

Date de première diffusion / Publication date : 15 janvier 2025 /
January 15th, 2025

AB Science

AB8939 : nouvelle molécule phare d'AB Science

En décembre 2024, AB Science a fait un point sur le programme AB8939, un nouveau déstabilisant des microtubules au mécanisme dual. Ce programme adresse la leucémie aiguë myéloïde (LAM). **Achat fort avec un OC revu de 3,43€.**

AB8939: AB Science's new flagship molecule

In December 2024, AB science provided an update on the AB8939 program, a novel microtubule destabilizer with a dual mechanism. This program targets acute myeloid leukemia (AML). **Strong Buy with a revised TP of €3.43.**

Recommendation**1. Strong Buy**

Closing Price on 13 January 2025

€1.69

Target price

€ 3.43 (+110.1%)

Les récents développements de ce programme focalisé sur l'oncologie représentent un actif supplémentaire au pipeline de produits de la société. AB8939 est donc un apport additionnel à la stratégie de création de valeur d'AB Science.

AB8939, molécule de nouvelle génération déstabilisant les microtubules et échappant à la résistance, attaque les cellules cancéreuses de la leucémie myéloïde aiguë (LMA) en inhibant, une cible d'intérêt, l'aldéhyde déshydrogénase 1/2. Les résultats pharmacologiques non cliniques ont montré une action sur les cellules cancéreuses de LMA ainsi que sur les cellules souches. En outre les données préliminaires cliniques de l'étude de phase I de tolérance sont elles aussi positives (MTD à 3 jours avec une bonne tolérance).

Opinion Achat Fort sur le titre avec notre OC revu à 3,43 € par action, après prise en compte de l'augmentation de capital (soit +110% par rapport au cours du 13/1/25, une progression supérieure à notre initiation grâce notamment aux résultats positifs de l'AB8939, la situation concurrentielle que nous considérons positive pour le masitinib aussi bien dans la SLA que la sclérose en plaque secondairement progressive.

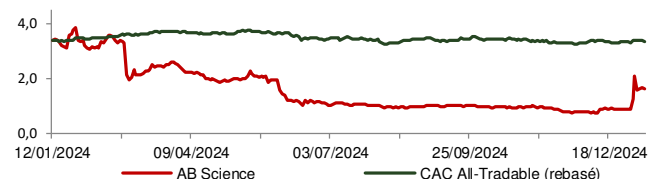
The recent developments of this oncology-focused program represent an additional asset to the company's product pipeline. AB8939 is therefore an additional contribution to AB Science's value creation strategy.

AB8939, a new-generation molecule that destabilizes microtubules and escapes resistance, attacks acute myeloid leukemia (AML) cancer cells by inhibiting aldehyde dehydrogenase 1/2, a target of interest. Non-clinical pharmacological results showed action on AML cancer cells as well as on stem cells. In addition, preliminary clinical data from the Phase I tolerance study are also positive (3-day MTD with good tolerance).

Strong Buy opinion on the stock, with our TP revised to €3.43 per share, after taking into account the capital increase (i.e. +110% compared with the share price on 13/1/25, an increase greater than our initiation, thanks in particular to the positive results of AB8939, and the competitive situation which we consider positive for masitinib in both ALS and MS (nSPMS).

Performances

Absolute perf.	1 month	6 months	12 months
	74.7%	53.7%	-52.2%

**Current shareholding structure**

Other Investors : 63,6% ; AMY SAS : 23,1% ; Alain Moussy : 13,3%

Key figures

	2022	2023E	2024E	2025E	2026E
Sales (€m)	0.95	0.97	1.1	1.22	1.33
Change (%)	21,1%	121,1%	221,1%	NS	NS
EBITDA (€m)*	-25.39	-23.57	-21.72	-21.86	-22.16
EBIT (€m)*	-25.76	-23.65	-21.81	-21.77	-22.07
Ebit margin (%)	NS	NS	NS	NS	NS
Net profit gp sh. (€m)	-26.09	-23.92	-22.1	-22.08	-22.42
Net margin (%)	NS	NS	NS	NS	NS
EPS	-0.29	-0.56	-0.41	-0.38	-0.38

Refer to important warnings at the end of the document. For additional information on In Extenso Finance and its internal procedures, please consult the website www.inextenso-finance.com.

Market data

Reuters / Bloomberg ticker	AB-FR.PA / AB:FP
Market capitalisation (€m)	97.7
Enterprise value (€m)	86.4
Free Float (€m)	28.53 (30.2 %)
Number of shares	57 830 292
Daily volume	€ 135 515
Capital turnover rate (1 year)	20.82%
High (52 weeks)	€ 3.85
Low (52 weeks)	€ 0.77

AgendaQ2 2025: 2024 Full year Revenue & results
Q3 2025: 2024 Half-Year Revenue & results**Ratios**

	2022	2023E	2024E	2025E	2026E
EV / Sales	75.5	83.8	79	54.9	57.1
EV / EBITDA*	-2.8	-3.4	-4	-3.1	-3.4
EV / EBIT*	-2.8	-3.4	-4	-3.1	-3.4
P / E	-5.7	-2.9	-3.9	-4.3	-4.3
Gearing (%)	64,4%	0,7	0,1	0,2	0,1
Net debt / EBITDA*	-0.9	-0.6	-0.4	-1.3	-0.8
ROCE (%)	46.6%	87.0%	32.2%	16.4%	15.4%

AB8939 : De premières données encourageantes...

... de tolérance et de DMT...

Les premières données issues de l'étude de phase I évaluant la tolérance d'AB8939 sont très encourageantes. En effet, cet essai, qui s'attachait à déterminer la dose maximum tolérée (DMT) selon trois cycles distincts en monothérapie avec des cycles de trois jours et de quatorze jours et en combinaison montrent une bonne tolérance de la molécule lors du cycle de trois jours. La DMT en cycle de quatorze jours (étape 2) en cours de finalisation comme on peut le voir sur le figure ci-dessous.



De plus l'étape 3, détermination de la DMT en combinaison avec deux molécules de référence dans cette indication de LMA à savoir l'azacitidine (agent hypométhylant de l'ADN enregistré en 2020 aux USA) ou le venetoclax (initialement approuvé par la FDA dans la leucémie lymphoblastique chronique en 2019) ou encore avec l'association azacitidine-venetoclax (enregistrée auprès de la FDA en 2018).

... et de premières données d'efficacité...

Au décours de cette étude de phase I plusieurs cas ont été rapporté, notamment celui d'un patient de 81 ans avec une LAM nouvellement déclaré une multirésistance (à l'azacitidine, au venetoclax et à l'ara-cytarabine), soit les trois médicaments de références pour la LMA. Ce patient (81 ans) après un cycle de 28 jours avec des injection de 0,9 mg/m² durant 3 jours consécutifs, a vu la concentration des blastes se réduire aussi bien dans la moelle osseuse (divisé par 2) qu'au niveau de la circulation sanguine. Par ailleurs, une stabilisation de neutrophiles et une augmentation de la population plaquettaire ont été aussi observé, tandis que ce patient voyait sa maladie se stabiliser à partir du 108^{ème} jour (mort survenue au 418^{ème} jour). De même, chez un patient plus jeune (38 ans) dosé dans l'étape 2 (cycle de 14 jours), lui aussi non MECOM, AB8939 (21mg/m²) a induit un réduction importante du nombre de blastes aussi bien dans la moelle osseuse que dans le sang. Ces observations ont été faites à 28 jours.

...corroborées par les observations pharmacologiques...

Ces données confirment les expériences sur des cellules *ex vivo*, qui ont montré qu'AB8939 était actif sur les cellules de patients LMA primo-traités ou réfractaires à la chimiothérapie ou encore en récidive. Ainsi, 69% des blastes isolés d'une cohorte de 99 patients ayant une LMA étaient sensibles à AB8939 et 66% des échantillons de tumeurs résistantes à la cytarabine (Ara-C) sont sensibles à AB8939.

Et lorsque que l'on utilise des modèles animaux : souris PDX porteuses de greffe de cellules de LMA résistantes à la cytarabine faible dose (Ara-C), on constate qu'AB8939 réduit fortement le nombre de blastes (cellules immatures/indifférenciées) dans les deux compartiments (sang et moelle osseuse) des souris au 41^{ème} jour.

AB8939: Encouraging initial data...

...on safety and MTD...

Initial data from the Phase I safety study on AB8939 are very encouraging. Indeed, this trial, which set out to determine the maximum tolerated dose (MTD) according to three distinct cycles in monotherapy with 3-day and 14-day cycles and in combination, showed good tolerance of the compound in the 3-day cycle. DMT in a fourteen-day cycle (step 2) is currently being finalized, as shown in the figure below.

In addition, step 3 will determine DMT in combination with two reference molecules in this AML indication, namely *azacitidine* (a DNA hypomethylating agent registered in the USA in 2020) or *venetoclax* (initially approved by the FDA in chronic lymphoblastic leukemia in 2019), or with the *azacitidine-venetoclax* combination (registered with the FDA in 2018).

... and initial efficacy data...

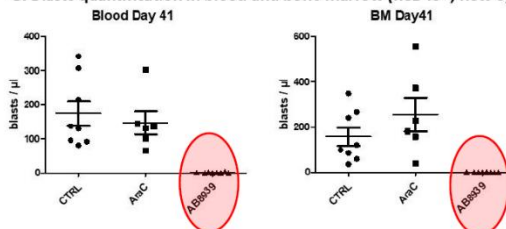
In the course of this Phase I study, several cases were reported, including that of an 81-year-old patient with newly multidrug-resistant AML (to azacitidine, venetoclax and ara-cytarabine), the three reference drugs for AML. This patient (aged 81), after a 28-day cycle with injections of 0.9 mg/m² for 3 consecutive days, saw a reduction in the concentration of blasts both in the bone marrow (divided by 2) and in the bloodstream. A stabilization of neutrophils and an increase in the platelet population were also observed, while this patient saw his disease stabilize from day 108 (death occurred on day 418). Similarly, in a younger patient (38 years) dosed in stage 2 (14-day cycle), also a non-MECOM, AB8939 (21mg/m²) induced a significant reduction in the number of blasts in both bone marrow and blood. These observations were made at 28 days.

...corroborated by pharmacological observations...

These data confirm experiments on *ex vivo* cells, which showed that AB8939 was active on cells from AML patients either primo treated or refractory to chemotherapy, or in relapse. Thus, 69% of blasts isolated from a cohort of 99 AML patients were sensitive to AB8939, and 66% of samples from cytarabine-resistant tumors (Ara-C) were sensitive to AB8939.

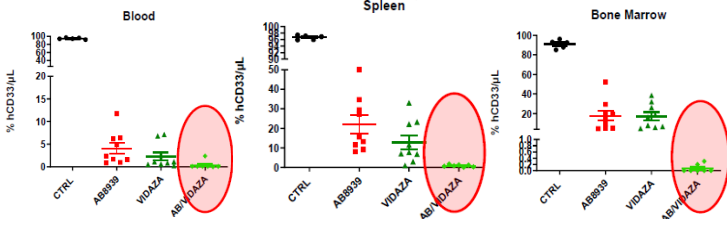
And when used in animal models: PDX mice transplanted with low-dose cytarabine (Ara-C)-resistant AML cells, AB8939 significantly reduced the number of blasts (immature/undifferentiated cells) in both compartments (blood and bone marrow) of the mice at day 41.

C. Blasts quantification in blood and bone marrow (hCD45+, flow cytometry)



En outre, AB8939 semble avoir un effet additif (synergique) avec les deux molécules de référence du traitement de la LMA à savoir l'*azacitidine* et le *venetoclax*. En effet sur les figures suivantes les combinaisons AB8939/*azacitidine* et AB8939/*venetoclax* réduisent de manière importante et supérieure à celles de molécules utilisées seules, la proportion de marqueurs CD33 indicatifs de la présence de cellules de type myéloïde donc à priori de blastes leucémiques dans les différents compartiments de localisation traditionnelle de ces cellules (sang, rate et moelle osseuse).

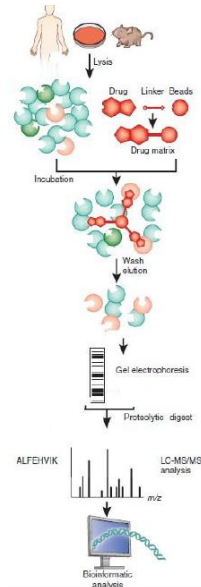
Effet de la combinaison AB8939-vidaza



Par ailleurs, dans les deux de combinaisons, on ne constate pas d'hémotoxicité.

...dont l'action d'AB8939 sur les ALDH...

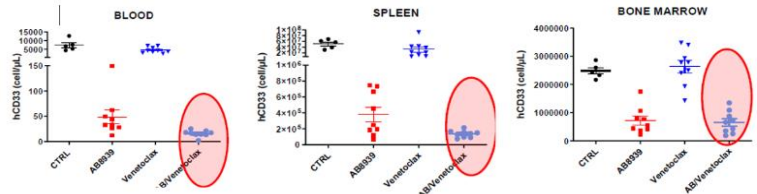
Si la première des propriétés d'AB8939 est d'être un déstabilisateur synthétique des microtubules, la molécule possède apparemment d'autres avantages. Ainsi, AB8939 agirait aussi sur l'ALDH ou aldéhyde déshydrogénase. Ces enzymes polymorphes détoxifiantes, responsables de l'oxydation des aldéhydes sont, aujourd'hui, des cibles d'intérêt en oncologie. En effet, des publications de plus en plus nombreuses soulignent le rôle des ALDH 1 et 2 dans les mécanismes de résistance thérapeutique aux anticancéreux. Cette implication dans l'échappement thérapeutique a fait de la surexpression des ALDH un marqueur de mauvais pronostic. En utilisant des techniques de protéomique inverse couplée à une analyse bio-informatique, AB Science a montré qu'AB8939 était un inhibiteur de ALDH1/2 (figure ci-dessous à gauche).



AB8939 inhibe donc (figure ci-dessus à droite) ALDH1A1 et ALDH2 de manière très forte avec des concentration très faible de l'ordre du 1/10^{ème} de micromolaire. Mais corolaire de cette inhibition, AB8939 agit ainsi sur les cellules souches cancéreuses. En effet, les ALDH, qui sont l'un des marqueurs des cellules souches leucémiques. L'ALDH1 et plus particulièrement, l'isoforme 1A3 est souvent surexprimé dans le cancer et favorise la croissance tumorale, les métastases et la chimiorésistance en modifiant l'expression des gènes, les voies de signalisation cellulaire et le glycométabolisme. AB Science a montré qu'AB8939 réduisait de manière drastique la présence des cellules leucémiques au niveau de la moelle osseuse chez des souris modèles PDX greffées avec des échantillons de patients atteints de LMA.

Furthermore, AB8939 appears to have an additive (synergistic) effect with the two reference molecules for AML treatment, *azacitidine* and *venetoclax*. As shown in the following figures, the *AB8939/azacitidine* and *AB8939/venetoclax* combinations significantly reduce the proportion of CD33 markers indicative of the presence of myeloid-type cells, and therefore a priori of leukemic blasts, in the various compartments where these cells are traditionally found (blood, spleen and bone marrow).

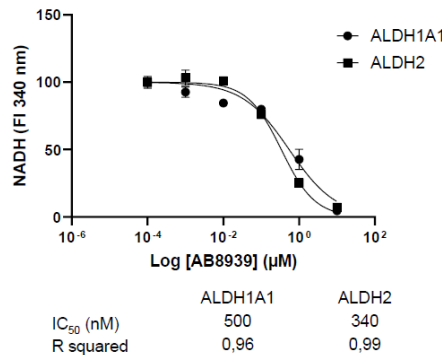
Effet de la combinaison AB8939-venetoclax



Furthermore, in both combinations, no hemotoxicity was observed.

...including AB8939's action on ALDH...

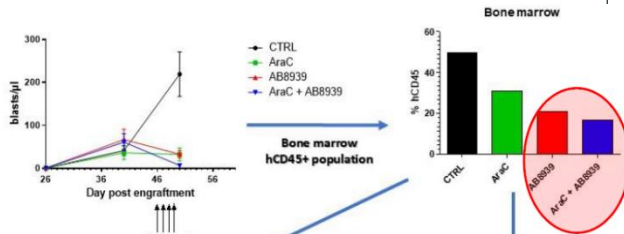
While the primary property of AB8939 is that it is a synthetic microtubule destabilizer, the molecule apparently has other advantages. AB8939 also acts on ALDH or aldehyde dehydrogenase. These detoxifying polymorphic enzymes, responsible for aldehyde oxidation, are currently targets of interest in oncology. Indeed, a growing number of publications highlight the role of ALDH 1 and 2 in the mechanisms of therapeutic resistance to anticancer drugs. This involvement in therapeutic escape has made ALDH overexpression a marker of poor prognosis. Using reverse proteomics techniques coupled with bioinformatics analysis, AB Science has shown that AB8939 is an inhibitor of ALDH1/2 (figure below left).



AB8939 therefore (figure above right) inhibits ALDH1A1 and ALDH2 very strongly, at very low concentrations of the order of 1/10th of a micromolar. But as a corollary to this inhibition, AB8939 also acts on cancer stem cells. ALDH is one of the markers of leukemic stem cells. ALDH1, and more specifically the 1A3 isoform, is often over-expressed in cancer, promoting tumor growth, metastasis and chemoresistance by modifying gene expression, cell signaling pathways and glycometabolism. AB Science showed that AB8939 drastically reduced the presence of leukemic cells in the bone marrow of PDX mouse models transplanted with AML patient samples.

De plus, cette réduction était augmentée de manière significative lors d'une combinaison Ara-C/AB8939. En mesurant le pourcentage de marqueurs humains CD45 caractéristiques de leucocytes, avec la *cytarabine* (Ara-C), l'AB8939 et la combinaison *cytarabine*/AB8939, cette proportion passerait de près 48% de CD45 avec le contrôle à 14% avec l'association. Ces cellules CD45 sont des cellules actives en termes de division cellulaire.

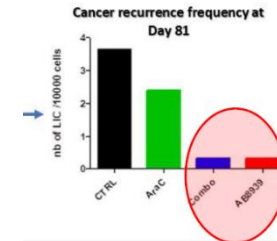
Effet d'AB8939 sur les cellules leucémiques



Par ailleurs, AB Science a montré qu'AB8939 avait un effet sur la fréquence de récurrence des souris PDX lorsqu'elles sont greffées à nouveau et que l'on mesure le nombre de cellules inductrices de leucémie (CIL). Ces CIL, qui sont en majorité des cellules souches cancéreuse de leucémie, ne se divisent pas. Ainsi donc, AB Science aurait montré le mécanisme dual d'AB8939 à la fois sur les cellules leucémiques actives et sur les cellules souches cancéreuses au repos (quiescentes). En effet, pour les cellules en capacité de se diviser et donc de mobiliser leur cytosquelette, la tubuline et les microtubules, AB8939 inhibe la dynamique microtubulaire. En revanche pour les cellules quiescentes (cellules souches) c'est l'inhibition des ALDH qui est mise en œuvre comme le montre la très faible fréquence de récurrence (figure ci-dessus à droite).

Moreover, this reduction was significantly increased when Ara-C/AB8939 was combined. Measuring the percentage of human CD45 markers characteristic of leukocytes, with *cytarabine* (Ara-C), AB8939 and the *cytarabine*/AB8939 combination, this proportion fell from almost 48% CD45 with the control to 14% with the combination. These CD45 cells are active in terms of cell division.

Effet d'AB8939 sur la fréquence de la récurrence au 81^{ème} jour



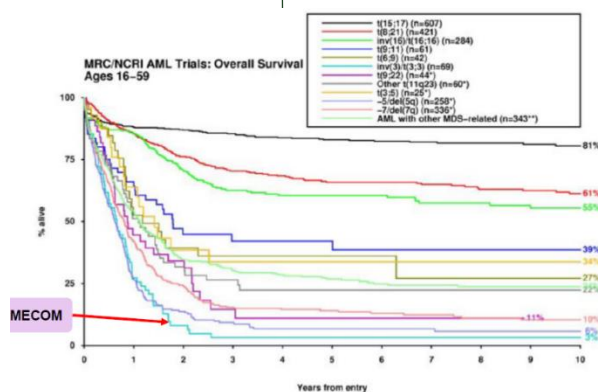
AB Science has also shown that AB8939 has an effect on the recurrence rate of PDX mice when they are transplanted again, and the number of leukemia-inducing cells (LICs) is measured. These LICs, most of which are leukemia cancer stem cells, do not divide. AB Science has thus demonstrated the dual mechanism of action of AB8939 on both active leukemia cells and quiescent cancer stem cells. In cells able to divide and thus mobilize their cytoskeleton, tubulin, and microtubules, AB8939 inhibits microtubule dynamics. In quiescent cells (stem cells), on the other hand, ALDH is inhibited, as demonstrated by the very low frequency of recurrence (figure above right).

...mais AB8939 cible une sous-population de LMA...

Des données scientifiques (Paubelle et al, 2019) ont montré l'efficacité de l'ATRA (All Trans Retinoic Acid) ou Acide Rétinoïque dans la leucémie myéloïde aigüe avec une surexpression cellulaire de EVI1. Cette protéine EVI1 est associée à une localisation précise sur le chromosome 3, qui lorsqu'il est muté ou réarrangé entraîne un phénotype (MECOM) particulièrement défavorable à l'évolution de certaines formes de LMA ou de syndrome myélodysplasique (SMD). Cette surexpression de EVI1 associée à MECOM est de très mauvais pronostic comme on peut le voir sur la figure ci-dessous reprenant l'impact d'une série de mutations cytogénétiques sur la survie de patients présentant une LMA. Et les patients avec un phénotype MECOM présentent les plus mauvaises chances de survie.

...but AB8939 targets a sub-population of AML...

Scientific data (Paubelle et al, 2019) have shown the efficacy of ATRA (All Trans Retinoic Acid) or Retinoic Acid in acute myeloid leukemia with cellular overexpression of EVI1. This EVI1 protein is associated with a precise localization on chromosome 3, which when mutated or rearranged results in a phenotype (MECOM) particularly unfavorable to the evolution of certain forms of AML or myelodysplastic syndrome (MDS). EVI1 overexpression associated with MECOM has a very poor prognosis, as can be seen in the figure below showing the impact of a series of cytogenetic mutations on the survival of AML patients. And patients with a MECOM phenotype have the worst chances of survival.



Les patients EVI1 (MECOM) sont sensibles à l'acide rétinoïque, comme les ALDH. Et comme avec EVI1, la surexpression des ALDH est une indication de mauvais pronostic non seulement pour les cancers hématologiques, mais aussi pour un certain nombre de tumeurs solides (prostate, glioblastome, neuroblastome, pancréas, vessie, sein...). Ainsi Perner et Lengerke à l'université de Bâle ont-ils cherché à établir un lien entre EVI1 (MECOM) et les cellules souches dans le cancer du pancréas évoquant une possible implication de ALDH. Les premières données d'efficacité de la phase I chez les patients MECOM montrent des réductions drastiques de la présence des blastes aussi bien au niveau du sang que de la moelle osseuse. Cette réduction est rapportée chez deux patients, l'un avec une LMA secondaire, résistante à l'azacitidine et l'autre chez un patient de 63 ans lui aussi Vidaza®-résistant, mais avec une évolution myélodysplasique de la LMA.

EVI1 (MECOM) patients are sensitive to retinoic acid, like ALDH. And as with EVI1, ALDH overexpression is an indication of poor prognosis not only for hematological cancers, but also for a number of solid tumors (prostate, glioblastoma, neuroblastoma, pancreas, bladder, breast...). Thus, Perner and Lengerke at the University of Basel sought to establish a link between EVI1 (MECOM) and stem cells in pancreatic cancer, suggesting a possible involvement of ALDH. Initial Phase I efficacy data in MECOM patients show drastic reductions in the presence of blasts in both blood and bone marrow. This reduction was reported in two patients, one with secondary AML, resistant to azacitidine, and the other in a 63-year-old patient also Vidaza®-resistant, but with myelodysplastic progression of AML.

Chez ces deux patients, on constate aussi une évolution positive des formules neutrophiliques et plaquettaires, indication d'une reprise de la fonction de maturation des cellules immatures de la lignée myéloïde. Les premières étapes de l'essai de tolérance de phase I montrent aussi que deux des quatre patients au génotype MECOM ont montré une réponse après un cycle de 3 jours ou de 14 jours à des concentrations inférieures (0,9mg, 1,8 mg et 16 mg/m²) à la DMT.

Des résultats encourageants, mais précoces...

Bien que précoces ces résultats précliniques et cliniques obtenus par les équipes d'AB Science confirment le potentiel de cette nouvelle molécule au mécanisme dual et innovant. En effet, le premier corpus de données précliniques ex vivo et sur des modèles souris PDX allaient dans le sens d'un contrôle de la dynamique de la tubuline et des microtubules avec un ensemble d'avantages comme :

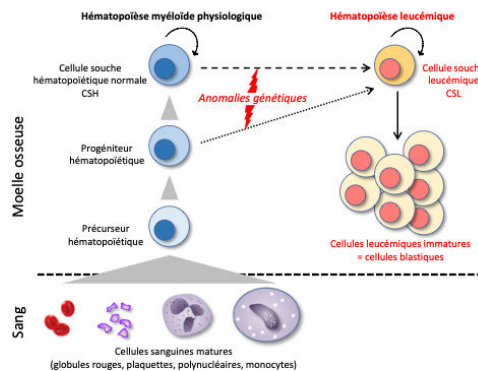
- La non-liaison à la PgP ou l'insensibilité à la myéloperoxydase
- Une conception permettant une résistance aux résistances thérapeutiques
- Un mécanisme d'action permettant d'éliminer les blastes leucémiques des différents compartiments (sang, rate moelle osseuse) : cellules se divisant
- Une activité dans les LMA résistantes aussi standards de traitement
- Une action sur les ALDH présent à la surface des cellules souche : cellules ne se divisant pas.

Ces données préliminaires ont été obtenus ex vivo sur des lignées cellulaires, dans des modèles animaux porteurs de cellules de LMA humaine et ensuite dans une première étude de phase I de tolérance et d'efficacité.

...dans une pathologie complexe...

La leucémie myéloïde aigüe (LMA) est la plus fréquente des leucémies aigües. Appartenant au groupe des hémopathies malignes, des pathologies cancéreuses qui touchent majoritairement la moelle osseuse ou les ganglions lymphatiques. Le tableau clinique d'insuffisance médullaire est souvent défini par l'arrêt de la différenciation des cellules de la moelle osseuse et une prolifération incontrôlée de ces cellules immatures ou blastes. Longtemps caractérisée et classifiée par l'aspect morphologique et le degré de différenciation des cellules hématologiques ou des progéniteurs hématopoïétiques (classification de Bennett, 1976), les hémopathies malignes sont identifiées, aujourd'hui, sur la présence d'anomalies génétiques/moléculaires. Les avancées de la biologie moléculaire auront permis, dès 2008, à l'OMS de classer les LMA en fonction de leurs anomalies génétiques récurrentes. Cette nouvelle classification a aussi eu pour effet de réduire de 30% à 20%, le proportion de blastes médullaires pour diagnostiquer une LMA. Ces différentes modifications dans la classification ont eu pour effet de modifier en profondeur les propositions thérapeutiques (cf. : organigrammes de traitement figure ci-dessous).

Architecture clonale des leucémies aiguës myéloïdes



Bien que les protocoles de traitement soient clairement établis comme on peut le voir sur les organigrammes, la LMA doit faire face à un véritable paradoxe thérapeutique. En effet, si les traitements initiaux standards induisent des taux de rémission satisfaisants, en revanche les taux de récurrence, dues souvent à une maladie résiduelle minimale tumorale (MRM) sont bien trop importants.

Both patients also showed positive changes in neutrophil and platelet counts, indicating a resumption of the maturation function of immature myeloid lineage cells. The early stages of the Phase I safety trial also showed that two of the four patients with the MECOM genotype showed a response after a 3-day or 14-day cycle at lower concentrations (0.9mg, 1.8 mg and 16 mg/m²) than MTD.

Encouraging, but early results.

Although early, these preclinical and clinical results obtained by AB Science's teams confirm the potential of this new molecule with its innovative dual mechanism. Indeed, the first corpus of preclinical data ex vivo and on PDX mouse models pointed in the direction of a control of tubulin and microtubule dynamics, with a set of advantages such as :

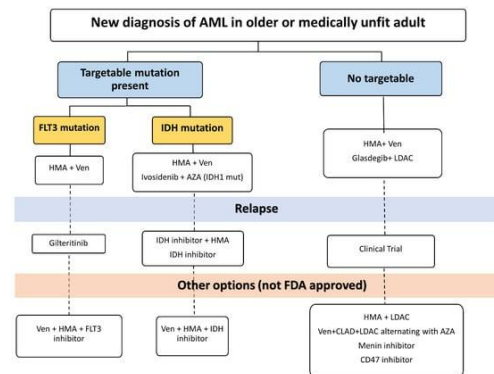
- Non-binding to PgP or insensitivity to myeloperoxidase.
- Design to resist therapeutic resistance.
- A mechanism of action enabling the elimination of leukemic blasts from different compartments (blood, spleen, bone marrow): dividing cells.
- Activity in AML that is also resistant to standard treatments.
- Activity in AML that is also resistant to standard treatments.
- Action on ALDH present on the surface of stem cells: non-dividing cells

These preliminary data were obtained ex vivo on cell lines, in animal models carrying human AML cells and then in an initial Phase I safety and efficacy study.

...in a complex pathology...

Acute myeloid leukemia (AML) is the most common form of acute leukemia. It belongs to the group of hematological malignancies, cancerous pathologies that mainly affect the bone marrow or lymph nodes. The clinical picture of bone marrow failure is often defined by the arrest of bone marrow cell differentiation and uncontrolled proliferation of these immature cells or blasts. Long characterized and classified by the morphological appearance and degree of differentiation of hematological cells or hematopoietic progenitors (Bennett classification, 1976), hematological malignancies are now identified on the basis of genetic/molecular abnormalities. In 2008, advances in molecular biology enabled the WHO to classify AML according to recurrent genetic abnormalities. This new classification also reduced the proportion of bone marrow blasts required to diagnose AML from 30% to 20%. These various changes in classification have had the effect of profoundly modifying treatment proposals (see treatment flowcharts below).

Organigramme de traitement des LMA pour des personnes âgées ou ne supportant les protocoles standards



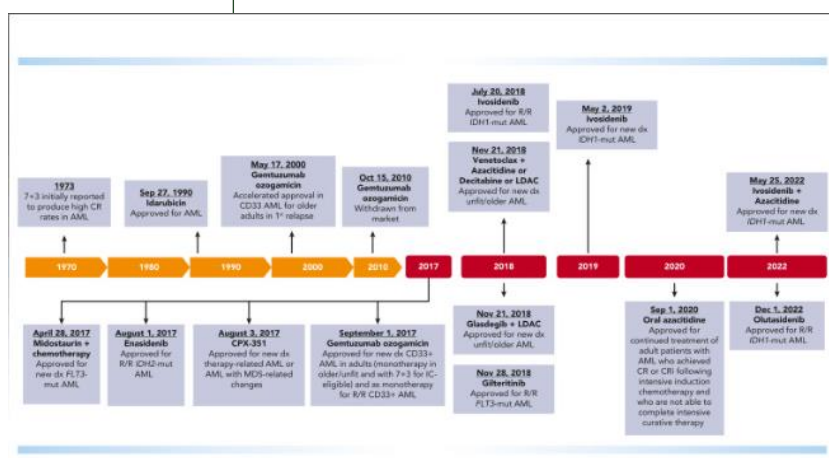
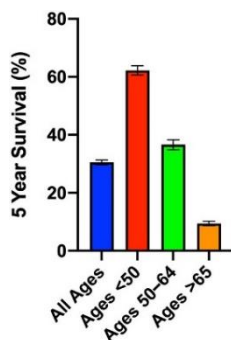
Although treatment protocols are clearly established, as can be seen from the flowcharts, AML faces a real therapeutic paradox. While standard initial treatments induce satisfactory remission rates, recurrence rates, often due to Minimal Residual Disease (MRD), are far too high.

Une MRM dont l'étiologie n'est pas totalement définie, pour laquelle on postule plusieurs hypothèses :

- l'existence d'un clone leucémique échappant au système immunitaire,
- la sélection de clones tumoraux résistants aux standards de traitement
- l'existence d'un microenvironnement tumoral permettant le développement de nouvelles cellules tumorales
- la persistance de cellules souches leucémiques.

...au fardeau sociétal important...

Si la LMA est la leucémie aigüe la plus fréquente chez l'adulte, l'âge médian de survenue est de 68 ans lors du diagnostic. En outre, l'incidence s'accroît avec l'âge, passant de 1,3 cas/100 000 personnes (<65 ans) à 12,2 cas/100 000 personnes au-delà de 65 ans, avec un légère prépondérance pour les hommes. Bien que des progrès conséquents ont été réalisés dans la prise en charge de la LMA chez les patients jeunes (<50 ans et en bon état général), le pronostic pour les personnes de 50 ans et plus, soit la plupart des nouveaux cas, reste médiocre. Comme on peut le voir sur la figure ci-dessous, la survie est grandement fonction de l'âge et le taux de survie s'érode fortement au-delà de 65 ans.



Aussi des données de la littérature indiquent que jusqu'à 70 % des patients âgés de 65 ans ou plus mourront de leur maladie dans l'année qui suit le diagnostic (Dores et al. Blood, 2012). Si les avancées thérapeutiques et les nouvelles molécules ont induit une constante amélioration de la survie depuis les années 1970 chez les patients jeunes et les moins jeunes. Toutefois on constate que l'incidence de la LMA devrait augmenter au cours des dix prochaines années, d'après les données de l'industrie : « L'incidence diagnostiquée ajustée des cas de LAM pourrait passer de 103 000 cas en 2018 à 114 811 en 2028, avec un taux de croissance potentiel de 1,09 % au cours de la période de prévision » (IQVIA & Clarivate 2018). Une augmentation à mettre au crédit du vieillissement de la population et du fait que de plus en plus de personnes sont traitées avec succès pour d'autres cancers, un sous-ensemble de survivants développant des néoplasmes myéloïdes liés à la thérapie. Cependant, un certain nombre de besoins médicaux non satisfaits demeurent, comme le taux de récurrence important, les mécanismes de résistance, l'absence d'alternative thérapeutiques pour certaines altérations génétiques comme MECOM, la persistance des cellules souches leucémiques...

Notre objectif de cours s'établit à 3,43 € après la prise en compte de l'augmentation de capital (soit +110% par rapport au cours du 13/1/25, une progression supérieure à notre initiation) pour plusieurs raisons :

- Tout d'abord parce que les données récentes à propos d'AB8939, bien que précoces sont particulièrement encourageantes dans cette indication où les besoins médicaux sont nombreux mais aussi dans des indications connexes comme les SMD ;
- Ensuite, dès l'initiation de couverture, nous pensions qu'une approbation conditionnelle du masitinib dans le SLA aurait été une situation « Blue sky » et nous ne l'avions pas intégré dans nos hypothèses. Cependant, le masitinib devrait être en mesure de confirmer son efficacité à l'issue de la phase III.
- En outre, les récents résultats positifs des BTK sur la microglie dans la sclérose en plaque renforcent le statut du masitinib comme solution thérapeutique alternative dans la nSPMS.

The etiology of MRD is not fully defined, and several hypotheses are postulated:

- the existence of a leukemic clone that escapes the immune system,
- the selection of tumor clones resistant to standard treatments
- the existence of a tumor microenvironment enabling the development of new tumor cells
- the persistence of leukemic stem cells.

...with a significant societal burden...

Although AML is the most common acute leukemia in adults, the median age at diagnosis is 68. Moreover, incidence increases with age, rising from 1.3 cases/100,000 people (<65 years) to 12.2 cases/100,000 people over 65, with a slight preponderance of men. Although significant progress has been made in the management of AML in younger patients (<50 years of age and in good general condition), the prognosis for people aged 50 and over, i.e. most new cases, remains poor. As can be seen from the figure below, survival is highly dependent on age, and the survival rate erodes sharply over the age of 65.

Thus, literature data indicate that up to 70% of patients aged 65 or over will die of their disease within a year of diagnosis (Dores et al. Blood, 2012). While therapeutic advances and new molecules have led to a steady improvement in survival since the 1970s in both young and old patients, the incidence of cancer is still rising. However, we note that the incidence of AML is set to increase over the next ten years, according to industry data: " The adjusted diagnosed incidence of AML cases could rise from 103,000 cases in 2018 to 114,811 in 2028, with a potential growth rate of 1.09% over the forecast period " (IQVIA & Clarivate 2018). An increase to be credited to the aging population and the fact that more and more people are being successfully treated for other cancers, with a subset of survivors developing therapy-related myeloid neoplasms. However, a number of unmet medical needs remain, such as the high recurrence rate, resistance mechanisms, the absence of therapeutic alternatives for certain genetic alterations such as MECOM, the persistence of leukemic stem cells...

Our target price has been set at €3.43 after taking account the capital increase (i.e. +110% compared with the price on 13/1/25, an increase in excess of initiation note) for several reasons:

- Firstly, recent data on AB8939, although early, are particularly encouraging in this indication where medical needs are numerous, but also in related indications such as MDS.
- Secondly, from the outset of coverage, we felt that accelerated approval of masitinib in ALS would have been a "blue sky" situation and had not factored this into our assumptions. However, masitinib should be able to confirm its efficacy at the end of the phase III trial.
- Furthermore, the recent positive results of BTK on microglia in multiple sclerosis reinforce masitinib's status as an alternative therapeutic solution in nSPMS.

Important Disclosure

In Extenso Finance ratings and target prices definition

In Extenso Finance stock market recommendations reflect the absolute change expected in the share price from a six to twelve-month perspective (in local currencies).

1. Strong Buy	The absolute share price performance is expected to be at least +25 %
2. Buy	The absolute share price performance is expected to be comprised between +10% and +25 %
3. Neutral	The absolute share price performance is expected to be comprised between +10% and -10 %
4. Sell	The absolute share price performance is expected to be comprised between -10% and -25 %
5. Strong Sell	The absolute share price performance is expected to be at least -25 %

Details of valuation methods used by In Extenso Finance in target price calculations are available at www.inextenso-finance.com.

Detection of potential conflicts of interest

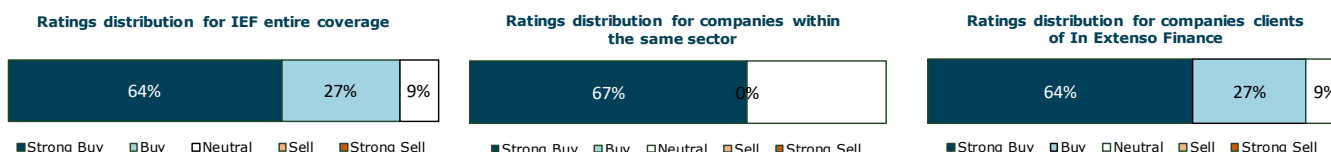
The analyst, In Extenso or any of its employees is a shareholder of the issuer	The issuer subject of this report is a shareholder of In Extenso	Other financial interest between In Extenso and the issuer	In Extenso is a market maker or liquidity provider in financial instruments issued by this issuer	In Extenso has received compensation to produce this research report	In Extenso has received compensation for another service than the production of this research report	This research report was sent to the issuer before its publication
No	No	No	No	Yes	No	Yes

As a consultant in Independent Equity Research as defined by the AMF within its 'Reglement General', In Extenso Finance refers to the administrative and organizational terms defined by this organisation for its internal functioning, in compliance with the best practices regarding the management of conflicts of interests. In Extenso Finance strict internal procedures define aspects which are applied to its Equity Research activity. Additional information may be obtained upon written request to In Extenso Finance as to these operating rules.

Rating and target price evolution throughout the last 12 months

Date of 1 st publication	Rating	Target Price
January 15 th , 2025	Equity Flash Strong Buy	€3.43
March 6 th , 2024	Coverage initiation Strong Buy	€3.79

Ratings distribution



Additional disclosures

The information presented in the previous pages remains partial. It cannot be considered as having any contractual value.

This publication has been prepared by In Extenso and is provided for information purposes only. It does not constitute an order to buy or sell the security(ies) mentioned in it. It is intended for professional investors and does not constitute an investment decision. Therefore, neither In Extenso Finance, nor its managers or employees can be held responsible for any investment decision.

The information, estimates and comments expressed in this study have been obtained from sources believed to be reliable. However, In Extenso Finance does not guarantee its accuracy, completeness, or reliability. Therefore, neither In Extenso Finance, its directors nor its employees may be held liable in any way for the information provided. The opinions, assessments, estimates, and forecasts contained in this publication reflect the judgment of In Extenso Finance as of the date mentioned on the first page of the document and may subsequently be modified or withdrawn without notice.

This publication may not be distributed to persons subject to certain restrictions. In the United Kingdom, this publication may only be accessed by persons who are 'authorised or exempted persons' under the United Kingdom Financial Services Act 1986, or any regulations made thereunder, or persons as described in section 11(3) of the Financial Services Act 1986 (Investment Advertisement) (Exemption) Order 1997. It is not to be distributed or communicated, directly or indirectly, to any other person. Any person who comes into possession of this publication must inform themselves of and comply with such restrictions. Similarly, this publication may not be distributed in the United States or to its nationals. The security (ies) covered by this publication have not been registered with the Securities and Exchange Commission and sending this study to a resident of the United States is prohibited.

In Extenso Finance may have entered a contract with the issuer on which the financial analysis is based to write and distribute one or more publications, which have been reviewed by the issuer. However, if necessary, this publication may be produced by In Extenso in an independent manner, in accordance with the ethics and rules of the profession.

This publication remains the property of In Extenso Finance and may not be reproduced or distributed without prior authorization from In Extenso

Copyright 2022 In Extenso Finance. All rights reserved.