

Date de première diffusion / Publication date : 3 avril 2025 /
April 3rd, 2025

AB Science

Masitinib, état des lieux : Seul...en tête ?

Profitant d'un article à propos du principal investigateur de l'essai d'AB Science dans la SEP-PP et à la suite d'un point fait par AB Science sur les développements cliniques du masitinib, nous revenons sur les récentes évolutions du secteur, qui semble-t-il laisse AB science à l'avant-garde du développement dans les MNDs. **Achat fort avec un OC revu de 3,46€.**

Masitinib, state of play: Alone...on the top?

Taking advantage of an article about the principal investigator of the AB Science trial in PPMS and following a point made by AB Science on the clinical developments of masitinib, we return to the recent developments in the sector, which seems to leave AB science at the forefront of development in NDDs. **Strong Buy with a revised TP of €3.46.**

Recommandation **1. Strong Buy**
Closing Price on 01 April 2025 € 1.37
Target price € 3.46 (+152.3%)

La récente « Web conférence » sur une mise à jour du développement clinique du masitinib nous incite à faire nous-même un point. En effet, cette molécule qui propose un nouveau mécanisme d'action pour certains maladies neurodégénératives (ALS, Maladie d'Alzheimer, Sclérose en plaque) se trouve selon nous à un point nodal de son évolution. C'est d'ailleurs pour cela que nous avons titré seul...en tête, avec toutefois un point d'interrogation.

Le masitinib présente la particularité d'agir sur deux cibles distinctes appartenant au système immunitaire à savoir la microglie et les mastocytes. Le masitinib en interagissant à ces cellules de l'immunité innée, aurait une action neuroprotectrice. C'est très probablement ce mécanisme d'action ainsi que les résultats précédents des essais cliniques d'AB Science qui ont incité la FDA et l'EMA à valider le design et pour la FDA à autoriser de nouvelles études de confirmation dans l'ALS, la MA ainsi que la SEP.

Opinion Achat Fort sur le titre avec notre OC à 3,46 € par action, grâce à une situation concurrentielle que nous considérons comme favorable au masitinib dans les maladies neurodégénératives.

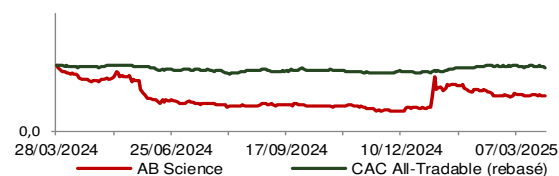
The recent web conference on an update of the clinical development of masitinib encourages us to take stock ourselves. In fact, this molecule, which offers a new mechanism of action for certain neurodegenerative diseases (ALS, Alzheimer's disease, multiple sclerosis), is, in our opinion, at a nodal point in its evolution. That is why we have titled it alone... in the lead, with a question mark, however.

Masitinib has the particularity of acting on two distinct targets belonging to the immune system, namely microglia and mast cells. By interacting with these innate immune cells, masitinib is thought to have a neuroprotective effect. It is most likely this mechanism of action, as well as the previous results of AB Science's clinical trials, that prompted the FDA and EMA to validate the design and, in the case of the FDA, to authorize a new confirmatory studies in ALS, in AD and in MS.

Strong Buy Opinion on the stock with our revised TP at €3.46 per share, thanks a competitive situation that we consider favorable for masitinib in neurodegenerative diseases.

Performances

Absolute perf. 1 month 6 months 12 months
 1.5% 38.5% -46.2%



Market data

Reuters / Bloomberg ticker AB-FR.PA / AB:FP
 Market capitalisation (€m) 79.2
 Enterprise value (€m) 68
 Free Float (€m) 23.95 (30.2 %)
 Number of shares 57 830 292
 Daily volume € 135 711
 Capital turnover rate (1 year) 24.84%
 High (52 weeks) € 2.53
 Low (52 weeks) € 0.77

Current shareholding structure

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

Agenda

Q2 2025: 2024 Full year Revenue & results
 Q3 2025: 2024 Half-Year Revenue & results

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 s	-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

Ratios

	2022	2023E	2024E	2025E	2026E
EV / Sales	59.5	68.2	65.2	42.5	45.7
EV / EBITDA*	-2.2	-2.8	-3.3	-2.4	-2.7
EV / EBIT*	-2.2	-2.8	-3.3	-2.4	-2.8
P / E	-4.8	-2.5	-3.3	-3.6	-3.6
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%

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.

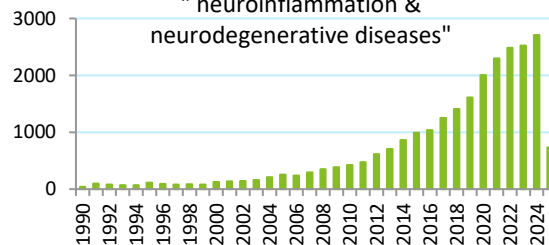
Pr. Patrick Vermersch, un KOL s'exprime

La revue « Life Sciences Magazine » a choisi de faire sa une et un article de fond sur le Professeur Patrick Vermersch, un neurologue éminent, directeur de l'École supérieure de biologie et de santé de l'Université de Lille. Considéré comme l'un des leaders d'opinion les plus influents dans le domaine de la neurologie, le Pr. Vermersch est reconnu comme un spécialiste des maladies neurodégénératives et co-créateur du premier réseau de suivi de la Sclérose en Plaques (SEP) dans le nord de la France. Auteur ou co-auteur d'environ 380 articles scientifiques, ses domaines d'intérêt sont, à l'heure actuelle, les marqueurs pronostiques de la SEP et la neuro immunologie. L'activité pro-inflammatoire des mastocytes et de la microglie pourrait jouer un rôle de catalyseur dans le processus neurodégénératif de plusieurs indications telles que la sclérose en plaques (SEP), la sclérose latérale amyotrophique (SLA), la maladie d'Alzheimer (MA) et la maladie de Parkinson (MP). Si la grande majorité des thérapies actuelles et en développement ciblent l'immunité adaptative, et plus particulièrement les lymphocytes, l'importance de l'immunité innée est de plus en plus reconnue. En effet, de nombreux travaux montrent que diminuer la neurodégénérescence, passe par une réduction de l'activité des cellules de l'immunité innée. Au sein de cellules de l'immunité innée on retrouve notamment les cellules microgliales, les mastocytes et les macrophages. Le Pr. Vermersch est le principal investigateur de l'étude de phase III confirmatoire de l'usage du masitinib chez les patients atteints de SEP progressive. Les données de phase 3 attendues avec le masitinib pourraient positionner la molécule phare d'AB Science comme un traitement novateur dans le traitement de la sclérose en plaques progressive grâce à son mécanisme d'action unique qui cible ces deux cellules du système immunitaire inné, les mastocytes et la microglie.

La neuroinflammation

Comme le montrent les courbes d'évolution de publications d'articles scientifiques sur le sujet, la production scientifique relative à la neuroinflammation s'est fortement accrue durant ces dernières années. En effet, de nombreuses études ont été faites suggérant une implication forte de l'inflammation dans de nombreux processus pathologiques neurodégénératifs.

Nombre de publications scientifiques
" neuroinflammation & neurodegenerative diseases"



Une récente étude de l'Université de Cambridge l'implique dans de nombreuses autres maladies neurodégénératives, dont la maladie de Parkinson et la maladie de Huntington ainsi que la maladie d'Alzheimer. La neuroinflammation peut se définir comme la réaction inflammatoire qui se développe dans le système nerveux central (SNC) en réponse à des infections et/ou des pathologies. Ainsi dans un article paru dans la revue Brain (Bevan-Jones et al., Brain 2020), les scientifiques montrent l'existence d'une forte corrélation entre neuroinflammation et protéines toxiques. Ils décrivent aussi une véritable boucle dans laquelle les dommages cellulaires entraînent une inflammation, qui induit à son tour vers de nouveaux dommages cellulaires.

Si l'implication du système immunitaire était bien établie pour des pathologies du SNC comme les maladies auto-immunes (sclérose en plaques, narcolepsie), elle l'était beaucoup moins pour les affections neurodégénératives et neuropsychiatriques. Toutefois, il est aujourd'hui reconnu que l'ensemble du système immunitaire (adaptatif et inné) est impliqué dans ces pathologies (Alzheimer, Parkinson, lésions consécutives à un AVC, épilepsie, schizophrénie, bipolarité, dépression, autisme, etc.). En outre, des doses sanguines anormalement élevées de cytokines, molécules produites par les cellules du système immunitaire, montrent une forte implication de l'immunité cellulaire.

Prof. Patrick Vermersch, a KOL speaks out

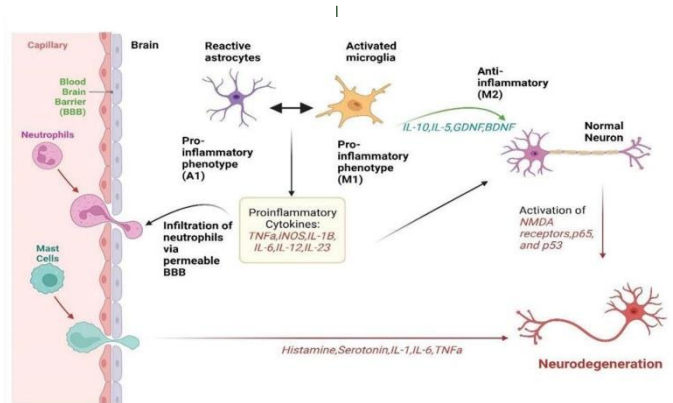
The magazine "Life Sciences Magazine" has chosen to feature a cover story and an in-depth article on Professor Patrick Vermersch, an eminent neurologist and director of the School of Biology and Health at the University of Lille. Considered one of the most influential opinion leaders in the field of neurology, Prof. Vermersch is recognized as a specialist in neurodegenerative diseases and co-creator of the first Multiple Sclerosis (MS) monitoring network in northern France. Author or co-author of around 380 scientific articles, his current areas of interest are prognostic markers for MS and neuroimmunology. The pro-inflammatory activity of mast cells and microglia could play a catalytic role in the neurodegenerative process of several indications such as multiple sclerosis (MS), amyotrophic lateral sclerosis (ALS), Alzheimer's disease (AD) and Parkinson's disease (PD). While the vast majority of current and developing therapies target adaptive immunity, and more specifically lymphocytes, the importance of innate immunity is increasingly recognized. Indeed, numerous studies show that reducing neurodegeneration involves a reduction in the activity of innate immune cells. Innate immune cells include microglial cells, mast cells and macrophages. Prof. Vermersch is the principal investigator of the confirmatory phase III study of the use of masitinib in patients with progressive MS. The phase 3 data expected with masitinib could position AB Science's flagship molecule as an innovative treatment for progressive multiple sclerosis thanks to its unique mechanism of action that targets these two cells of the innate immune system, mast cells and microglia.

Neuroinflammation

As the evolution curves of publications of scientific articles on the subject show, scientific production relating to neuroinflammation has increased sharply in recent years. Indeed, numerous studies have been carried out suggesting a strong involvement of inflammation in numerous neurodegenerative pathological processes.

A recent study by the University of Cambridge implicates it in many other neurodegenerative diseases, including Parkinson's disease, Huntington's disease and Alzheimer's disease. Neuroinflammation can be defined as the inflammatory reaction that develops in the central nervous system (CNS) in response to infections and/or pathologies. Thus, in an article published in the journal Brain (Bevan-Jones et al., Brain 2020), scientists show the existence of a strong correlation between neuroinflammation and toxic proteins. They also describe a real loop in which cellular damage leads to inflammation, which in turn induces new cellular damage.

While the involvement of the immune system was well established for CNS pathologies such as autoimmune diseases (multiple sclerosis, narcolepsy), it was much less so for neurodegenerative and neuropsychiatric conditions. However, it is now recognized that the entire immune system (adaptive and innate) is involved in these pathologies (Alzheimer's, Parkinson's, lesions following a stroke, epilepsy, schizophrenia, bipolar disorder, depression, autism, etc.). In addition, abnormally high blood levels of cytokines, molecules produced by cells of the immune system, show a strong involvement of cellular immunity.



Par ailleurs des études en neuroimagerie ont montré la mobilisation d’une population particulière de cellules gliales : la microglie. En réponse à des situations de stress de diverse nature, elle est activée et produit au niveau cérébral des cytokines pro-inflammatoires (interleukines IL-1 β , IL6, TNF- α ...) qui exercent des effets délétères sur le tissu nerveux central et inhibent la production de nouvelles synapses et de nouveaux neurones. Selon d’autres auteurs, on trouve aussi une population de macrophages cérébraux qui assurent l’entretien et notamment le nettoyage de l’environnement cérébral, permettant ainsi la plasticité des connections neuronales. Ainsi donc, des brèches dans la barrière hémato-encéphalique, permettent l’infiltration du tissu cérébral par des cellules immunitaires périphériques des neutrophiles et des mastocytes notamment. Ces cellules vont donc libérer des signaux pro-inflammatoires conduisant à la dégradation des neurones.

Le masitinib dans la neuroinflammation

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 (Fc ϵ RI). 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 SNC. Il est important pour AB Science de maintenir un large pipeline de développement lui permettant à la fois d’être flexible et d’accroître ses chances de succès avec « plusieurs fers au feu ». Ainsi en raison de son mécanisme d’action particulier et ciblant préférentiellement les mécanismes de neuroinflammation, AB Science évalue-t-elle le masitinib dans plusieurs indications de maladies neurodégénératives (SLA, SEP, MA).

Furthermore, neuroimaging studies have shown the mobilization of a particular population of glial cells: microglia. In response to various types of stress, it is activated and produces pro-inflammatory cytokines (interleukins IL-1b, IL6, TNF-a, etc.) in the brain, which have deleterious effects on the central nervous tissue and inhibit the production of new synapses and neurons. According to other authors, there is also a population of cerebral macrophages that maintain and in particular clean the cerebral environment, thus enabling the plasticity of neuronal connections. Thus, breaches in the blood-brain barrier allow the infiltration of brain tissue by peripheral immune cells, particularly neutrophils and mast cells. These cells then release pro-inflammatory signals leading to the breakdown of neurons.

Masitinib in neuroinflammation

Masitinib selectively inhibits tyrosine kinases present in mast cells and macrophages, which derive from pluripotent hematopoietic progenitors that express different markers such as c-KIT (or CD117), the receptor for the Fc region of immunoglobulin (Ig) E (Fc ϵ RI). Masitinib therefore acts on activated cells of the neuroimmune system by targeting both the peripheral adaptive immune system and the innate immune system of the CNS. It is important for AB Science to maintain a broad development pipeline that allows it to be flexible and increase its chances of success with “several irons in the fire”. Thus, due to its particular mechanism of action and preferential targeting of neuroinflammation mechanisms, AB Science is evaluating masitinib in several indications of neurodegenerative diseases (ALS, MS, AD).

Compound	Therapeutic area	Indication	Preclinical	Phase 1	Phase 2	Phase 2B/3	Confirmatory Phase 3	NDA/MAA
		Sclérose Latérale Amyotrophique*	[Progression bar]					
	Maladies neurologiques	Formes progressives de la Sclérose en plaques*	[Progression bar]					
		Maladie d'Alzheimer*	[Progression bar]					

Plusieurs mécanismes permettent d’expliquer l’implication des mastocytes dans les principales maladies neurodégénératives. Dans la SLA, la microglie « stressée » libère du TNF- α , d’IL-6 et d’IL-1 β qui favorisent le recrutement, l’activation et la dégranulation des mastocytes. Les différents médiateurs chimiques des mastocytes pourront à leur tour favoriser la neurotoxicité médiée par la microglie. Pour la SEP, une pathologie inflammatoire chronique du SNC, dans laquelle le masitinib pourrait agir sur l’activité microgliale en réduisant le potentiel pro-inflammatoire (phénotype M1) et en favorisant le phénotype M2 anti-inflammatoire propice à un retour de la microglie homéostatique, compatible avec une survie des neurones et la remyélinisation. Dans la maladie d’Alzheimer, la phagocytose microgliale de fragments d’amyloïde β (A β) étant privilégiée, celle-ci peut déclencher la libération de médiateurs provoquant la dégranulation des mastocytes. 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.

Several mechanisms explain the involvement of mast cells in the main neurodegenerative diseases. In ALS, “stressed” microglia release TNF- α , IL-6 and IL-1 β , which promote the recruitment, activation, and degranulation of mast cells. The various chemical mediators of mast cells may in turn promote microglia-mediated neurotoxicity. For MS, a chronic inflammatory pathology of the CNS, in which masitinib could act on microglial activity by reducing its pro-inflammatory potential (M1 phenotype) and promoting the anti-inflammatory M2 phenotype conducive to a return of homeostatic microglia, compatible with neuron survival and remyelination. In Alzheimer’s disease, microglial phagocytosis of amyloid β (A- β) fragments is favored, which can trigger the release of mediators causing mast cell degranulation. Astrocytes, microglia, and dying neurons can all promote mast cell recruitment and the release of mediators that exacerbate neuronal death.

Sclérose Latérale Amyotrophique (SLA) : Pourquoi le masitinib ?

Parce que les données de l'essai AB10015 de phase I Ib/III sont robustes

La SLA est une maladie est une maladie neurodégénérative, grave et débilatante, touchant les neurones moteurs ou motoneurons supérieurs et inférieurs. Également connue outre-Atlantique sous le nom de maladie de Lou Gehrig ou en France comme la maladie de Charcot, elle conduit au décès dans les 3 à 5 ans suivant le diagnostic. On estime que près de 150 000 personnes seraient atteintes en Europe et aux USA. Récemment plusieurs molécules ont failli dans des essais cliniques de phase avancée parmi lesquelles le Relyvrio d'Amylyx, le SAR443820 (inhibiteur de RIPK1) de Sanofi et Denali Therapeutics, le DNL343 (agoniste du facteur de transcription eIF2B) de Denali Therapeutics ou encore le reldesemtiv de Cytokinetics. Nous pensons que ces récents échecs confortent la position du masitinib dans cette indication non seulement par le rationnel de son mécanisme d'action mais surtout grâce à ses résultats cliniques qui se comparent positivement par rapport aux molécules déjà enregistrées.

Molécules	Brand Name	Approval date	Cie	Target	MoA	Efficacité fonctionnelle	Survie globale (OS)
riluzole	Rilutek	1995	Sanofi		inhibition processus glutamatergiques	ΔALSFRS-R: pas de données	+2-3 mois
edaravone	Radicava	mai-17	Mitsubishi Tanabe	anti-oxydant & neuroprotection	inconnu	ΔALSFRS-R=+2,5 (à 24 semaines)	+6 mois
tofersen	Qalsody	avr-23	Biogen & Ionis	SOD-1	antisense oligonucléotide (ASO)	ΔALSFRS-R: pas de données	NS
masitinib	AB Science			mastocytes	Inhibition Kinases	ΔALSFRS-R=+3,3 (à 48 semaines)	+12 mois

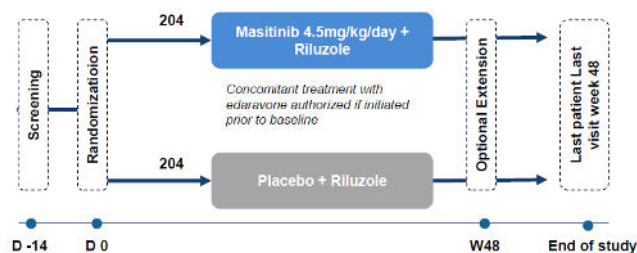
Avec une efficacité fonctionnelle mesurée par la variation du score ALSFRS-R (Amyotrophic Lateral Sclerosis Functional Rating Scale-Revised) à 48 semaines de +3,3 les résultats de l'étude clinique de phase I Ib/III (AB10015) peuvent se comparer positivement à ce qui a été publié dans la littérature. Cette amélioration fonctionnelle est particulièrement évidente dans le sous-groupe des patients définis comme progresseurs normaux (ALSFRS-R>0). En outre, le bénéfice de survie apporté par le masitinib serait de 12 mois. De plus, dans le cadre d'un programme d'utilisation compassionnelle du masitinib (4,5 mg/kg/day), 43% des patients (55/128) présentent une survie long terme > 5 ans voire à très long terme > 8 années pour 10,9% des patients.

Ainsi malgré les données positives de l'étude AB10015, les agences réglementaires ont émis un avis négatif à l'égard de l'autorisation de mise sur le marché conditionnelle, estimant que le preuve de l'efficacité sur la base d'une seule étude n'était pas suffisant robuste. Ce qui en soit n'est que peu surprenant eu égard à l'attitude toujours plus circonspecte des agences réglementaires pour des pathologies comme les MND.

L'étude AB10015 est néanmoins considérée comme une étude génératrice d'hypothèses et la sécurité du masitinib est jugée acceptable par l'EMA pour l'indication ALS. Tous ces éléments conduisent assez naturellement la FDA américaine et l'EMA européenne à autoriser une nouvelle étude confirmatoire de phase III (AB23005).

AB23005, une phase III optimisée pour l'enregistrement...

Comme nous l'évoquons plus haut, la pertinence des résultats obtenus a donc conforté le agences réglementaires dans leur décision d'accompagner AB Science dans une nouvelle phase confirmatoire. Le design de l'étude corrige est optimisé par rapport au design de l'essai AB10015 et supprime les principales limitations de l'essai AB19001 qui devient une étude exploratoire pour évaluer s'il y a un effet à une dose supérieure à celles testées dans l'essai AB10015.



Cette étude de phase III d'une durée de 48 semaines, puis à traitement ouvert au-delà devrait intégrer 408 patients ayant une SLA modérée à sévère (avec un score fonctionnel de base ≥ 1 pour chaque item du score ALSFRS-R).

Amyotrophic Lateral Sclerosis (ALS): Why masitinib?

Because the data from the AB10015 phase I Ib/III trial are robust

ALS is a serious and debilitating neurodegenerative disease that affects upper and lower motor neurons. Also known across the Atlantic as Lou Gehrig's disease or in France as Charcot's disease, it leads to death within 3 to 5 years of diagnosis. It is estimated that nearly 150,000 people are affected in Europe and the USA. Recently, several molecules have failed in advanced-stage clinical trials, including Amylyx's Relyvrio, Sanofi and Denali Therapeutics' SAR443820 (RIPK1 inhibitor), Denali Therapeutics' DNL343 (eIF2B transcription factor agonist) and Cytokinetics' reldesemtiv. We believe that these recent failures reinforce the position of masitinib in this indication, not only because of the rationale of its mechanism of action but above all thanks to its clinical results, which compare favorably with those of the molecules already registered.

With a functional efficacy measured by the variation in the ALSFRS-R (Amyotrophic Lateral Sclerosis Functional Rating Scale-Revised) score measured at 48 weeks of +3.3, the results of the phase I Ib/III clinical study (AB10015) can be compared positively with what has been published in the literature. This functional improvement is particularly evident in the subgroup of patients defined as normal progressors (ALSFRS-R>0). Furthermore, the survival benefit provided by masitinib is said to be 12 months. Moreover, as part of a compassionate use program for masitinib (4.5 mg/kg/day), 43% of patients (55/128) showed long-term survival > 5 years and even very long-term survival > 8 years for 10.9% of patients.

Thus, despite the positive AB10015 trial's data, the regulatory agencies issued a negative opinion regarding the conditional marketing authorization, considering that proof of efficacy on the basis of a single study was not sufficiently robust. This is not surprising given the increasingly cautious attitude of regulatory agencies for pathologies such as MND.

While the AB10015 study is considered to be a hypothesis-generating study, the safety of masitinib is deemed acceptable by the EMA for the ALS indication. All these factors quite naturally led the US FDA and the European EMA to authorize a new confirmatory phase III study (AB23005).

AB23005, a phase III optimized for registration...

As mentioned above, the relevance of the results obtained has confirmed the regulatory agencies in their decision to support AB Science in a new confirmatory phase. The study design is optimized in comparison with the AB10015 trial, and removes the main limitations of the AB19001 trial, which becomes an exploratory study to assess whether there is an effect at a higher dose than those tested in the AB10015 trial.

This Phase III study, lasting 48 weeks, then open-label treatment beyond that, should include 408 patients with moderate to severe ALS with a baseline functional score ≥ 1 for each item of the ALSFRS-R who have received edaravone and riluzole.

Cette population sera randomisée 1:1 dont un bras recevra du masitinib (4,5mg/kg/jour) avec du riluzole et l'autre bras recevra du riluzole avec le placebo. Le critère primaire sera le CAFS (Combined Assessment of Function and Survival, CAFS) pour la FDA et les variations de l'ALSFRS-R pour l'EMA. Les critères secondaires sont la Survie sans progression (PFS), la qualité de vie et la survie globale (OS).

Les principaux changements par rapport à l'essai AB10015 sont l'exclusion des patients qui ont des pertes de fonction à l'inclusion et pour lesquelles la maladie est probablement déjà trop avancée. Les principaux changements par rapport à l'essai AB19001 sur la suppression de la période de run in de 3 mois pendant laquelle les patients ne recevaient pas de traitement, l'autorisation du traitement avec edaravone qui est disponible aux Etats-Unis, et la possibilité pour tous de recevoir le traitement actif à l'issue de la période d'évaluation de 48 semaines. En outre, le calcul de l'échantillon intègre un marge de sécurité importante dans la mesure est basée sur un bénéfice de 15% pour le CAFS et 200 patients par bras, alors que le bénéfice est de 20% et statistiquement significatif avec les données de l'étude AB10015 dans les patients avec les critères de l'étude confirmatoire, au nombre d'environ 80 patients par bras).

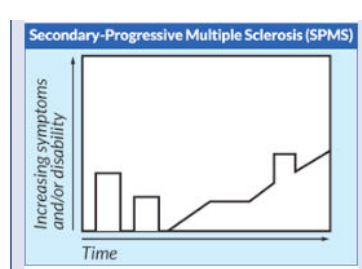
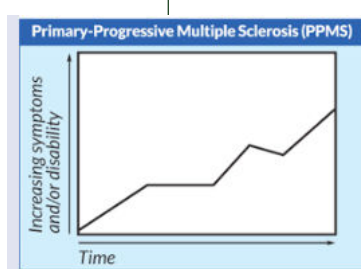
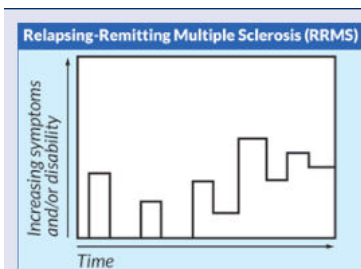
...et qui prend en compte un certain nombre de limitations identifiées dans la littérature.

Ainsi il existe plusieurs articles analysant les raisons des échecs des différentes études de phase III dans le domaine des maladies neurodégénératives et dans les démences frontotemporales (DFT). Bien que symptomatologiquement différentes, les DFT (troubles cognitifs) et la SLA (maladie motrice invalidante) partagent de voies biologiques communes, laissant postuler un même spectre clinique. Par ailleurs, ces pathologies doivent faire face à un taux d'échec important des phases cliniques. Plusieurs équipes scientifiques se sont penchés sur les raisons de ces échecs. Pour Shefner et Cudkowicz (2024), le nombre de patients inclus et la durée des observations sont des éléments essentiels pas suffisamment pris en considération tout comme la stricte définition et la stratification des participants pour la réussite d'un essai clinique dans la SLA. De plus, la grande hétérogénéité de patients inclus (à différents stades) rend la conduite des essais cliniques plus difficile et leur interprétation plus complexe encore. L'absence des « bons » biomarqueurs dans la SLA et les DFT ainsi que les autres indications neurodégénératives est certainement un élément limitant dans la fiabilité et la rapidité de la pose du diagnostic ainsi que dans la stratification de populations de patients. En incluant une population plus homogène à un stade moins avancée de la maladie, l'étude de phase 3 confirmatoire réduit un facteur de risque important.

Sclérose en Plaques (SEP) : le masitinib face au besoin médical

Un besoin médical non satisfait...

Initialement les personnes atteintes de SEP présentent des poussées de symptômes, également appelées rechutes, exacerbations ou attaques, accompagnées ou non de nouveaux symptômes ou d'une augmentation des symptômes existants. Cette persistance des symptômes pouvant aller de quelques jours à quelques mois entrecoupés de périodes de rémission a conduit à décrire cette forme comme une SEP récurrente-rémittente (SEP-RR ou RRMS).



Source : What You Need to Know, publiée conjointement par la MSAA et la NMSS.

Environ 80 à 85 % des patients atteints de SEP sont initialement diagnostiqués avec cette forme de la maladie. En l'absence de traitement, environ la moitié des personnes atteintes de la SEP-RR se transforment en SEP-SP dans les dix ans qui suivent.

This population will be randomized 1:1, with one arm receiving masitinib (4.5 mg/kg/day) with riluzole and the other arm receiving riluzole with placebo. The primary endpoint will be the Combined Assessment of Function and Survival (CAFS) for the FDA and changes in the ALS Functional Rating Scale-Revised (ALSFRS-R) for the EMA. The secondary criteria are Progression-Free Survival (PFS), quality of life and Overall Survival (OS).

The main changes compared with the AB10015 trial are the exclusion of patients with loss of function at inclusion, for whom the disease is probably already too advanced. The main changes from the AB19001 trial are the elimination of the 3-month run-in period during which patients received no treatment, the authorization of treatment with edaravone which is available in the USA, and the possibility for all to receive active treatment at the end of the 48-week evaluation period. In addition, the sample calculation incorporates a significant safety margin insofar as it is based on a benefit of 15% for CAFS and 200 patients per arm, whereas the benefit is 20% and statistically significant with data from the AB10015 study in patients with confirmatory study criteria, numbering around 80 patients per arm).

...and which considers a number of limitations identified in the literature.

Thus, there are several articles analyzing the reasons for the failure of the various phase III studies in the field of neurodegenerative diseases and in frontotemporal dementia (FTD). Although symptomatologically different, FTD (cognitive disorders) and ALS (disabling motor disease) share common biological pathways, suggesting the same clinical spectrum. Furthermore, these pathologies face a significant failure rate in the clinical phases. Several scientific teams have examined the reasons for these failures. For Shefner and Cudkowicz (2024), the number of patients included, and the duration of observations are essential elements that are not sufficiently taken into consideration, as is the strict definition and stratification of participants for the success of a clinical trial in ALS. In addition, the great heterogeneity of patients included (at different stages) makes conducting clinical trials more difficult and their interpretation even more complex. The absence of "good" biomarkers in ALS and FTD as well as other neurodegenerative indications is certainly a limiting factor in the reliability and speed of diagnosis as well as in the stratification of patient population. By including a more homogeneous population at a less advanced stage of the disease, the confirmatory Phase 3 study reduces an important risk factor.

Multiple Sclerosis (MS): masitinib addresses the medical need.

An unmet medical need...

Initially, people with MS experience flare-ups of symptoms, also known as relapses, exacerbations, or attacks, with or without new symptoms or an increase in existing symptoms. This persistence of symptoms, which can last from a few days to a few months interspersed with periods of remission, has led to this form being described as relapsing-remitting MS (RRMS).

Some 80-85% of MS patients are initially diagnosed with this form of the disease. In the absence of treatment, around half of those with RRMS progress to SPMS within ten years.

Chez 15-20% des patients, lorsque les poussées existent sans disparaître complètement ou que l'évolution du handicap est continue sans rechute, le patient est face à une SEP progressive secondaire (SEP-PS) active ou non active. Lorsque la maladie se traduit se traduit d'emblée par une évolution lente, régulière et continue, sans poussées, il s'agit de la SEP-PP. Depuis l'introduction des médicaments modifiant le cours de la maladie, la transition de la SEP-RR en SEP-SP est plus tardive. En effet, la vingtaine de nouvelles molécules enregistrées adresse peu ou prou les formes de SEP-RR ou simplement récurrentes (SEP-R) dont la SEP secondaire progressive avec poussées (SEP-PS active), laissant les formes de SEP-PP ou SEP-PS non active en errance thérapeutique. Aujourd'hui, l'anticorps monoclonal anti CD20 de Roche/Genentech, l'ocrelizumab (Ocrevus®) est la seule molécule spécifiquement enregistrée depuis 2017 auprès de la FDA dans une sous-population de la SEP-PP.

...qui pourrait bénéficier d'une première approbation qui valide le ciblage de la microglie

En décembre 2024, le tolebrutinib a obtenu de la FDA la désignation de « Médicament innovant » sur la base des résultats de la phase III HERCULES dans la SEP secondairement progressive sans poussées (SPMS), dans laquelle la molécule de Sanofi retardait de 31% le délai d'apparition d'une progression de l'incapacité confirmée (PIC) mesurée à 6 mois. A contrario, dans les formes récurrentes de SEP, le tolebrutinib n'a pas surpassé de traitement de référence Aubagio lors des essais GEMINI 1 et 2. Bien que n'ayant pas atteint le critère primaire d'évaluation, les essais GEMINI ont néanmoins montré que le tolebrutinib réduisait les risques d'aggravation de l'invalidité confirmée à 6 mois de 29%. Aujourd'hui le tolebrutinib est attendu d'une décision de la part de la FDA, qui examine de manière prioritaire la demande d'approbation dans la SEP-SP (décision en sept 2025). En outre, avec l'étude de phase III PERSEUS en cours Sanofi cible avec le tolebrutinib, les SEP primaires progressives.

Ainsi s'il était approuvé, le tolebrutinib sera le premier et le seul inhibiteur de la BTK à pénétration cérébrale pour le traitement de la sclérose en plaques secondairement progressive sans poussées et le ralentissement de l'accumulation du handicap, indépendamment de l'activité des rechutes. Le tolebrutinib validerait ainsi l'hypothèse selon laquelle cibler la microglie génère un bénéfice clinique en réduisant la neuroinflammation latente – cause majeure de progression du handicap dans la SEP.

La masitinib, une potentielle alternative dans la SEP-PP et la SEP-PS non active

Le mécanisme d'action du masitinib dans la SEP s'inscrit parfaitement dans l'histoire naturelle des formes progressives de cette pathologie inflammatoire chronique du SNC. En plus d'agir sur la microglie, le masitinib agit sur le mastocyte, qui est une autre cellule de l'immunité innée essentielle dans la neuroinflammation. En effet, en plus de son action démyélinisante lorsque qu'il est activé, le mastocyte activé a une action neuroinflammatoire par lui-même mais aussi en amplifiant l'action neuroinflammatoire de la microglie. Cette double modulation de l'activité microglie-mastocyte est compatible avec une survie des neurones et la remyélinisation et représente une véritable alternative thérapeutique dans la SEP.

Là encore les résultats de la phase IIb/III offre des espoirs...

Le masitinib dosé à 4,5 mg/kg/jour a montré un bénéfice significatif dans la réduction de la progression du handicap mesuré par l'échelle EDSS globale (critère primaire). Par ailleurs, les résultats montrent aussi une réduction significative de 42% du risque de première progression du handicap et une réduction de 37% du risque de progression confirmée du handicap à 12 semaines (critères secondaires). Pour mémoire, l'ocrelizumab a montré dans l'essai ORATORIO, une réduction significative de 24% du risque de progression du handicap à 12 semaines (3 mois) par rapport au placebo.

...confortées par les agences réglementaires,

Qui ont toutes deux (FDA et EMA) validées le principe et le design d'un essai de phase III confirmatoire enrôlant 800 patients stratifiés atteints de SEP-PP et SEP-SP non active aux handicaps modéré à sévère, mesurés par un score EDSS de 3.0 à 6.0. Là encore le design de cet essai confirmatoire prend en compte un certain nombre de limitations identifiées lors des échecs d'études cliniques récentes (taille de l'échantillon, stratification de la population afin de réduire l'hétérogénéité...

In 15-20% of patients, when relapses persist without completely disappearing, or when disability progresses continuously without relapse, the patient is faced with active or non-active secondary-progressive MS (SPMS). When the disease is characterized by a slow, regular and continuous progression, without relapses, this is known as PPMS. Since the introduction of disease-modifying drugs, the transition from RRMS to SPMS has been delayed. Indeed, the twenty or so new molecules on the market more or less address all forms of RRMS or simply relapsing-remitting MS (RRMS), including secondary progressive MS with relapses (active SPMS), leaving forms of PPMS or non-active SPMS in therapeutic limbo. Today, Roche/Genentech's anti-CD20 monoclonal antibody ocrelizumab (Ocrevus®) is the only molecule specifically registered since 2017 with the FDA in a subpopulation of PPMS.

...which could benefit from initial approval validating microglia targeting.

In December 2024, tolebrutinib was designated an "Innovative Drug" by the FDA based on the results of the phase III HERCULES trial in secondary progressive MS without relapses (SPMS), in which the Sanofi molecule delayed the time to progression of confirmed disability (CDP) measured at 6 months by 31%. Conversely, in relapsing forms of MS, tolebrutinib did not outperform the reference treatment Aubagio, in the GEMINI 1 and 2 trials. Despite failing to meet the primary endpoint, the GEMINI trials nevertheless showed that tolebrutinib reduced the risk of worsening confirmed disability at 6 months by 29%. Tolebrutinib is currently awaiting a decision from the FDA, which is giving priority review to the application for approval in MS-SP (decision in September 2025). In addition, with the ongoing phase III PERSEUS study, Sanofi is targeting progressive primary MS with tolebrutinib.

Thus, if approved, tolebrutinib will be the first and only brain penetrant BTK inhibitor for the treatment of secondary progressive multiple sclerosis without relapses and the slowing of disability accumulation, regardless of relapse activity. Tolebrutinib thus validates the hypothesis that targeting microglia generates clinical benefit by reducing latent neuroinflammation, a major cause of disability progression in MS.

Masitinib, a potential alternative in PP-MS and non-active SP-MS

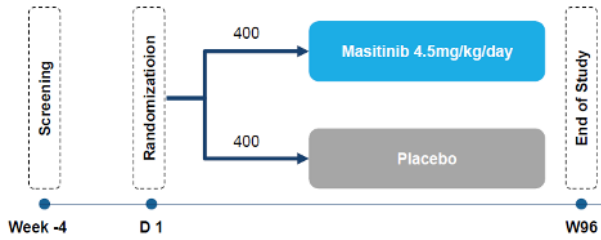
The mechanism of action of masitinib in MS, which we described above, fits perfectly with the natural history of the progressive forms of this chronic inflammatory CNS disease. In addition to acting on microglia, masitinib acts on mast cells, another innate immune cell essential for neuroinflammation. Indeed, in addition to its demyelinating action when activated, the activated mast cell has a neuroinflammatory action of its own, but also amplifies the neuroinflammatory action of microglia. This dual modulation of microglia-mast cell activity is compatible with neuronal survival and remyelination, and represents a genuine therapeutic alternative in MS.

Here again, the results of phase IIb/III offer hope...

Masitinib at a dose of 4.5 mg/kg/day showed a significant benefit in reducing the progression of disability as measured by the global EDSS scale (primary endpoint). In addition, the results also show a significant reduction in the risk of first progression of disability of 42% and a reduction in the risk of confirmed progression of disability at 12 weeks of 37% (secondary criteria). As a reminder, ocrelizumab showed in the ORATORIO trial a significant reduction of 24% in the risk of progression of disability at 12 weeks (3 months) compared to placebo.

... supported by the regulatory agencies,

which both (FDA and EMA) validated the principle and design of a confirmatory phase III trial enrolling 800 stratified patients with PPMS and non-active SPMS with moderate to severe disabilities, measured by an EDSS score of 3.0 to 6.0. Here again, the design of this confirmatory trial takes into account a number of limitations identified in the failures of recent clinical studies (sample size, stratification of the population in order to reduce heterogeneity, etc.).



Le critère principal d'évaluation de cette étude est le temps nécessaire avant une progression confirmée de la mesure EDSS traduisant une aggravation du handicap. Les critères secondaires sont le changement du score EDSS par rapport à l'état initial, en tenant compte de toutes les mesures de l'état initial jusqu'à la semaine 96, le temps écoulé jusqu'à l'obtention d'un score EDSS de 7,0 et des évaluations par IRM cérébrale.

Avec cet essai, AB Science satisfait non seulement aux exigences des agences réglementaires, mais inscrit son étude confirmatoire dans les standards en termes de taille d'étude (ORATORIO : 732 patients en 2:1 ; INFORMS : 823 patients en 1:1:4 ; EXPAND : 1651 patients en 2:1 ou encore PERSEUS : 767 patients).

Maladie d'Alzheimer (MA) : β -amyloïde/ τ ou autre chose ?

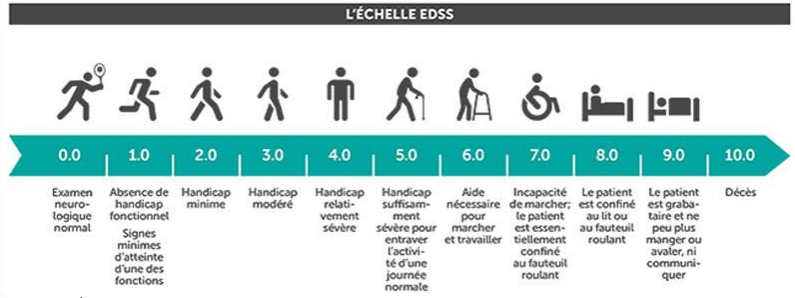
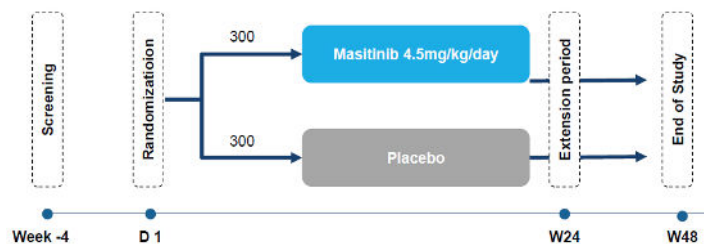
Un besoin médical toujours prégnant...

Malgré l'enregistrement de plusieurs anticorps monoclonaux comme l'aducanumab (Aduhelm®) de Biogen ou le donanemab (Leqembi®) d'Eli Lilly, les besoins médicaux demeurent importants dans cette pathologie qui est la forme la plus commune de démence neurodégénérative. Ces thérapies biologiques, qui ciblent la voie amyloïde, ont certes démontré leur capacité à ralentir le déclin cognitif dans les phases précoces de la maladie, mais au prix d'effets indésirables importants. Une situation qui offre des opportunités au masitinib et à AB Science. En effet, l'hypothèse principale pour la pathophysiologie de la MA était liée à la neurotoxicité liée à l'agrégation du peptide amyloïde- β et de la protéine τ mal-repliée.

Le caractère multifactoriel de la pathologie ne peut être simplement envisagé avec les peptides $\alpha\beta$ et la protéine tau. Depuis les années 90, la piste neuro-inflammatoire de la MA liée à l'immunité innée est creusée dans laquelle on retrouve les mêmes partenaires à savoir la microglie, les astrocytes, les neurones, mais aussi les lymphocytes B et T et a fortiori les mastocytes. Ainsi la microglie réagirait à la présence des Ab par de la phagocytose (activité de rempart immunologique de la microglie), tandis que la protéine tau modifiée (phosphorylée) activerait les processus inflammatoires (Perea et al., 2020).

... une proposition thérapeutique alternative...

Les résultats de l'étude de phase IIb/III d'AB Science montrent que le masitinib réduit de manière significative ($p=0,0003$) des troubles cognitifs mesurés selon l'échelle ADAS-COG ainsi qu'une amélioration de l'activité quotidienne selon l'ADCS-ADL. Dans cette étude le masitinib dosé à 4,5 mg/kg/jour était donné avec les molécules de référence que sont la mémantine et l'anticholinestérase. Par ailleurs, l'effet de traitement se maintient sur 48 semaines. Ces données là encore ont semble-t-il satisfait les agences réglementaires qui aussi bien aux USA qu'Europe accordé le droit à AB Science de réaliser une phase III confirmatoire, dont le design est schématisé ci-dessous.



The main criterion for evaluating this study is the time necessary before a confirmed progression of the EDSS measurement reflecting a worsening of the disability. The secondary criteria are the change in the EDSS score compared to the initial state, taking into account all measurements from the initial state up to week 96, the time elapsed until an EDSS score of 7.0 is obtained and evaluations by cerebral MRI.

With this trial, AB Science not only meets the requirements of the regulatory agencies, but also brings its confirmatory study up to standard in terms of study size (ORATORIO: 732 patients in 2:1; INFORMS: 823 patients in 1:1:4; EXPAND: 1651 patients in 2:1 or PERSEUS: 767 patients).

Alzheimer's disease (AD): b-amyloid and τ or something else ?

A medical need that is still pressing...

Despite the registration of several monoclonal antibodies such as Biogen's aducanumab (Aduhelm®) and Eli Lilly's donanemab (Leqembi®), there is still a significant medical need for this pathology, which is the most common form of neurodegenerative dementia. These biological therapies, which target the amyloid pathway, have certainly demonstrated their ability to slow cognitive decline in the early stages of the disease, but at the cost of significant adverse effects. This situation offers opportunities for masitinib and AB Science. In fact, the main hypothesis for the pathophysiology of AD was related to the neurotoxicity associated with the aggregation of amyloid-b peptide and misfolded tau protein.

However, the multifactorial nature of the pathology cannot be simply explained by the ab peptides and tau protein. Since the 1990s, the neuro-inflammatory pathway of AD linked to innate immunity has been explored, in which the same partners are found, namely microglia, astrocytes, neurons, but also B and T lymphocytes and a fortiori mast cells. Thus, the microglia would react to the presence of Abs by phagocytosis (immunological barrier activity of the microglia), while the modified (phosphorylated) tau protein would activate the inflammatory processes (Perea et al., 2020).

... an alternative therapeutic proposal

The results of the AB Science phase IIb/III study show that masitinib significantly reduces ($p=0.0003$) cognitive impairment as measured by the ADASCOG scale and improves daily activity as measured by the ADCS-ADL. In this study, masitinib at a dose of 4.5 mg/kg/day was administered with the reference molecules, memantine and anticholinesterase. Furthermore, the treatment effect was maintained for 48 weeks. These data again seem to have satisfied the regulatory agencies, which in both the USA and Europe granted AB Science the right to carry out a confirmatory phase III, the design of which is outlined below.

Cette étude de phase III confirmatoire devrait enrôler 600 patients randomisés 1:1 en deux bras l'un recevant le placebo l'autre le masitinib à 4,5 mg/kg/jour. Ces patients auront eu un diagnostic de MA troubles cognitifs et dépendance fonctionnelle, avec un score initial ASCS-ADL <73 et un score MMSE initial et de base compris entre 14 et 23. Le critère principale d'évaluation sera le changement par rapport à la valeur initiale du score ADCS-ADL à la semaine 24 ainsi que le changement par rapport à l'état initial du score ADAS-Cog 11 à la semaine 24. Quant aux critères d'évaluation secondaire, il s'agira des déterminer le délai de survenue d'une démence sévère (MMSE<10), le changement par rapport aux valeurs initiales des scores ADCS-ADL et ADAS-Cog à la semaine 48.

...qui s'inscrit dans les problématiques actuelles...

Asher et Priefer dans leur revue de 2022, tout en soulignant la complexité de la physiopathologie et la grande variété de cibles « travaillées » au sein d'une multitude d'essais cliniques, menées sur deux décennies sur deux signes cliniques. Dans un article plus récent de 2025, Forlenza et Barbosa évoquent quatre hypothèses comme raisons principales des échecs des essais cliniques dans les MNDs, et plus particulièrement dans la MA. Au premier chef, la conception expérimentale parfois défectueuse, puis la sélection des participants à l'essai clinique, qui devrait pouvoir être améliorée (stratification sur la base de biomarqueurs, ou de méthodes physiques). En outre l'hypothèse biologique actuelle pourrait être amendée par des approches combinées avec des cibles multiples qui rendrait mieux compte de la complexité neurobiologique de la MA ainsi que des MND. Dans le cadre de la MA, de plus en plus d'études scientifiques s'interrogent sur le fait que les plaques amyloïdes pourraient être non plus à l'origine de la pathologie, mais plutôt une réponse de protection au stress que représente l'inflammation (Karran et al., 2022).

Un marché des MND très concurrentiel...

...à cause du peu d'enregistrement réglementaire...

Bien qu'il ait connu des succès substantiels récemment, le secteur des neurosciences ne représentait que 14,16% (32/226) des enregistrements à la FDA pour la période 2018-2023. La ventilation de ces enregistrements est la suivante : Migraines (9), sclérose en plaques (4), maladie d'Alzheimer (3), syndromes parkinsoniens (3), sclérose latérale amyotrophique (2), crises d'épilepsie / épilepsie (3), troubles du spectre de la neuromyéélite optique (2), Syndrome myasthénique de Lambert-Eaton (1), Neurofibromatose I (1), Atrophie musculaire spinale (1), Amyloïdose héréditaire à médiation transthyréline (1), Ataxie de Friedrich (1), Syndrome de Rett (1). Ainsi les affections neurodégénératives comme la SEP (4), la MA (3) le MP (3) la SLA (2) constituent la majeure partie des enregistrements avec 37,5% des approbations de la FDA.

...du besoin d'approches nouvelles et innovantes...

Ces dernières années les traitements des maladies neurodégénératives a considérablement évolué avec non seulement de petites molécules, mais aussi des thérapies biologiques souvent à base d'anticorps, qui ont permis d'améliorer l'évolution naturelle de la pathologie, mais aussi la qualité de vie des patients ainsi que la charge émotionnelle liées à la maladie. On distinguera les dispositifs médicaux stimulant le cerveau, les thérapies non médicamenteuses, le contrôle de l'expression du génome (cf. tofersen), l'immunothérapie passive (cf. anticorps monoclonaux), la modulation de la neuroinflammation. Parmi ces nouvelles approches, la thérapie génique et la thérapie cellulaire, la modulation de la perméabilité de la BHE.

...conduisant à un grand nombre d'opérations...

Les récentes opérations de M&A se sont focalisées sur l'acquisition de cibles ou d'actif dé-risqués comme le souligne IQVIA dans un de ces rapports. Entre 2019 et 2022 le taux de rachat touchant des actifs ou des sociétés en phase III et/ou avec des produits au stade commercial était de 58% en 2023, il est passé à 74%. Un comportement qui a touché aussi bien l'oncologie que les neurosciences. Les deals BMS-Karuna pour \$14 Md, l'opération AbbVie-Cerevel pour \$8,7 Md qui ont pour domaine d'indication la schizophrénie ou encore le rachat de Reata Pharmaceuticals par Biogen (\$7,3 Md) portant le Skyclarys® dans l'ataxie de Friedreich. Une tendance qui se poursuit en 2025, puisque Johnson & Johnson a annoncé le rachat pour \$15 Mds de la société Intra-Cellular Therapies. Selon les estimations le lumateperone (Caplyta®) d'Intra-Cellular, la seule molécule enregistrée par la FDA pour le traitement de la dépression bipolaire et de la schizophrénie, pourrait générer jusqu'à \$5 Mds de ventes.

This confirmatory phase III study should enroll 600 patients randomized 1:1 into two arms, one receiving placebo and the other receiving masitinib at 4.5 mg/kg/day. These patients will have been diagnosed with AD with cognitive impairment and functional dependence, with an initial ASCS-ADL score of <73 and an initial and baseline MMSE score between 14 and 23. The main evaluation criterion will be the change in the initial value of the ADCS-ADL score at week 24, as well as the change in the initial state of the ADAS-Cog 11 score at week 24. The secondary evaluation criteria will be to determine the time to onset of severe dementia (MMSE<10), and the change from baseline in ADCS-ADL and ADAS-Cog scores at week 48.

...which is part of the current issues...

Asher and Priefer in their 2022 review, while emphasizing the complexity of pathophysiology and the wide variety of targets "worked on" in a multitude of clinical trials, conducted over two decades on two clinical signs. In a more recent article from 2025, Forlenza and Barbosa mention four hypotheses as the main reasons for the failure of clinical trials in MNDs, and more particularly in AD. First and foremost, the sometimes defective experimental design, then the selection of participants in the clinical trial, which should be improved (stratification based on biomarkers or physical methods). In addition, the current biological hypothesis could be amended by combined approaches with multiple targets that would better account for the neurobiological complexity of AD as well as NDD. In the context of AD, more and more scientific studies are questioning the fact that amyloid plaques may no longer be the cause of the pathology, but rather a protective response to the stress caused by inflammation (Karran et al., 2022).

A highly competitive market...

...due to the low level of regulatory registration...

Despite recent substantial successes, the neuroscience sector accounted for only 14.16% (32/226) of FDA registrations for the period 2018-2023. The breakdown of these registrations is as follows: Migraines (9), multiple sclerosis (4), Alzheimer's disease (3), Parkinson's syndromes (3), amyotrophic lateral sclerosis (2), epileptic seizures (3), neuro-myelitis optica spectrum disorders (2), Lambert-Eaton myasthenic syndrome (1), neurofibromatosis type I (1), spinal muscular atrophy (1), transthyretin-mediated hereditary amyloidosis (1), Friedrich's ataxia (1), Rett syndrome (1). Neurodegenerative diseases such as MS (4), AD (3), PD (3) and ALS (2) therefore account for the majority of registrations, with 37.5% of FDA approvals.

...the need for innovative approaches...

In recent years, the treatment of neurodegenerative diseases has evolved considerably with not only small molecules, but also biological therapies, often based on antibodies, which have made it possible to improve the natural evolution of the pathology, but also the quality of life of patients as well as the emotional burden associated with the disease. A distinction is made between medical devices that stimulate the brain, non-drug therapies, control of genome expression (cf. tofersen), passive immunotherapy (cf. monoclonal antibodies), modulation of neuroinflammation. Among these new approaches are gene therapy and cell therapy, and modulation of the permeability of the BBB.

... leading to a large number of operations ...

Recent M&A transactions have focused on the acquisition of de-risked targets or assets, as IQVIA highlights in one of its reports. Between 2019 and 2022, the buyback rate for assets or companies in phase III and/or with products in the commercial stage was 58%. In 2023, it rose to 74%. This behavior has affected both oncology and neuroscience. The BMS-Karuna deal for \$14 billion, the AbbVie-Cerevel deal for \$8.7 billion, which both target schizophrenia, and the acquisition of Reata Pharmaceuticals by Biogen (\$7.3 billion) for Skyclarys® in Friedreich's ataxia. This trend is set to continue in 2025, as Johnson & Johnson has announced the \$15 billion acquisition of Intra-Cellular Therapies. According to estimates, Intra-Cellular's lumateperone (Caplyta®), the only molecule registered by the FDA for the treatment of bipolar depression and schizophrenia, could generate up to \$5 billion in sales.

Il en est de même pour des petites molécules comme les inhibiteurs de PI3Ka de Scorpion Therapeutics qui ont été racheté par Eli Lilly pour un montant pouvant atteindre \$2,5 Mds (upfront \$1 Md et milestones jusqu'à \$1,5 Mds). Une opération particulièrement intéressante en termes de structuration. Facialement elle apparaît comme une acquisition complète de la société alors que le actifs non PI3Ka sont logés dans une NewCo distincte, dans laquelle les actionnaires existants conservent une participation majoritaire et Eli Lilly une participation minoritaire. On assiste à deux phénomènes. L'un est la concurrence pour des actifs prometteurs en phase finales, qui conduits les laboratoires pharmaceutiques à se tourner vers des entreprises de biotech aux portefeuilles plus précoces mais aux données prometteuses. L'autre aspect est la transformation des opérations de M&A en une sorte de nouveaux accords de licences eu égard à la structuration et la ventilation des paiements entre upfront et milestones voire avec des earnouts.

On constate également une accélération des accords de licences, avec notamment une attention accrue aux aspects de neuroinflammation dans le cas des maladies neurodégénératives. Ainsi, l'accord entre Roche et Ionis sur les programmes basés sur l'ARN dans la maladie d'Huntington et la maladie d'Alzheimer pour \$60 m upfront. Eli Lilly et Asahi Kasei Pharma ont signé un accord de licence en 2021 portant sur AK1780, un inhibiteur oral du récepteur P2X7 associé aux mécanismes de neuroinflammation. Asahi Kasei Pharma a reçu un upfront de \$20 m. Cependant, les cibles plus traditionnelles (A-β et protéine τ) continuent à susciter de l'intérêt comme on peut le voir avec l'accord de licence pour \$1,9 Mds entre Genentech et Sangamo. Cet accord porte sur des thérapies génomiques ciblant la protéine Tau et utilisant les technologies de répresseur à doigt de zinc. Sangamo accorde aussi une licence exclusive à Roche sur STAC-BBB une technologie à base de capsid adéno-associée (AAV) neurotrope capable de franchir la BHE. En 2023, Coya Therapeutics et Dr. Reddy's Laboratories ont signé un accord de licence portant sur le COYA302 (combinaison de Low dose IL-2 et de CTLA4-Ig) dans le SLA.

Nous pensons comme lors de l'initiation de couverture de la société, que les résultats scientifiques et cliniques positionnent parfaitement le masitinib dans le traitement de la neuroinflammation dans la SLA mais aussi dans les DFT comme dans la MA ou encore la SEP. AB Science, qui adresse, « cette nouvelle frontière thérapeutique » (cf. Fullerton et Gilroy, 2016) développe donc une alternative thérapeutique différente en bloquant les activités pro-inflammatoires des mastocytes dans le triptyque astrocytes-microglie-mastocytes. AB Science avec le masitinib propose un candidat polyvalent ciblant aussi bien les déficits cognitifs avec les DFT et la MA que les déficits fonctionnels avec la SEP et la SLA. Une multiplicité d'indication sur des marché importants pouvant attirer nombre de candidats corporates (grands laboratoires, laboratoires de taille intermédiaire, biopharmas) souhaitant se positionner sur les neurosciences et le traitement des pathologies neurodégénératives avec une molécule connue et reconnue par les agences réglementaires. Par ailleurs, AB Science et le secteur devraient bénéficier des résultats à venir de l'essai de phase III PERSEUS de Sanofi (utilisation d'un inhibiteur de BTK ciblant l'inflammation dans la SEP-PP). De même, les résultats de Coya Therapeutics qui aborde le problème de l'inflammation neuronale dans la SLA par le biais d'une combinaison de cytokine et d'anticorps anti-point de contrôle immunitaire (LD IL-2+ CTLA4-Ig).

Pour toutes ces raisons, nous demeurons positifs sur la valeur, sur le potentiel de la molécule, sur la capacité du management aujourd'hui en phase avec les agences réglementaires à initier rapidement un ou plusieurs partenariats sur la base des résultats de phase IiB/III et sur les potentialités des phases III confirmatoires autorisées par la FDA et l'EMA. Notre objectif de cours s'établit à 3,46 €

The same is true for small molecules such as Scorpion Therapeutics' PI3Ka inhibitors, which were bought by Eli Lilly for up to \$2.5 billion (upfront \$1 billion and milestones up to \$1.5 billion). A particularly interesting operation in terms of structuring. On the surface, it appears to be a complete acquisition of the company, while the non-PI3Ka assets are housed in a separate NewCo, in which the existing shareholders retain a majority stake and Eli Lilly a minority stake. Two phenomena are occurring. One is the competition for promising late-stage assets, which is leading pharmaceutical companies to turn to biotech companies with earlier-stage portfolios but promising data. The other aspect is the transformation of M&A transactions into a kind of new licensing agreements with regard to the structuring and breakdown of payments between upfront and milestones or even with earnouts.

We are also seeing an acceleration in licensing agreements, with a particular focus on the neuroinflammation aspects of neurodegenerative diseases. The agreement between Roche and Ionis on RNA-based programs for Huntington's disease and Alzheimer's disease, for example, is worth \$60m upfront. Eli Lilly and Asahi Kasei Pharma signed a licensing agreement in 2021 for AK1780, an oral inhibitor of the P2X7 receptor associated with neuroinflammation mechanisms. Asahi Kasei Pharma received an upfront payment of \$20m. However, more traditional targets (A-b and t-protein) continue to attract interest, as can be seen from the \$1.9 bn licensing agreement between Genentech and Sangamo. This agreement covers genomic therapies targeting the Tau protein using zinc finger repressor technologies. Sangamo also grants Roche an exclusive license to STAC-BBB, a neurotropic adeno-associated capsid (AAV) technology capable of crossing the BBB. In 2023, Coya Therapeutics and Dr. Reddy's Laboratories signed a licensing agreement for COYA302 (a combination of low-dose IL-2 and CTLA4-Ig) in ALS.

We believe, as we did when the company was first established, that the scientific and clinical results perfectly position masitinib in the treatment of neuroinflammation in ALS but also in FTD as well as in AD or even MS. AB Science, which addresses "this new therapeutic frontier" (cf. Fullerton and Gilroy, 2016), is therefore developing a different therapeutic alternative by blocking the pro-inflammatory activities of mast cells in the astrocytes-microglia-mast cells triad. Ab Science, with masitinib, offers a versatile candidate targeting both cognitive deficits with FTD and AD and functional deficits with MS and ALS. A multiplicity of targets in important markets that can attract a number of corporate candidates (large laboratories, mid-sized laboratories, biopharmas) wishing to position themselves in the neurosciences and the treatment of neurodegenerative pathologies with a molecule known and recognized by regulatory agencies. In addition, AB Science and the sector should benefit from the upcoming results of Sanofi's Phase III PERSEUS trial (use of a BTK inhibitor targeting inflammation in PPMS). Similarly, the results of Coya Therapeutics, which addresses the problem of neuronal inflammation in ALS through a combination of cytokine and immune checkpoint antibodies (LD IL-2+ CTLA4-Ig).

For all these reasons, we remain positive about the value and potential of the molecule, and about the ability of the management, now in step with the regulatory agencies, to quickly initiate one or more partnerships based on the results of phase IiB/III and on the potential of the confirmatory phase III trials authorized by the FDA and the EMA. Our target price is €3.46.

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

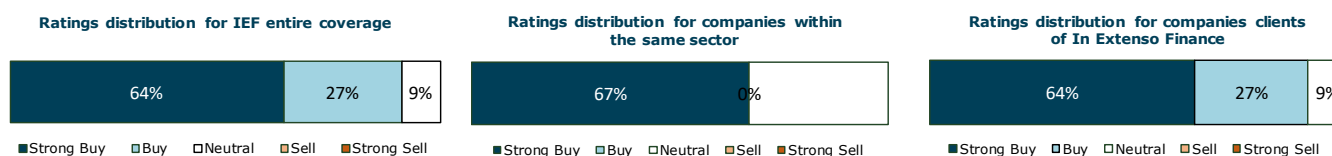
The analyst, In Extenso or any of its employees is a shareholder of the issuer	The issuer subject of this report is a shareholder of In Extenso	Other financial interest between In Extenso and the issuer	In Extenso is a market maker or liquidity provider in financial instruments issued by this issuer	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
April 3 rd , 2025	Equity Flash Strong Buy	€3.46
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.