028	2029	2030	2031	2032	2033
EU-26+UK	0,0	0,4	0,9	1,7	3,4	6,0	10,5	15,8	23,7	35,6
Amérique Nord	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,1	0,2	0,5	1,2	2,6
Total Sales (EU + North America)	0,00	0,43	0,86	1,72	3,46	6,09	10,76	16,32	24,87	38,20

Source : AB Science, Estimations IE Finance

La LMA touche majoritairement des sujets âgés, qui tolèrent souvent moins bien les chimiothérapies intenses et dont la cytogénétique est moins bonne. Ce qui a conduit à définir sur la base de la détermination de facteurs génétiques et moléculaires différentes catégories de classes de risque : élevé, moyen et faible. Après le diagnostic, le traitement standard de la LMA consiste en une chimiothérapie d'induction plus intense, suivie d'un traitement de post-rémission/consolidation moins intense afin de réduire le risque de récurrence. Dans le meilleur des cas (50%), les patients obtiennent une rémission complète et ne présentent plus de cancer. Les patients à risque modéré ou élevé reçoivent souvent une greffe de cellules souches. Le traitement d'induction consiste généralement en une association de *cytarabine* et d'agents tels que l'*anthracycline*, l'*étoposide*, la *fludarabine*, l'*idarubicine* ou l'*azacitidine*. En outre, le traitement de la LMA CD33⁺ inclut généralement du Mylotarg[™], tandis que la LMA FLT3 mutée est couramment traitée avec du Rydapt[™]. Cependant, le taux de rechutes est important de l'ordre de 50%, parfois même 55% post 1^{ère} ligne de traitement. Au sein de cette population réfractaire/en rechute, environ 30% des patients présentent une mutation FLT3⁺ avec un mauvais pronostic.

⁵⁷ ESMO Guidelines 2020 – Acute myeloid leukemia in adult patients: ESMO clinical practices guidelines for diagnosis, treatment, and follow-up.

⁵⁸ National Cancer Institute. Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) Program. Cancer Stat Facts : Acute Myeloid Leukemia (AML).

<https://seer.cancer.gov/statfacts/html/amyl.html>

Aussi en 2018, a été enregistré auprès de la FDA le *gilteritinib* (Xospata™) pour ces patients réfractaires et en rechute (R/R) mutés. Cependant, la frange de population R/R non FLT3 mutée ou simplement wild type, soit près de 20% demeure avec des besoins médicaux insatisfaits importants. De plus, la physiopathologie du SMD (Syndrome myélodysplasique) est très proche de la LMA, puisque dans 30% celle-ci est consécutive à un SMD. Une proximité qui explique les régimes de traitement similaires. Par ailleurs, avec une prévalence de la SMD est plus élevée que celle de la LMA, nous pensons comme la société qu'il pourrait être prudent de développer parallèlement AB8939 dans la LMA et le SMD afin de maximiser les chances du candidat-médicament d'être approuvé par le marché et de bénéficier d'un potentiel commercial. Considérés comme une forme rare de cancer du sang ou d'hémopathies malignes (troubles des cellules souches hématopoïétiques), elles se caractérisent par un déficit en cellules sanguines saines.

11 Valorisation

Nous avons choisi plusieurs méthodes pour valoriser AB Science parce que la société développe plusieurs plateformes dans des indications multiples et complexes comme les maladies neurodégénératives aux besoins médicaux non satisfaits importants. Mais aussi dans les pathologies du mastocyte comme la MSI et le SAM, caractérisées par une mobilisation et une implication importantes des mastocytes. Ensuite AB Science possède une plateforme en oncologie-hématologie avec l'AB8939 indiqué contre les LMA, les SMD et certaines tumeurs solides. Enfin, AB Science a un nouvel axe de développement avec la drépanocytose (Sickle Cell Disease), une indication dans laquelle le masitinib a déjà démontré la pertinence de son action.

11.1 Détermination du taux d'actualisation

Le taux d'actualisation correspond au coût moyen entre le coût des fonds propres et le coût de la dette financière, et ce de manière pondérée en fonction de l'importance de ces deux ressources dans le financement global de la société. Le coût des fonds propres a été déterminé sur la base du modèle du CAPM auquel est intégrée une prime de risque Small Cap, selon la formule suivante :

$$\text{Coût des Fonds Propres} = R_f + \text{beta} * (R_m - R_f) + \text{Prime Small Caps}$$

avec R_f : taux sans risque ($R_m - R_f$) : prime de marché action

En effet, compte tenu de la taille de la société, nous affectons une prime de risque Small Caps au coût des fonds propres. La prime Small Caps est déterminée selon 6 critères, dont l'évaluation est factuelle et objective. L'échelle de notation pour chaque critère comporte 5 paliers allant de - - à ++. Chaque franchissement de palier ajoute 20 points de base au coût des fonds propres.

Les critères sont appréciés de la façon suivante :

Critère	Echelle de notation				
	++	+	=	-	--
Gouvernance d'entreprise ⁵⁹	4	3	2	1	0
Liquidité ⁶⁰	[66 % ; 100 %]	[33 % ; 66 %]	[15 % ; 33 %]	[5 % ; 15 %]	[0 % ; 5 %]
Taille de la marge brute (M €)	[150 ; +∞[[100 ; 150[[50 ; 100[[25 ; 50[[0 ; 25[
Rentabilité opérationnelle	[25 % ; 100 %]	[15 % ; 25 %]	[8 % ; 15 %]	[3 % ; 8 %]	[0 % ; 3 %]
Gearing] -∞ % ; -15 %]] -15 % ; 15 %]] 15 % ; 50 %]] 50 % ; 80 %]] 80 % ; +∞ %]
Risque Client ⁶¹	[0 % ; 10 %]] 10 % ; 20 %]] 20 % ; 30 %]] 30 % ; 40 %]] 40 % ; 100 %]

Dans le cas d'AB Science, nous obtenons la matrice suivante :

	++	+	=	-	--	Small Caps Premium
Gouvernance d'Entreprise						0,80%
Liquidité						0,60%
Taille du CA						1,00%
Rentabilité Opérationnelle						1,00%
Gearing						0,80%
Risque Client						1,00%
TOTAL						5,20%

⁵⁹ La qualité de la gouvernance d'entreprise est évaluée selon les quatre critères suivants : séparation des fonctions de Présidence et de Direction Générale ou fonctionnement sur la base d'un Conseil de Surveillance et d'un Directoire ; présence de membres indépendants au sein du Conseil d'Administration ou du Conseil de Surveillance ; présence de censeurs ou d'organes de contrôle ; existence de comités spécialisés.

⁶⁰ Taux de rotation du capital au cours d'une année.

⁶¹ Part de la marge brute représentée par les 5 clients les plus importants.

Par conséquent, sur la base d'un taux sans risque de 2,88 % (OAT TEC 10 – source : FactSet, Agence France Trésor), d'une prime de risque de 6,4% (prime calculée par Market Risk Premia), d'un beta de 1,09, d'une prime de risque Small Caps de 5,2 % et avec un levier financier de 1,8%, de l'endettement de la société au 3 janvier 2023, le taux d'actualisation s'élève à 14,8 %.

Taux sans risque	Prime de risque	Beta	Prime Small Caps	Coût du Capital	Coût de la dette	Levier Financier	Taux d'impôts	WACC
2,88%	6,4%	1,09	5,2%	15,0%	4,9%	1,8%	25,0%	14,8%

Source : FactSet, Agence France Trésor, Fairness Finance, Market Risk Premia, Damodaran, estimations IEF

11.1.1 Probabilité d'approbation (PdA) et hypothèses génériques

Pour évaluer la probabilité qu'un candidat médicament au stade clinique en neurologie obtienne une autorisation de mise sur le marché, nous partons des données historiques sur les taux de réussite dans ce domaine. La probabilité moyenne de progresser dans les essais de phase II en neurologie est de 26,8 %, et des essais de phase III 53,1%. Lorsque la molécule est au stade du NDA la probabilité de passer à l'approbation est alors de 86,7%. La PdA globale pour un candidat depuis les essais de phase II est d'environ 12,34 %⁶².

Probabilité de Succès (PdS) des transitions de phase

	Phase I à II	Phase II à III	Phase III à NDA	NDA à Approbation	PdA
Neurologie	47,7%	26,8%	53,1%	86,7%	5,9%
Allergie	56,4%	28,3%	64,7%	100,0%	10,3%
Hématologie	69,6%	48,1%	47,7%	92,0%	14,7%
Overall	52,0%	28,9%	76,8%	93,1%	10,7%

Source : BIO and QLS Advisors, IE Finance

Dans les deux autres domaines d'application des candidats médicaments d'AB Science, à savoir les maladies des mastocytes que nous avons rattaché à l'allergie et les leucémies que nous avons choisi d'associer à l'hématologie, les taux de transition des phase cliniques sont données sur le figure précédentes. La PdA pour l'allergie que nous allons appliquer aux maladies du mastocyte est de 10,3%, alors qu'elle est bien supérieure pour l'hématologie à 14,7%.

Cependant, les données intermédiaires des différents essais ont montré de bons résultats et un excellent profil de sécurité pour le Masitinib, suggérant que le médicament candidat pourrait être adapté à des thérapies combinées dans certaines indications neurodégénératives. Toutefois afin d'être conservateur, nous estimons donc que la probabilité de succès des phases III pour le Masitinib dans ces indications sont en accord avec les valeurs habituelles en fonction des indications, pour le MSI et le SAMA basées sur les PdS de l'allergie et pour l'AB8939 dans la LMA en accord avec les données obtenues pour l'hématologie:

- Transition phase III – NDA en neurologie : 53,1% pour la SLA ce qui implique une PdA globale de 46,0% à partir du stade où se situe actuellement le masitinib dans cette indication début de phase II.
- Transition phase III – NDA en allergie : 64,7% pour la MSI, ce qui implique une PdA globale de 64,7%
- Transition phase I – phase II en hématologie : 69,9% conduisant à une PdA globale de 14,7% pour le masitinib dans le la LMA et de 10,7% pour le masitinib dans les SMD.

11.2 rNPV

11.2.1 rNPV du masitinib dans la SLA (scénario de base)

Dans notre scénario de base, nous avons postulé que la société AB Science poursuivait le développement du masitinib dans une phase III de confirmation. Puis qu'elle commercialisait le masitinib en Stand alone en se dotant d'une force de vente lui permettant d'approcher les différents centres traitant cette pathologie invalidante et mortelle. Le site US « I AM ALS » estime qu'il y aurait environ 200 centres traitant la SLA aux Etats-Unis et près d'une centaine en Europe (cf. European Networks to cure ALS, ENCALs). Nous estimons donc possible pour AB Science de construire une force de vente aussi bien pour l'Europe que pour les USA (environ une cinquantaine de représentants). Cependant, cela demandera un investissement relativement important.

⁶² Clinical development success Rate and contributing factors 2011-2020. BIO, Pharma Intelligence and Quantitative Life Science (QLS Advisors)

SLA Mastinib	2024	2025	2026	2027	2028	2029	2030	2031	2032	2033
France	0,0	0,0	0,0	1,7	3,1	4,6	7,0	10,5	10,5	10,59
EU-25	0,0	0,0	0,0	7,1	10,7	16,0	24,0	36,1	54,2	81,5
Canada	0,0	0,0	0,0	0,6	0,9	1,4	2,1	3,2	4,8	7,3
USA	0,0	0,0	0,0	0,0	10,3	15,6	23,4	35,2	52,9	86,76
Ventes totales	0,0	0,0	0,0	7,7	21,9	33,0	49,6	74,5	111,9	175,5
Coûts des ventes	0,0	0,0	0,0	1,1	2,6	3,3	4,0	4,5	4,5	7,0
Marge Brute	0,0	0,0	0,0	6,6	19,3	29,7	45,6	70,0	107,5	168,5
Dépenses opérationnelles	3,0	3,0	2,6	2,3	6,5	9,7	14,6	22,0	33,0	51,8
EBIT	-3,0	-3,0	-2,6	4,4	12,8	20,0	31,0	48,0	74,4	116,7
CIR /Impôts	-0,9	-0,9	-0,8	0,0	2,6	4,0	6,2	9,6	14,9	23,3
Capex	0,0	0,0	0,0	0,1	0,3	0,5	0,7	1,1	1,7	2,7
Depreciations/Amortissements	-0,1	0,0	0,0	0,1	0,4	0,6	0,9	1,3	2,0	3,1
Variation BFR	-0,5	-0,7	-0,4	0,0	-0,2	-0,2	-0,2	-0,1	-0,1	-0,1
Free Cash Flow opérationnels	-2,7	-2,8	-2,2	4,7	10,7	16,8	26,2	40,8	63,1	99,0
WACC	14,8%									
FCF opérationnels actualisés	-2,1	-1,9	-1,3	2,3	4,7	6,4	8,7	11,7	15,8	21,6
Valeur terminale	1 642,7									
Valeur terminale actualisée	243,6									
VAN	309,7									
PdS	46,04%									
NPV ajusté au risque	142,6									
Nb d'actions	51,07									
rNPV/Action	2,79									

Source : Estimations IE Finance

Dans ce modèle, cette phase III se conclue positivement en 2025, conduisant la société à déposer une demande d'enregistrement auprès de la FDA durant l'exercice 2026. La probabilité d'approbation serait de 46,04% correspondant à une transition phase III-NDA de 53,1% et une transition NDA-Approbation de 86,7%. Bien que depuis deux années les approbations d'alternatives thérapeutiques dans la SLA se soient multipliés, les besoins médicaux demeurent, notamment en termes de neuroprotection, aussi nous supposons une part de marché très prudente de 20% en Europe et aux USA. Dans ce scénario prudent ou de base, la VAN ajustée au risque de développement du masitinib dans le traitement de la SLA atteint **142,6** millions d'euros.

11.2.2 rNPV du masitinib dans la MSI (scénario de base)

Dans la première indication des atteintes mastocytaires, en l'occurrence la mastocytose systémique indolente (MSI), notre scénario de base, postule qu'AB Science serait en mesure, là encore, de finaliser le développement et de commercialiser le masitinib en « Stand Alone ». Dans un premier temps la société poursuivrait le développement du masitinib dans la phase III de confirmation. En effet la qualité des données de phase 2 et la poursuite de la phase 3 de confirmation dans la MSI sont autant d'éléments positifs, permettant à AB Science d'aborder sereinement la possibilité d'une commercialisation en « Stand Alone ». En se dotant d'une force de vente (que nous estimons à une cinquantaine de personnes), AB Science serait en mesure d'aborder les différents marchés de commercialisation (Europe et Amérique du Nord).

MSI Mastinib	2024	2025	2026	2027	2028	2029	2030	2031	2032	2033
EU-26+UK	0,0	0,0	0,0	0,5	0,9	2,8	8,5	25,6	44,9	78,8
Amérique Nord	0,0	0,0	0,0	0,6	1,1	3,4	10,4	31,2	54,7	95,9
Ventes totales (EU + North America)	0,00	0,00	0,00	1,04	2,09	6,28	18,88	56,78	99,60	174,70
Ventes totales	0,0	0,0	0,0	1,0	2,1	6,3	18,9	56,8	99,6	174,7
COGS	0,0	0,0	0,0	0,1	0,3	0,6	1,5	3,4	4,0	7,0
Marge Brute	0,0	0,0	0,0	0,9	1,8	5,7	17,4	53,4	95,6	167,7
Dépenses opérationnelles	3,0	3,0	2,6	0,3	0,6	1,7	5,2	15,6	27,4	48,0
EBIT	-3,0	-3,0	-2,6	0,6	1,3	3,9	12,2	37,8	68,2	119,7
CIR /Taxes	-0,8	-0,9	-0,8	0,0	0,1	0,4	1,4	4,1	7,1	12,5
Capex	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,1	0,3	1,1	1,9	3,4
Depreciations/Amortissements	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,1	0,3	1,0	1,7	3,1
Variation BFR	-0,5	-0,7	-0,4	0,0	-0,2	-0,2	-0,2	-0,1	-0,1	-0,1
Financing	-0,5	-0,4	-0,1	2,4	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
Free Cash Flow opérationnels	-3,3	-3,2	-2,3	3,0	0,9	3,4	11,0	34,7	62,9	110,4
WACC	14,8%									
FCF opérationnels actualisés	-2,5	-2,1	-1,3	1,5	0,4	1,3	3,7	10,1	16,0	24,4
Valeur terminale	805,4									
Valeur terminale actualisée	119,5									
VAN	170,9									
PdS	64,70%									
VAN ajustée au risque	110,56									
Nb d'actions	51,07									
VANar/Action	2,16									

Source : Estimations IE Finance

Dans ce modèle de base, la phase III de confirmation dans le traitement de la MSI (formes graves de la mastocytose) se conclue positivement durant le premier semestre 2025, conduisant la société à déposer une demande d'enregistrement auprès de la FDA au second semestre 2025. Au regard des résultats de la phase II montrant l'efficacité et la sécurité d'emploi du masitinib nous pensons que cette phase III se révélera positive. En choisissant le domaine de l'allergie du fait de la proximité des désordres mastocytaires avec les phénomènes allergiques et l'anaphylaxie, la probabilité d'approbation serait de 64,7 % correspondant à une transition phase III-NDA de 64,7% et une transition NDA-Approbation de 100%. Bien que récemment une nouvelle molécule l'Ayvakit™ de Blueprint Medicine ait rejoint l'arsenal thérapeutique contre les maladies mastocytaires notamment celles portant des mutations touchant KIT de type D816v, les besoins médicaux demeurent, notamment pour les mastocytes dont la fonction n'est pas mutée (wild-type). Nous supposons toutefois une part de marché très prudente de 20% en Europe

et de 20% aux USA, ainsi que des prix annuels de €52 500 en Europe et de €75 000 aux USA (prix bien inférieurs à ceux de l'avapritinib) eu égard à l'arrivée récente sur le marché de la molécule de Blueprint Medicines. Dans ce scénario prudent ou de base, la VAN ajustée au risque de développement du masitinib dans le traitement de la MSI atteint **110,56** millions d'euros.

11.2.3 rNPV de l'AB8939 dans la LMA (scénario de base)

Pour le nouvel agent déstabilisant les microtubules, l'AB8939, la première indication est la leucémie myéloïde aigüe (LMA) qui touche majoritairement une population de personnes âgées pour lesquelles le recours à certaines chimiothérapies agressives est prohibé. Par ailleurs, un certain nombre de ces agents de chimiothérapie doivent faire face à des phénomènes de résistances de la part des cellules tumorales, conduisant à des dosages de plus en plus importants, des changements de molécules ou encore des toxicités importantes. Ainsi de nombreux besoins médicaux subsistent et l'AB8939 avec ses différentes propriétés (insensibilité aux mécanismes de résistances induits, nouveau mécanisme d'action, des atteintes mastocytaires, en l'occurrence la mastocytose systémique indolente (MSI), notre scénario de base, postule qu'AB Science serait en mesure, là encore, de finaliser le développement et de commercialiser le masitinib en « Stand Alone ». Dans un premier temps la société poursuivrait le développement du masitinib dans la phase III de confirmation. En effet la qualité des données de phase 2 et la poursuite de la phase 3 de confirmation dans la MSI sont autant d'éléments positifs, permettant à AB Science d'aborder sereinement la possibilité d'une commercialisation en « Stand Alone ». En se dotant d'une force de vente (que nous estimons à une cinquantaine de personnes), AB Science serait en mesure d'aborder les différents marchés de commercialisation (Europe et Amérique du Nord).

LMA AB8939	2024	2025	2026	2027	2028	2029	2030	2031	2032	2033
Ventes totales	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	12,9	22,6	34,0	51,0	76,8
COGS	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	2,6	4,5	6,8	10,2	15,4
Marge Brute	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	10,3	18,1	27,2	40,8	61,4
Dépenses opérationnelles	2,2	5,0	5,0	0,0	0,0	5,8	10,2	15,3	23,0	34,6
EBIT	-2,2	-5,0	-5,0	0,0	0,0	4,5	7,9	11,9	17,9	26,9
CIR /Taxes	-0,6	-1,5	-1,5	0,0	0,0	1,5	2,6	4,0	6,0	9,0
Capex	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,2	0,4	0,5	0,8	1,2
Depreciations/Amortissements	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,2	0,4	0,6	0,9	1,3
Variation BFR	-0,5	-0,7	-0,4	0,0	-0,2	-0,2	-0,2	-0,1	-0,1	-0,1
Financing	-0,5	-0,4	-0,1	2,4	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
Free Cash Flow opérationnels	-2,7	-4,5	-3,9	2,4	-0,2	3,0	5,4	8,4	12,6	19,0
WACC	14,8%									
FCF opérationnels discountés	-2,3	-3,4	-2,6	1,4	-0,1	1,3	2,1	2,8	3,6	4,8
Valeur terminale	62,6									
Valeur terminale actualisée	9,3									
VAN	16,7									
PdS	14,69%									
FCF ajusté au risque	2,45									
Nb d'actions	51,07									
rNPV/Action	0,05									

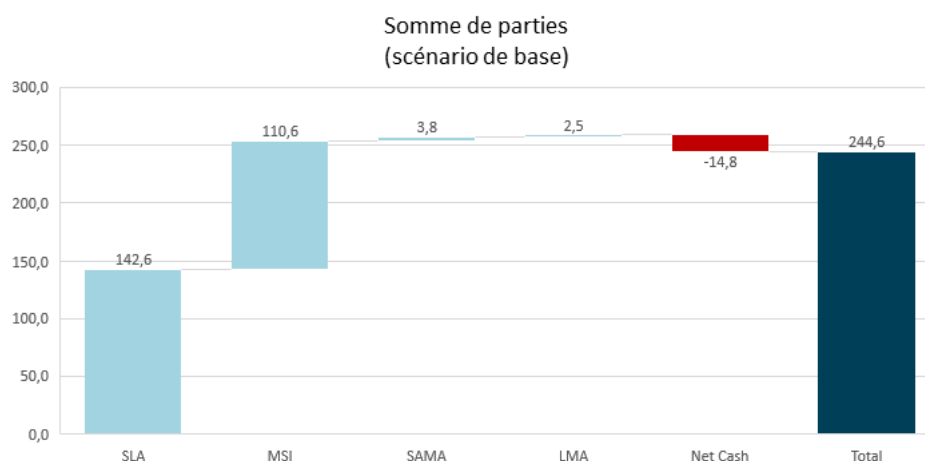
Source : Estimations IE Finance

Dans ce modèle de base, les premiers résultats précliniques et préliminaires de phase I montrent l'intérêt du AB8939 dans certaines indications comme la LMA, le SMD ainsi des tumeurs solides comme les sarcomes. Cependant l'état d'avancement de ces projets étant encore préliminaire, leur contribution à la valeur globale de la société est faible. En effet, la probabilité globale d'approbation que nous avons choisi pour ce projet est de 14,7%, ce qui représente les probabilités de l'ensemble du processus depuis la phase I jusqu'à l'enregistrement pour une petite molécule en hématologie, soit $69,9\% * 48,1\% * 7\% * 92,0\% = 14,7\%$. Plusieurs nouvelles molécules ont été enregistrées dans la LMA, notamment le *quizartinib* (Vanflyta™) de Daiichi Sankyo ainsi que plusieurs autres inhibiteurs du FLT3 dont le *venetoclax* (Venclexta™). Si ces molécules sont efficaces sur les cellules porteuses d'une mutation de la tyrosine kinase 3 liée à Fms (FLT3), qui sont présentes dans environ 15 à 25% des LMA avec un pourcentage plus élevé chez les patients les plus jeunes (<60 ans). Il demeure donc des besoins médicaux importants pour les patients porteurs d'autres types de mutation comme IDH ou pour lesquels les kinases ne sont pas mutées (wild-type). En supposant une part de marché très prudente de 20% en Europe et de 30% aux USA, la VAN ajustée au risque de développement du masitinib dans le traitement de la LMA atteint **2,45** millions d'euros.

11.3 Somme des parties (SdP) (scénario de base)

Nous valorisons AB Science selon notre scénario de base à **244,6** millions d'euros, soit **4,79** €/action en prenant principalement en compte, les progrès en cours dans le développement du masitinib dans la SLA (phase III en cours), dans le MSI (phase III en cours) ainsi que dans l'autre indication relative aux pathologies des mastocytes, le SAM. LA plateforme DTA portée principalement par l'AB8939 est en cours de développement et ne contribue que très partiellement à la valeur de la société aujourd'hui, à travers notamment l'indication LMA.

Molécule	Indications	PdA	Redevances	Lancement	Valeur (M)	Valeur/action
Masitinib						
	SLA	46%		2027	142,6	2,79
	MSI	65%		2028	110,6	2,16
	SAM	18%		2029	3,8	0,07
AB8939						
	LMA	15%		2029	2,5	0,05
	Somme				259,4	5,08
	Position nette de Trésorerie				14,78	0,29
	Somme des Parties				244,6	4,79



Source : Estimations IE Finance

11.4 DCF de la société

Notre modèle DCF pour le scénario de base est construit sur deux périodes :

- Une première période de 10 ans en 2024^F et 2033^E qui devrait correspondre au début de la commercialisation du masitinib dans le MSI (2026), puis à partir de 2027 à la commercialisation du masitinib dans la SLA (2027);
- Une seconde période semi-explicite de 10 années convergeant vers la période infinie de stabilisation des cash flows.

Les hypothèses principales de ce scénario sont les suivantes :

- **Chiffre d'affaires** : les ventes de masitinib progressent très rapidement dans deux indications rares que sont la SLA et le MSI dans lesquelles AB Science aborde le marché en « Stand Alone ». Le taux de croissance est très rapide en cumulé de 97,3% entre 2024^F et 2027^E pour ensuite maintenir un rythme pratiquement constant à 45,6% de croissance après 2028.
- **Rentabilité opérationnelle** : Bien que l'objectif d'AB Science soit d'atteindre l'équilibre opérationnel rapidement, la marge opérationnelle ne devrait devenir positive qu'en 2029^E et devrait ensuite se situer en moyenne à 21% sur le période 2029^E – 2033^E. En effet, la forte croissance des ventes permettra de compenser les dépenses importantes (marketing, SG&A). Nous devrions assister à une constante amélioration de la marge opérationnelle au fil des ans.
- **Investissements** : dans ce modèle, les niveaux d'investissements sont aussi maintenus constants sur la période à 1% du CA afin notamment de maintenir le niveau d'innovation de la société.
- **Impôt sur les sociétés** : le taux d'imposition retenu est de 25%
- **Besoin en fonds de roulement** : 15% des ventes
- **Taux d'actualisation** : Nous appliquons donc dans notre modèle, un taux d'actualisation de 14,8 % (cf. plus haut).
- **Taux de croissance à l'infini** : 1%

Avec un taux d'actualisation de 14,8%, nous obtenons le tableau de flux de trésorerie disponible suivant (en M€) :

	2024E	2025E	2026E	2027E	2028E	2029E	2030E	2031E	2032E	2033E
Chiffre d'Affaires	1,0	1,1	1,2	10,1	25,5	54,1	101,8	181,3	287,2	465,7
REX (Ebit)	-6,3	-18,7	-19,3	-15,8	-8,0	8,8	43,0	101,7	180,7	316,6
Impôts	-0,3	-0,3	-0,3	-0,3	-0,3	-0,3	10,5	25,2	45,0	78,9
Amortissements Provisions	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1
Investissements	0,0	0,0	0,0	-0,1	-0,3	-0,5	-1,0	-1,8	-2,9	-4,7
Variation BFR	-0,9	-0,8	-0,7	-0,6	-0,4	10,7	-0,5	0,0	0,9	2,2
FCF opérationnels	-6,8	-19,1	-19,7	-16,1	-8,3	19,4	31,0	74,8	133,8	235,3
FCF opérationnels actualisés	-5,2	-14,7	-15,1	-12,3	-6,4	14,9	23,8	57,4	102,6	180,5

Source : AB Science, estimations IEFM

Sur la période post prévisionnelle, nous appliquons un taux de croissance à l'infini, en deux temps, et obtenons les prévisions suivantes (en M€) ajusté au risque global de développement (11%) :

FCF actualisés 2024-2033	35,0
+ Valeur Terminale actualisée	248,0
+ Titres Financiers	0,1
+ Titres mis en équivalence	0,0
- Provisions	0,0
- Endettement financier net	-12,9
- Minoritaires	0,0
+ Reports déficitaires actualisés	-0,9
= Valeur des Capitaux Propres pg (VE)	269,2
Nombre d'actions	51,1
Valeur par action (EUR)	5,27

Source : AB Science, estimations IEFM

Ainsi, la méthode d'actualisation des flux de trésorerie disponibles (« Discounted Cash Flows ») fait ressortir une valeur indicative des fonds propres de 269,2 M€. Toutefois considérant les besoins de financement que nous estimons nécessaire pour mener à bien le développement du pipeline d'indications d'AB Science entre 2024 et 2028, soit 53,64 M€, nous obtenons une valeur des fonds propres pour AB Science à hauteur de **215,6 M€**, soit **4,22 €/action**.

11.5 Comparables

Notre choix s'est porté sur un échantillon de sociétés actives dans le domaine du traitement des maladies neurodégénératives (MND) et de l'oncologie. Toutefois, il existe relativement peu de sociétés actives sur la partie prédiction du cancer au sein de la population générale. En effet, la grande majorité des acteurs ciblent certains segments spécifiques comme la récurrence, le suivi de traitement, l'optimisation des traitements en fonction du profil génétique des tumeurs et des patients.

11.5.1 Choix des comparables

Nous avons donc choisi de constituer un premier échantillon de sociétés qui développent des produits dans plusieurs types d'indications oncologiques et neurologiques. Ainsi, notre échantillon se compose des sociétés (Alkermes, Amylyx, Atara Biotherapeutics, Athira Pharma,)

Alkermes (ALKS). Fondée en 1987, Alkermes Plc., est une société biopharmaceutique, qui découvre, développe et commercialise des produits pharmaceutiques qui répondent aux besoins médicaux non satisfaits des patients dans les domaines des neurosciences et de l'oncologie. Son portefeuille est axé sur la dépendance à l'alcool, la dépendance aux opioïdes, la schizophrénie et le trouble bipolaire I. La société commercialise ARISTADA™, VIVITROL™ et LYBALVI™. Son CA 2022 a été de 1,11 milliards de dollars.

Amylyx Pharmaceuticals (AMLX). Fondée en 2013, à Cambridge (MA), Amylyx Pharmaceuticals, Inc. est une société de biotechnologie au stade commercial qui découvre et développe de traitements pour la sclérose latérale amyotrophique (SLA) et les maladies neurodégénératives. Enregistré et commercialisé de manière conditionnelle au Canada, ALBRIOZA™ et RELYVRIO™ aux USA, pour le traitement de la SLA chez les adultes. Ce produit aurait généré sur les trois premiers trimestre de 2023, 272,3 millions de dollars.

Blueprint Medicines (BPMC). Constituée en 2008 dans le Massachusetts, ex-Hoyle Pharmaceuticals, devenue Blueprint Medicines Corporation en 2011, cette société développe des médicaments pour les cancers et les troubles sanguins basé sur la génomique. La société commercialise AYVAKIT™, un inhibiteur de KIT pour le traitement de la mastocytose systémique (SM) et des tumeurs stromales gastro-intestinales. Au 31 décembre 2022, son CA s'établissait à 204 millions de dollars dont près de \$93 millions en revenus de licences et collaborations.

Coya Therapeutics (COYA). Fondée en 2020, au Texas, Coya Therapeutics, Inc. est une société de biotechnologie au stade clinique qui se consacre au développement de produits médicaux destinés à moduler la fonction des cellules T régulatrices (Tregs). Le portefeuille de la société est principalement constitué de produits biologiques

renforçant les Treg, les exosomes dérivés des Treg et la thérapie cellulaire autologue des Treg. Le traitement candidat principal est le COYA 101, qui a terminé l'essai clinique de phase 2a pour le traitement de la SLA.

Cytokinetics (CYTK). Active depuis 1997, la société californienne Cytokinetics, se concentre sur la découverte, le développement et la commercialisation d'activateurs et d'inhibiteurs musculaires en tant que traitements potentiels de maladies débilitantes. Ses médicaments candidats comprennent l'*omecamtiv mecarbil*, un nouvel activateur de myosine cardiaque qui est en essai clinique de phase III chez des patients souffrant d'insuffisance cardiaque, et le *reldelesmiv*, un activateur de troponine du muscle squelettique, qui est en essai clinique de phase III pour traiter la sclérose latérale amyotrophique et l'amyotrophie spinale. Son CA en décembre 2022 était de 94,6 millions de dollars.

Deciphera Pharma (DCPH). Depuis 2003, à Waltham (MA), Deciphera Pharmaceuticals est une société biopharmaceutique qui s'attache à décrypter les principaux mécanismes de résistance aux médicaments limitant le taux et la durabilité de la réponse aux thérapies anticancéreuses existantes. Pour cela elle développe un candidat-médicament, QINLOCK™, est utilisé pour le traitement des GIST. Le CA pour l'année 2022 était de 134 millions de dollars.

Denali Therapeutics (DNLI). Connue tout d'abord comme SPR Pharma Inc., la société a changé de nom en 2015 pour Denali Therapeutics Inc. Cette société biopharmaceutique développe un portefeuille de produits candidats conçus pour traverser la barrière hémato-encéphalique (BHE) dans le cadre de maladies neurodégénératives et de maladies de stockage lysosomales. Ses principales petites molécules à effet pénétrant sur le cerveau sont BIIB122/DNL151, SAR443820/DNL788 et DNL343. Son CA en 2022 fut de 100 millions de dollars, principalement des revenus issus de collaborations.

Gain Therapeutics (GANX). Fondée en 2017, Gain Therapeutics, Inc. est une société de biotechnologie qui recherche et développe de nouvelles thérapies pour traiter les maladies causées par « le mauvais pliage des protéines ». Elle se concentre sur les maladies génétiques rares et les troubles neurologiques. Son principal candidat est GT-02287, pour le traitement de la maladie de Parkinson GBA1.

TG Therapeutics (TGTX). Depuis 1993, à Morrisville, en Caroline du Nord, TG Therapeutics, Inc., une société biopharmaceutique se concentre sur l'acquisition, le développement et la commercialisation de nouveaux traitements pour les maladies des cellules B. Elle commercialise BRIUMVI™, un anticorps monoclonal anti-CD20 pour le traitement des patients adultes atteints de formes récurrentes de sclérose en plaques (RMS), y compris le syndrome cliniquement isolé, la maladie récurrente-rémittente et la maladie progressive secondaire active chez les adultes. Le CA a neufs mois de TG serait de 140 millions de dollars.

Voyager Therapeutics (VYGR). Voyager Therapeutics est une société de biotechnologie de thérapie génique appliquée à la neurologie. Voyager possède une plateforme de découverte de capsides AAV TRACER™ qui améliore la fenêtre thérapeutique de la thérapie génique neuronale grâce à une pénétration de la barrière hémato-encéphalique à faible dose et des vecteurs optimisés. Cette plateforme alimente de nombreuses alliances, ainsi en 2022, la société a généré 40,9 millions de dollars de revenus de collaboration.

Le tableau ci-dessous récapitule les principaux agrégats, en M€, des sociétés composant notre échantillon :

In EUR	CA 24E	CA 25E	CA 26E	EBE 24E	EBE 25E	EBE 26E	REX 24E	REX 25E	REX 26E
Alkermes	1 530,3	1 544,6	1 579,2	NS	NS	NS	429,6	410,2	448,0
Amylyx	483,1	579,3	648,4	NS	NS	NS	64,9	119,2	170,3
BluePrint Medicines	388,7	591,4	822,2	-321,8	-137,6	69,5	-311,7	-127,4	65,0
Coya Therapeutics	4,1	6,0	NS	NS	NS	NS	-6,2	-11,9	-23,1
Cytokinetics	14,2	165,2	549,6	-443,6	-279,9	-10,9	-439,0	-327,4	-59,9
Deciphera Pharma	199,1	262,9	382,0	NS	NS	NS	-204,4	-164,6	-68,1
Denali Therapeutics	64,2	152,5	207,0	-458,5	-402,8	-300,9	-458,5	-453,1	-367,4
Gain Therapeutics	0,3	0,9	0,2	NS	NS	NS	-22,8	-23,4	-30,7
TG Therapeutics	263,9	412,7	628,7	-5,1	51,1	231,0	-15,1	81,7	261,7
Voyager Therapeutics	37,7	60,7	60,8	-99,8	-98,9	-115,0	NS	-122,2	-124,1

Source :IE Finance d'après FactSet au 4/3/24

In EUR	Market cap.	Net debt 23	Minorities 21	EV
Alkermes	4 662,8	-401,3	0,0	4 261,5
Amylyx	1 170,4	-367,1	0,0	803,3
BluePrint Medicines	5 375,3	63,5	0,0	5 438,8
Coya Therapeutics	132,3	7,0	0,0	139,3
Cytokinetics	7 032,7	140,6	0,0	7 173,3
Deciphera Pharma	1 294,5	-280,3	0,0	1 014,2
Denali Therapeutics	2 679,0	-982,3	0,0	1 696,8
Gain Therapeutics	88,4	-18,9	0,0	69,5
TG Therapeutics	2 559,5	-106,7	0,0	2 452,8
Voyager Therapeutics	473,1	-210,6	0,0	262,5

Source :IE Finance d'après FactSet au 4/3/24

11.5.2 Valorisation

Le tableau ci-dessous détaille les principaux multiples boursiers des sociétés comparables composant notre échantillon, retraité via le sigle « NS » pour les valeurs non disponibles.

	VE/CA 24E	VE/CA 25E	VE/CA 26E	VE/ EBE 24E	VE/ EBE 25E	VE/ EBE 26E	VE/REX 24E	VE/REX 25E	VE/REX 26E
Alkermes	2,8	2,8	2,7	NS	NS	NS	9,9	10,4	9,5
Amylyx	1,7	1,4	1,2	NS	NS	NS	12,4	6,7	4,7
Blueprint Medicines	14,0	9,2	6,6	-16,9	-39,5	78,2	-17,5	-42,7	83,6
Coya Therapeutics	34,4	23,2	NS	NS	NS	NS	-22,6	-11,7	-6,0
Cytokinetics	506,5	43,4	13,1	-16,2	-25,6	ns	-16,3	-21,9	-119,8
Deciphera Pharma	5,1	3,9	2,7	NS	NS	NS	-5,0	-6,2	-14,9
Denali Therapeutics	26,4	11,1	8,2	-3,7	-4,2	-5,6	-3,7	-3,7	-4,6
Gain Therapeutics	219,9	79,4	397,1	NS	NS	NS	-3,1	-3,0	-2,3
TG Therapeutics	9,3	NS	NS	NS	NS	NS	-162,6	30,0	9,4
Voyager Therapeutics	7,0	4,3	4,3	NS	NS	NS	NS	-2,1	-2,1

Source :IE Finance d'après FactSet au 1/2/24

Le tableau ci-après montre les valorisations induites (en M€) en fonction des multiples appliqués sur la base des valorisations actuelles affichées par les sociétés de l'échantillon.

	CA 24E	CA 25E	CA 26E	EBE 24E	EBE 25E	EBE 26E	REX 24E	REX 25E	REX 26E	RN 24E	RN 25E
AB Science	1,0	1,1	1,2	-18,9	-19,1	-17,9	-19,3	-19,2	-18,0	-19,6	-19,5
Valorisation moyenne/action	1,13			NS			NS			NS	

Source :IE Finance d'après FactSet au 1/2/24

Ainsi l'approche par la méthode des multiples boursiers comparables nous amène à une valorisation **1,13 €**, soit une capitalisation de **57,7 M€**.

11.6 Synthèse (scénario de base) et Autres scénarii

La valeur de la société ressort suivant les différentes méthodes utilisées (VAN ajustée au risque, somme des parties, DCF globale du portefeuille et méthodes des comparables).

Méthodes	Valeur	Valeur/action
Comp	57,75	1,13
rNPV	255,59	5,00
SOTP	244,64	4,79
DCF	215,60	4,22
Moyenne	193,40	3,79

Au total, la valeur s'établit pour le scénario de base à 3,79 € par action, ce qui traduit un potentiel de hausse d'environ 77,8% par rapport au niveau actuel (2,13€), avec un potentiel supplémentaire si la société peut exécuter sa stratégie (obtenir un enregistrement accéléré ou/et conditionnel pour le masitinib dans le SLA, achever ses phases cliniques de confirmation dans le SLA et le MSI, nouer un ou plusieurs partenariats avec des laboratoires biopharmaceutiques et lever des capitaux supplémentaires de manière efficace). Comme indiqué précédemment, nous prévoyons que la société lèvera des fonds en 2024. Il est important de noter qu'il pourrait y avoir une variabilité significative des résultats, influencée par des facteurs tels que le prix de l'action, le sentiment du marché et les besoins en capitaux. Par conséquent, nous fournissons une analyse de sensibilité incorporant différentes structures potentielles et leurs implications pour notre scénario de base.

11.6.1 Partenariats sur le masitinib dans la SEP et/ou la MA (scénario Blue sky)

Pour ces deux indications majeures de l'univers des maladies neurodégénératives que sont la Sclérose en Plaques (SEP) et la Maladie d'Alzheimer (MA), AB Science se trouve à un point nodal du développement du masitinib, puisque la société a été autorisée par les agences réglementaires à réaliser une phase III de confirmation afin de renforcer les données issues des phases II (réduction de la progression vers le handicap pour la SEP, réduction des troubles cognitifs lié à la MA).

11.6.1.1 Sclérose en plaque.

La sclérose en plaque progressive (primaire et secondaire) représente une opportunité de marché majeure, car bon nombre d'acteurs du traitement de la sclérose en plaques ciblent majoritairement la SEP récurrente-rémittente (85%

de la population globale des personnes atteintes). Ainsi des besoins médicaux subsistent pour le traitement des formes progressives, notamment la forme progressive primaire (soit environ 15% des patients), contre laquelle seul l'Ocrevus™ de Roche est aujourd'hui enregistré. Les données de phase II du Masitinib montrent que malgré une non-significativité statistique (trop faible nombre de patients), le masitinib améliorerait de l'ordre de **37%** le risque de progression du handicap (en réduisant les valeurs du test EDSS) contre « seulement » 24% avec l'ocrelizumab et 21% pour le siponimod. De plus cette réduction de l'EDSS est confirmée à 3 mois. Cependant, il demeure une phase III de conformation à faire comme la demandé la FDA et l'EMA qui accordé le feu vert pour une telle étude. A l'issue de la phase III, si ces résultats se confirmaient, la masitinib aurait un bien meilleur profil d'efficacité que la molécule leader sur le marché actuellement. Nous pensons qu'AB Science peut finaliser un partenariat avec une société biopharmaceutique d'envergure sur la base de ses résultats de phase II et sur la capacité à initier rapidement une phase III de confirmation pré approuvé par les agences réglementaires. Plusieurs autres acteurs, avec leur inhibiteurs de tyrosine de Bruton, se sont positionnés sur le segment des formes progressives primaires et secondairement progressives comme Sanofi avec le *tolebrutinib*, Roche avec le *fenebrutinib*. Sur la base de l'accord entre TG Therapeutics et Neuraxpharm pour le commercialisation de l'ublituximab (Briumvi™)

Nos hypothèses pour un accord dans la SEP portant sur le masitinib :

- un paiement initial de 50 M€
- des paiements d'étape totaux de 350 M€ répartis entre la phase III de confirmation (un tiers du montant total) et de commercialisation (deux tiers du montant total).
- un taux de redevance progressif de 12 à 15 % sur les ventes.

11.6.1.2 Maladie d'Alzheimer

Dans la maladie d'Alzheimer, l'effet modifiant l'évolution de la pathologie (DMT) que nous voyons dans les résultats de phase IIb/III devrait se confirmer dans la phase III de confirmation. Cependant la taille de ce type d'essais subit une véritable inflation. Ainsi un récent article évoquait pour les essais de DMT portant sur des patients atteints de démence légère à modérée une moyenne de 776 participants (de 316 à 2046) et une durée moyenne de 162 semaines (de 73 à 309 semaines, y compris la période de recrutement et la période de traitement)⁶³. En outre le marché ciblé est particulièrement important puisque près de 6,8 millions d'américains seraient atteints de MA et tout autant d'européens. On estime que près de 21,4 % des patients présentent une MA légère et que 13,3% ont une MA modérée. Si par ailleurs on estime que ces patients « observeront » à 55% ce traitement spécifique modifiant l'évolution de leur pathologie, ce qui conduit à un peu plus de 1,7 millions de patients aux USA et 2,1 millions de patients en Europe (EU-26). Devant l'importance des marchés nous estimons que le partenaire d'AB Science visera environ 5% du marché au pic des ventes, soit ~2,8 milliards d'euros. A l'exemple de certains deals dans le domaine nous pensons à un accord structuré de manière relativement traditionnel avec un paiement initial, des paiements d'étapes de développement et commerciaux avec des redevances sur les ventes. A l'instar des accords passés dans le domaine par lesquels nous citerons (Eli Lilly et AC Immune, Sanofi et Denali, AbbVie et Voyager Therapeutics ou encore Takeda et Denali)

Nos hypothèses pourraient donc être pour un montant total estimé de 900 M€:

- un paiement initial entre 40 et 60 M€.
- des paiements d'étape répartis comme suit :
 - o initiation phase III de confirmation (80 M€)
 - o dépôt de NDA (80 M€)
 - o enregistrement et commercialisation (160 M€)
- un taux de redevance progressif de 18 à 20 % sur les ventes (jusqu'à 502 M€).

11.6.2 Autres scénarios

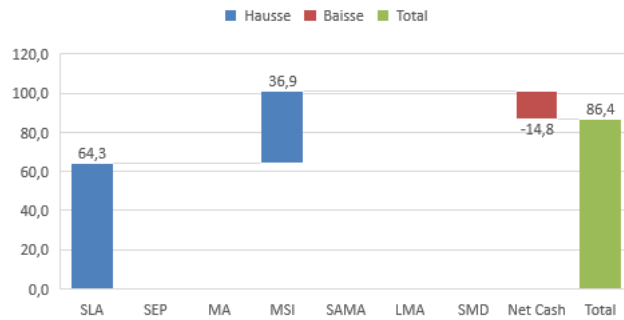
Plusieurs scénarii nous conduisent à l'analyse de sensibilité avec une valeur d'AB Science en fonction des succès de du masitinib dans la MSI et le SMA et en cas de AB8939 dans les LMA et les SMD. De plus ils sont aussi fonction de la capacité de la société à nouer des partenariats.

Scénario pessimiste (« Bear case »)

Dans notre scénario pessimiste, AB Science réussit sa phase III de confirmation dans la SLA, ainsi que dans l'indication MSI mais avec des probabilités de succès plus faibles, qui se traduit par une valeur de la somme des projets de **86,4M€**, soit une valeur par action de **1,98€**, en recul de 7 % sur la valeur actuelle de l'action.

⁶³ Cummings, J. et al. Alzheimer's disease drug development pipeline :2022. *Alzheimer's Dement.* 2022 ; 8(1) : e12295.

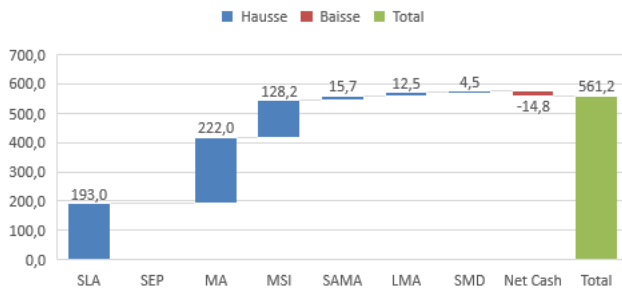
Somme des parties (Scenario pessimiste)



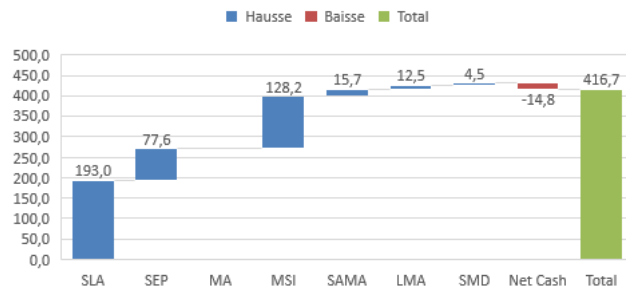
Scénario optimiste (Bull case)

Pour notre scénario optimiste, AB Science réussit sa phase III de confirmation dans la SLA, dans le MSI et la société est capable de signer un partenariat soit dans la SEP, soit dans la MA tout en poursuivant le développement de AB8939 qui se traduit par une valeur de la somme des projets se situant entre **416,7 M€** et **561,2 M€**, soit une valeur par action entre **8,2 €/action** et **11,05 €/action**.

Somme des parties (Scenario optimiste partenariat MA)



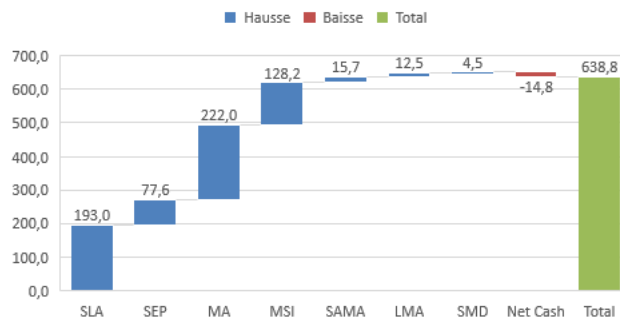
Somme des parties (Scenario optimiste partenariat SEP)



Scénario super optimiste (Blue Sky)

Pour notre scénario optimiste, AB Science réussit sa phase III de confirmation dans la SLA, dans le MSI et la société est capable de signe deux partenariats l'un dans la SEP et l'autre dans la MA tout en poursuivant le développement de AB8939 qui se traduit par une valeur de la somme des projets de **638,8 M€**, soit une valeur par action de **12,57€**, +489,3% sur les niveaux actuels.

Somme des parties (Scenario Blue Sky)



12 Annexes

12.1 Propriété intellectuelle

Concernant la propriété intellectuelle, l'exploitation du masitinib à visée thérapeutique est protégée par plusieurs familles de brevets garantissant l'exclusivité commerciale jusqu'à fin 2042. De plus dans au moins deux indications, le masitinib a obtenu le status de médicament orphelin (Périodes d'exclusivité de 7 ans aux USA et de 10 ans en Europe)

Indication	Durée	Médicament orphelin
Sclérose latérale Amyotrophique	2037	Oui
Sclérose en plaques	2041	Non
Maladie d'Alzheimer	2041	Non
Mastocytose Systémique Indolente	2036	Oui
Drépanocytose	2040	Possible
Cancer métastatique réfractaire de la prostate	2042	Non

Les droits de propriété intellectuelle du masitinib dans la SLA sont garanti jusqu'en 2037 par plusieurs brevets portant sur l'utilisation du masitinib dans l'indication, un status de médicament orphelins et des dépôts délivrés dans différents pays

Protection	Sujet	Durée	Status
Sclérose Latérale Amyotrophique (SLA)	Traitement de la SLA WIPO (PCT)	Jusqu'en 2037	Délivré
Pays	Europe, USA, Chine, Japon, Eurasie, Israël, Mexique, Singapour, Corée du Sud, Australie, Nouvelle Zélande, Afrique du Sud,	Jusqu'en 2037	Délivré
Status de médicament orphelin	FDA et EMA ont accordé au masitinib le statut de médicament orphelin.	Exclusivité de 7 ans (USA) Exclusivité de 10 ans (Europe)	Délivré

Les droits de propriété intellectuelle du masitinib dans la SEP sont garanti jusqu'en 2041 par plusieurs brevets portant sur deux second usages médicaux du masitinib dans une sous-population (SEP-PP et SEP-SPn).

Protection	Sujet	Durée	Status
Composition de matière	2-(3-aminoaryl) amino-4-aryl-thiazoles et leur utilisation comme inhibiteurs de c-kit	2023	Délivré
Procédé	Procédé de synthèse de composés 2-aminothiazoles comme inhibiteurs de kinases	2028	Délivré
Procédé	Composés d'aminothiazole comme inhibiteurs de kinase et leurs méthodes d'utilisation	2028	Délivré
Procédé	Forme polymorphe d'un dérivé de 2-amino (nitroaryl) thiazole	2028	Délivré
Deuxième usage médical	Traitement de la sclérose en plaques par le masitinib	2031	Délivré (USA)
Deuxième usage médical	Masitinib pour le traitement d'une sous-population de patients atteints de sclérose en plaques	2041	PCT Application

Dans le domaine de la MA, Les droits de propriété intellectuelle du masitinib sont garanti jusqu'en 2041 par notamment une demande PCT sur l'utilisation du masitinib dans des sous-populations.

Protection	Sujet	Durée	Status
Composition de matière	2-(3-aminoaryl) amino-4-aryl-thiazoles et leur utilisation comme inhibiteurs de c-kit	2023	Délivré
Procédé	Procédé de synthèse de composés 2-aminothiazoles comme inhibiteurs de kinases	2028	Délivré
Procédé	Composés d'aminothiazole comme inhibiteurs de kinase et leurs méthodes d'utilisation	2028	Délivré
Procédé	Forme polymorphe d'un dérivé de 2-amino (nitroaryl) thiazole	2028	Délivré
Utilisation pour l'AD	Masitinib pour le traitement de la maladie d'Alzheimer (sous- populations)	2041	Demande PCT

Les droits de propriété intellectuelle de l'AB8939 dans la LAM sont garantis jusqu'en 2036 par un brevet sur la "composition de la matière" et potentiellement jusqu'en 2044 dans la LAM avec anomalie chromosomique (MECOM) par un brevet sur le "deuxième usage médical".

Protection	Sujet	Durée	Status
Composition de la matière (CoM)	Brevet CoM déposé et délivré	Jusqu'en 2036	Délivré
Deuxième usage médical	Dépôt d'une demande de brevet provisoire pour une sous-population de LAM présentant une anomalie chromosomique	Jusqu'en 2044	Déposé
Status de médicament orphelin	La FDA a accordé à AB8939 le statut de médicament orphelin.	Exclusivité de 7 ans (USA)	Délivré

12.2 Gouvernance

12.2.1 Management & Comité Exécutif

- Alain Moussy, MBA. Co-fondateur et Directeur Général. A fondé AB Science. Ancien consultant stratégique chez Booz, Allen & Hamilton et ancien responsable du développement chez Carrefour. Président de l'AFIRMM, association des patients atteints de mastocytose. (Former strategic consultant at Booz, Allen & Hamilton, and former Head of Corporate Development at Carrefour. President of AFIRMM, association of mastocytosis patients)
- Laurent Guy, Directeur Financier, Auparavant en poste dans le secteur bancaire (Société Générale et Paribas) et dans le conseil en stratégie (Accenture). (Former positions in the banking industry (Société Générale and Paribas) and strategy consulting (Accenture))
- Christian Fassotte, MD. Directeur médical. Medical Doctor. Plus de 30 ans d'expérience, dont des postes de direction chez Sanofi et Roche pour les affaires médicales, réglementaires et la R&D. 30 years of experience, including executive position at Sanofi for Medical, Regulatory Affairs and R&D
- Olivier Hermine, MD, PhD; Professeur de médecine, Membre de l'Académie des Sciences et auteur de plus de 700 publications internationales.

13 Synthèse des comptes

Compte de résultats simplifié

31/12 (M€) cpts sociaux	2021	2022	2023E	2024E	2025E	2026E
Chiffre d'affaires	1,63	0,95	0,93	0,99	1,10	1,19
Achats	0,1	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
Coûts de marketing	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5
Coûts Administration	3,6	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0
Coûts de R&D	11,2	13,3	13,3	13,3	13,3	13,3
EBIT	-13,8	-15,9	-16,0	-15,9	-15,8	-15,7
Résultat financier	-0,6	2,3	3,3	4,3	5,3	6,3
Résultat avant impôt	-14,4	-13,6	-12,6	-11,6	-10,5	-9,4
Impôts	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
Résultat Net	-14,4	-13,6	-12,6	-11,6	-10,5	-9,4
	0,27	0,26	0,26	0,26	0,26	0,26
Resultat Net part du groupe	-14,2	-13,4	-12,4	-11,3	-10,2	-9,1
Nombre d'actions (en million)	46,94	51,07	51,07	51,07	51,07	55,07
BPA (EUR par action)	-0,30	-0,26	-0,24	-0,22	-0,20	-0,17

Bilan – principaux agrégats

31/12 (M€)	2021	2022	2023E	2024E	2025E	2026E
ACTIF						
Immobilisations incorporelles	1,42	1,63	1,71	1,01	1,01	1,01
Immobilisations corporelles	0,28	0,31	0,16	0,16	0,16	0,16
Immobilisations financières	1,38	1,03	0,76	0,16	0,16	0,16
Titres mis en Equivalence						
Actif immobilisé	3,08	2,97	2,63	1,34	1,34	1,34
Stocks Marchandise	0,14	0,46	0,44	0,44	0,44	0,44
Avances, acomptes versés/Commandes						
Créances clients	0,31	0,16	0,25	0,37	0,55	0,83
Autres créances	9,02	12,99	15,14	15,14	15,14	15,14
Impôts différés actif						
Charges constatées d'avance	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
Trésorerie	8,72	7,27	14,87	14,87	14,87	14,87
Actifs courants	18,19	20,87	30,69	30,82	31,00	31,28
TOTAL ACTIF	21,27	23,84	33,32	32,15	32,34	32,62
PASSIF						
Capital	0,47	0,47	0,47	0,47	0,47	0,47
Primes (émission, fusion, apport)	233,92	233,93	248,87	233,93	234,93	235,93
Réserves et résultat consolidé	-257,52	-269,99	-269,99	-280,35	-280,35	-280,35
Subventions d'investissements						
Provisions réglementées	-0,07	-0,08	-0,08	-0,08	-0,08	-0,08
Capitaux propres	-23,20	-35,67	-20,73	-46,03	-45,03	-44,03
Provisions	2,37	0,39	0,00	0,00	0,00	0,00
Emprunts Obligataires	0,00	7,05	7,05	7,05	7,05	7,05
Concours bancaires courants	6,69	11,55	11,55	11,55	11,55	11,55
Avances et acomptes reçus	11,46	11,58	11,58	11,58	11,58	11,58
Fournisseurs	11,37	12,25	12,25	13,25	14,25	15,25
Dettes fiscales et sociales	4,22	6,00	6,00	6,00	6,00	6,00
Autres dettes	5,51	5,51	5,51	5,51	5,51	5,51
Total dettes	39,24	53,94	53,94	54,94	55,94	57,94
TOTAL PASSIF	21,27	23,84	33,32	32,16	32,34	32,62

Tableau des flux de trésorerie – principaux agrégats

31/12 (m€)	2021	2022	2023E	2024E	2025E	2026E
Résultat Net	-13,7	-17,8	-19,6	-18,8	-18,0	-17,0
CAF	-19,1	-19,1	-17,9	-18,9	-17,6	-18,3
Investissements	0,0	0,0	0,0	-0,1	-0,1	-0,5
Variation du BFR	0,1	0,0	11,6	0,1	-0,3	-0,2
Flux de trésorerie d'exploitation net	-19,0	-19,2	-6,4	-18,8	-18,0	-19,0

Ratios financiers

31/12 (€m)	2021	2022	2023E	2024E	2025E	2026E
Bénéfice net par action	-0,32	-0,42	-0,38	-0,36	-0,37	-0,39
% évolution	0,1%	29,0%	-8,7%	-6,1%	4,0%	3,5%
Capitalisation boursière	108,8	108,8	108,8	108,8	108,8	108,8
Valeur d'entreprise	95,8	154,9	155,0	168,6	151,9	158,0
P/E	-6,6	-6,6	-5,1	-5,6	-6,0	-5,7
VE / CA	58,6	163,7	166,1	171,0	138,6	132,5
VE / EBE	-5,8	-8,2	-8,1	-9,4	-8,1	-8,1
VE / ROP	-5,7	-8,0	-8,1	-9,4	-8,1	-8,2
Cashflow / CA	NS	NS	NS	NS	NS	NS
EBIT / CA	NS	NS	NS	NS	NS	NS
RN / CA	NS	NS	NS	NS	NS	NS
Gearing	NS	NS	NS	NS	NS	NS

14 Avertissements importants

Définition des opinions et objectifs de cours de In Extenso Financement et Marché

Les opinions mentionnées par In Extenso Financement & Marché traduisent la performance absolue attendue, à un horizon compris entre 6 et 12 mois, pour chaque valeur considérée, et ce, en monnaie locale.

1. Achat fort	Le titre devrait réaliser une performance absolue supérieure à +25 %
2. Achat	Le titre devrait réaliser une performance absolue comprise entre +10 % et +25 %
3. Neutre	Le titre devrait évoluer entre +10 % et -10 %
4. Vente	Le titre devrait réaliser une contre-performance absolue comprise entre -10 % et -25 %
5. Vente fort	Le titre devrait réaliser une contre-performance absolue supérieure à -25 %

Le détail des méthodes appliquées par In Extenso Financement & Marché pour la détermination de ses objectifs de cours est disponible sur le site Internet www.genesta-finance.com.

Détection de conflits d'intérêts potentiels

Participation de l'analyste, de In Extenso et/ou de ses salariés au capital de l'émetteur	Participation de l'émetteur au capital de In Extenso	Autres intérêts financiers importants entre l'émetteur et In Extenso	Existence d'un contrat de teneur de marché ou d'apporteur de liquidité entre l'émetteur et In Extenso	Rémunération de In Extenso par l'émetteur au titre de l'établissement de la présente analyse financière	Rémunération de In Extenso par l'émetteur au titre d'autres prestations que l'établissement de la présente analyse financière	Communication de l'analyse financière à l'émetteur préalablement à sa diffusion
Non	Non	Non	Non	Oui	Non	Non

En qualité d'Analyste Financier Indépendant au sens du Règlement Général de l'AMF, In Extenso se réfère aux modalités administratives et organisationnelles définies par la profession, en particulier dans le respect des best practices et en matière de gestion des conflits d'intérêts. Des procédures spécifiques strictes définissent le fonctionnement interne des activités d'analyse financière au sein de In Extenso. Des informations supplémentaires peuvent être obtenues sur simple demande écrite adressée à la société In Extenso quant à ces règles de fonctionnement.

Historique des opinions et objectifs de cours relatifs à la valeur au cours des 12 derniers mois

Date	Opinion	Objectif de cours
6 mars 2024	Initiation de couverture	3,79 €

Répartition des opinions



Avertissement complémentaire

Les informations présentées dans les pages précédentes restent partielles. Elles ne peuvent être considérées comme ayant une valeur contractuelle.

Cette publication a été rédigée par In Extenso et est délivrée à titre informatif. Elle ne constitue en aucun cas un ordre d'achat ou de vente de la (les) valeur(s) mobilière(s) qui y est (sont) mentionnée(s). Elle est destinée aux investisseurs professionnels et ne constitue en aucun cas une décision d'investissement. De ce fait, ni In Extenso Financement & Marché, ni ses dirigeants, ni ses employés ne peuvent être tenus responsables d'une quelconque décision d'investissement.

Les informations, estimations et commentaires exprimés dans cette étude proviennent de sources jugées dignes de foi. Toutefois, In Extenso Financement & Marché n'en garantit ni l'exactitude, ni l'exhaustivité, ni la fiabilité. Ainsi, sa responsabilité, ni celle de ses dirigeants, ni de ses employés, ne pourrait être engagée d'aucune manière à ce titre. Les opinions, appréciations, estimations et prévisions contenues dans cette publication reflètent le jugement de In Extenso Financement & Marché à la date mentionnée en première page du document, et peuvent ultérieurement faire l'objet de modifications ou d'abandons sans préavis, ni notification.

Cette publication ne peut être diffusée auprès de personnes soumises à certaines restrictions. Ainsi, en particulier, au Royaume-Uni, seules les personnes considérées comme 'personnes autorisées ou exemptées' selon le 'Financial Services Act 1986' du Royaume-Uni, ou tout règlement passé en vertu de celui-ci ou les personnes telles que décrites dans la section 11 (3) du 'Financial Services Act 1986 (Investment Advertisement) (Exemption) order 1997' peuvent avoir accès à la publication ci-présente. Celle-ci ne saurait être distribuée ou communiquée, directement ou indirectement, à tout autre type de personne. Toute personne qui viendrait à être en possession de cette publication doit s'informer et respecter de telles restrictions. De même, cette publication ne peut être diffusée aux Etats-Unis ni à ses ressortissants. La (les) valeur(s) mobilière(s) faisant l'objet de cette publication n'a (n'ont) pas été enregistrée(s) auprès de la Securities and Exchange Commission et envoyer cette étude à un résident des États-Unis est interdit.

Il est possible que In Extenso Financement & Marché ait conclu avec l'émetteur sur lequel porte l'analyse financière un contrat en vue de rédiger et diffuser une (ou plusieurs) publication(s), laquelle (lesquelles) a (ont) été relue(s) par celui-ci. Toutefois, le cas échéant, cette publication pourra être réalisée par In Extenso Financement & Marché de façon indépendante, conformément à la déontologie et aux règles de la profession.

Cette publication reste la propriété de In Extenso Financement & Marché et ne peut être reproduite ou diffusée sans autorisation préalable de In Extenso Financement & Marché.