

INTERVIEW

**Découvrez AB Science, sponsor du colloque
"SLA & maladies du motoneurone : quelles pistes pour demain ?"
organisé par France Biotech**

Le masitinib est développé dans le traitement de la sclérose latérale amyotrophique et d'autres maladies neurodégénératives. Comment agit-il sur l'évolution de ces maladies ?

Plusieurs publications scientifiques ont établi que le masitinib exerce une neuroprotection dans la moelle épinière (le système nerveux central) et le système nerveux périphérique [1-6]. Cette action se produit en agissant sur deux cellules clefs, les mastocytes et les microgliocytes, impliqués dans la destruction des motoneurons. Par cette action, le masitinib pourrait ralentir la progression de la maladie.

Il s'agit d'un mode d'action unique parmi les différentes options thérapeutiques évaluées dans le traitement de ces maladies.

Ces données pharmacologiques soutiennent les résultats cliniques montrant que le masitinib peut apporter un bénéfice en termes de survie s'il est administré à un stade précoce de la SLA.

Elles soutiennent également les résultats cliniques positifs obtenus avec le masitinib dans deux autres pathologies neurodégénératives, la sclérose en plaques [7] et la maladie d'Alzheimer [8], où les mêmes mécanismes contribuent à la progression de la maladie.



Quelle a été l'efficacité du masitinib reportée avec les études cliniques dans la sclérose latérale amyotrophique ?

L'évaluation de l'efficacité du masitinib se base sur une étude clinique de phase 2B/3 impliquant 394 patients et qui a fait l'objet de deux publications scientifiques distinctes [9-10].

Cette étude a été positive sur le critère d'évaluation principal et a montré que le masitinib à la dose de 4,5 mg/kg/jour en association avec le riluzole était capable de ralentir de manière significative (p-value <0,05) la diminution du score fonctionnel (ALSFRS) de 27% par rapport au contrôle actif riluzole après 48 semaines de traitement. Il a également été observé un effet statistiquement significatif (p<0,05) sur d'autres composantes de la maladie, à savoir avec un ralentissement de 29% de la détérioration de la qualité de vie, et un ralentissement de 22% de la détérioration de la fonction respiratoire.

Cette étude a également fait l'objet d'un suivi à long terme des données de survie. L'analyse de survie a concerné tous les patients initialement recrutés dans l'étude AB10015 pendant une durée moyenne de 75 mois à partir de la date du diagnostic. Chez les patients (n=113) dont la sévérité de la maladie était modérée au moment de l'inclusion (score ≥ 2 sur chaque composante individuelle du score ALSFRS), il a été observé que le traitement avec le masitinib à la dose de 4,5 mg/kg/jour en association au riluzole prolongeait la survie de 25 mois par rapport aux patients traités par le riluzole seul (médiane de survie globale de 69 mois contre 44 mois, respectivement, P=0,037), avec une réduction du risque de décès de 44%.

1. Quelles sont les prochaines étapes attendues pour le masitinib dans la SLA ?

Une étude de phase 3 confirmatoire (AB19001) est en cours.

Elle inclut les patients dont la sévérité de la maladie est encore modérée au moment de l'inclusion et pour lesquels la première étude de phase 2B/3 a montré le plus grand bénéfice, avec notamment une augmentation de la médiane de survie de 25 mois.

Les patients inclus dans cette étude sont suivis pendant 48 semaines et ils reçoivent soit le traitement de référence seul (riluzole), soit le traitement de référence plus le masitinib.

Cette étude est une étude internationale multicentrique réalisée principalement en Europe et aux Amériques. Elle recrute 495 patients.

Nous encourageons activement les patients à participer à cette étude afin de confirmer au plus vite l'efficacité du masitinib pour permettre en cas de résultats positifs son enregistrement et en faire bénéficier le plus grand nombre.

Quand les patients peuvent-ils espérer avoir accès à ce nouveau traitement si son efficacité est confirmée ?

AB Science a récemment reçu l'autorisation de l'autorité de santé canadienne (Santé Canada) pour soumettre une demande de mise sur le marché conditionnelle du masitinib dans le traitement de la sclérose latérale amyotrophique (SLA). En cas de décision favorable à l'issue de la période d'évaluation, le masitinib pourrait être disponible commercialement au Canada d'ici fin 2022.

Suite à la décision de Santé Canada, AB Science a l'intention de discuter d'une approbation conditionnelle avec l'EMA pour l'Europe et d'une approbation accélérée avec la FDA pour les États-Unis.

Références

1. Kovacs M, Alamón C, Maciel C, et al. The pathogenic role of c-Kit+ mast cells in the spinal motor neuron-vascular niche in ALS. *Acta Neuropathol Commun.* 2021;9(1):136. Published 2021 Aug 13. doi:10.1186/s40478-021-01241-3
2. Harrison JM, Rafuse VF. Muscle fiber-type specific terminal Schwann cell pathology leads to sprouting deficits following partial denervation in SOD1G93A mice. *Neurobiol Dis.* 2020;145:105052. doi:10.1016/j.nbd.2020.105052
3. Trias E, Kovacs M, King PH, et al. 2020. Schwann cells orchestrate peripheral nerve inflammation through the expression of CSF1, IL-34, and SCF in amyotrophic lateral sclerosis. *Glia* 68, 1165–1181. <https://doi.org/10.1002/glia.2376>
4. Trias E, King PH, Si Y, et al. (2018). Mast cells and neutrophils mediate peripheral motor pathway degeneration in ALS. *JCI Insight*;3(19):e 123249.
5. Trias E, Ibarburu S, Barreto-Núñez R, et al. (2017). Evidence for mast cells contributing to neuromuscular pathology in an inherited model of ALS. *JCI Insight*;2(20):e 95934.
6. Trias E, Ibarburu S, Barreto-Núñez R, et al. (2016). Post-paralysis tyrosine kinase inhibition with masitinib abrogates neuroinflammation and slows disease progression in inherited amyotrophic lateral sclerosis. *Journal of Neuroinflammation*; 13:177.
7. Vermersch P, Brieva-Ruiz L, Fox RJ, et al. Efficacy and Safety of Masitinib in Progressive Forms of Multiple Sclerosis: A Randomized, Phase 3, Clinical Trial. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm* 2022;9:e1148. doi:10.1212/NXI.0000000000001148
8. Dubois B, Hermine O, et al. (2021), Masitinib in mild to moderate Alzheimer's disease: Results from study AB09004. *Alzheimer's Dement.*, 17: e049866. <https://doi.org/10.1002/alz.049866>
9. Mora JS, Bradley WG, Chaverri D, et al. Long-term Survival Analysis of Masitinib in Amyotrophic Lateral Sclerosis. *Ther Adv Neurol Disord* 2021, Vol. 14: 1-16 doi:10.1177/17562864211030365
10. Mora JS, Genge A, Chio A, et al. Masitinib as an add-on therapy to riluzole in patients with amyotrophic lateral sclerosis: a randomized clinical trial. *Amyotroph Lateral Scler Frontotemporal Degener.* 2020;21(1-2):5-14. doi:10.1080/21678421.2019.1632346

