



AB SCIENCE PRESENTE LES RESULTATS DE L'ETUDE DE PHASE 2B/3 DU MASITINIB DANS LA MALADIE D'ALZHEIMER

Paris, le 18 décembre 2020, 8.30h CET

AB Science SA (NYSE Euronext – FR0010557264 – AB) communique aujourd'hui les résultats de l'étude de phase 2B/3 évaluant le masitinib dans la maladie d'Alzheimer ainsi que des détails complémentaires sur le mode d'action du masitinib dans cette pathologie.

La présentation de ces résultats est également disponible sur le site internet de la société ou en suivant ce [lien](#).

Les points clés de cette présentation sont les suivants :

Le mode d'action du masitinib dans la maladie d'Alzheimer (MA) est basé sur quatre cibles, qui présentent un potentiel effet synergique :

- **Modulation de la microglie** : la microglie est impliquée dans les processus neuro-inflammatoires associés à la maladie d'Alzheimer et le masitinib module l'activité de la microglie via l'inhibition de la kinase CSFR-1.
- **Protection des synapses** : les synapses sont altérées dans la maladie d'Alzheimer et le masitinib a démontré qu'il favorisait la récupération des marqueurs synaptiques dans un modèle murin de la maladie d'Alzheimer.
- **Inhibition de la protéine Tau** : les agrégats de la protéine Tau sont constitutifs de la physiopathologie de la maladie d'Alzheimer. Le masitinib inhibe la kinase FYN, une kinase qui module la phosphorylation de la protéine Tau. Le masitinib empêche également l'accumulation de fibrilles amyloïdes dans l'hippocampe de jeunes souris dans un modèle de la maladie d'Alzheimer.
- **Contrôle de l'activité des mastocytes** : des souris dépourvues de mastocytes ne développent pas de symptômes liés à la maladie d'Alzheimer. Le masitinib bloque l'activité des mastocytes par l'inhibition des kinases c-Kit, LYN et FYN. De plus, les plaques β -amyloïde activent les mastocytes et des modèles de souris transgéniques présentant la maladie d'Alzheimer traités par le masitinib ont montré une résistance aux troubles cognitifs.

Les données précliniques suivantes sont également présentées, sur la base d'expériences menées par l'Institut du Cerveau (ICM) de Paris dans un modèle transgénique de souris présentant la maladie d'Alzheimer et qui démontraient que le masitinib peut :

- rétablir complètement la déficience cognitive dans l'expérience de la piscine de Morris (Morris Water Maze) ;
- rétablir complètement la capacité à mettre en place une stratégie de navigation dans l'expérience de la piscine de Morris ;
- présenter un effet neuroprotecteur contre la perte synaptique grâce à l'inhibition des mastocytes.

Le programme de développement clinique du masitinib dans la maladie d'Alzheimer comprend l'étude de preuve de concept AB04024 (Piette, 2011) et l'étude de phase 2B/3 AB09004.

Le masitinib est indiqué chez les patients présentant une démence légère à modérée, avec un score MMSE (*Mini Mental State Examination*) allant de 12 à 25. Il s'agit d'un positionnement différent et unique par rapport aux autres composés.

Il existe actuellement quatre médicaments utilisés pour le traitement de la maladie d'Alzheimer avec démence légère ou modérée (Donepezil, Rivastigmine, Galantamine et Memantine), ayant été approuvés il y a 20 ans. Le masitinib a été évalué en combinaison avec ces traitements de référence.

L'étude AB09004 était une étude internationale, randomisée, contrôlée par placebo, de phase 2B/3 évaluant différentes doses de masitinib comme traitement de patients atteints de la maladie d'Alzheimer avec une démence légère ou modérée. Cette étude a comparé l'efficacité et la tolérance du masitinib par rapport au placebo après 24 semaines de traitement lorsqu'il est administré en complément d'un inhibiteur de la cholinestérase (donépézil, rivastigmine ou galantamine) et/ou de la mémantine.

L'étude AB09004 était composée de deux sous-études indépendantes testant deux schémas posologiques distincts (masitinib 4,5 mg/kg/jour par rapport à son propre contrôle placebo (n=358, randomisation 1:1), et masitinib 6,0 mg/kg/jour titré par rapport à son propre contrôle placebo (n=277, randomisation 2:1).

L'étude devait être considérée comme positive si une amélioration significative était atteinte sur le score ADAS-Cog ou le score ADCS-ADL avec un niveau de signification statistique de 2,5%.

Les caractéristiques des patients à l'inclusion étaient équilibrées entre les groupes de traitement. Les résultats de l'étude AB9004 sont les suivants :

- L'étude a atteint son critère d'évaluation principal, démontrant une réduction statistiquement significative des troubles cognitifs sur la base du score ADAS-COG ($p=0,0003$). L'effet du traitement par rapport au bras de contrôle, c'est-à-dire entre la différence de groupe de la moyenne des moindres carrés (LS Mean) et l'erreur standard associée (SE) du score ADAS-Cog, était de -2,15 (0,59).
- L'analyse de sensibilité sur le critère ADAS-Cog basée sur la méthode d'imputation *jump to reference* est restée positive ($p=0,0016$), démontrant un effet statistiquement significatif.
- L'étude a démontré une amélioration statistiquement significative sur le score ADCS-ADL, un score qui évalue l'autonomie et les activités de la vie quotidienne ($p=0,0381$). La différence de la moyenne LS (SE) dans sur le critère ADCS-ADL était de 1,82 (0,87).
- L'analyse de sensibilité sur le critère ADAS-ADL basée sur la méthode d'imputation *jump to reference* a montré un avantage numérique proche d'être statistiquement significatif ($p=0,0512$) en faveur du masitinib.
- L'étude a démontré une amélioration de 71% du score CIBIC, statistiquement significative par rapport au placebo ($p=0,040$).
- L'étude a montré un avantage numérique (non statistiquement significatif) en faveur du masitinib sur les score de MMSE, le CDR et le NPI.
- Aucun effet significatif du traitement n'a été observé sur les score ADAS-Cog ou ADCS-ADL au cours des sous-études à plus forte dose du masitinib (augmentation de dose jusqu'à 6,0 mg/kg/jour). Ce résultat provient potentiellement d'une amélioration observée dans le groupe placebo, probablement influencée par le faible nombre de patients recrutés dans le groupe placebo à forte dose ($n<100$). En outre, il n'y a pas eu d'efficacité supérieure avec la dose de 6,0 mg/kg/jour par rapport à la dose de 4,5 mg/kg/jour. Par conséquent, il peut être conclu que la dose efficace du masitinib dans la maladie d'Alzheimer serait de 4,5 mg/kg/jour.
- Dans le cadre d'une analyse de sensibilité *post-hoc et* afin d'évaluer l'impact de cet effet placebo divergent, le masitinib 4,5 mg/kg/jour a été comparé avec les groupes placebo regroupés et l'analyse ADAS-Cog est restée significative ($p=0,0004$).
- Il y a eu significativement moins de patients ($p=0,0403$) atteignant le stade de la démence sévère ($MMSE<10$) et une diminution significative ($HR_{0,19}$ $p=0,0276$) du délai avant la démence sévère avec masitinib 4,5 mg/kg/jour par rapport aux groupes placebo.
- Le profil de tolérance du masitinib était conforme au profil de risque connu du masitinib.

AB Science a déposé une nouvelle demande de brevet sur la base des résultats de l'étude AB09004. Ce brevet, s'il était accordé, permettrait à AB Science de conserver les droits exclusifs sur l'utilisation du masitinib dans la maladie d'Alzheimer jusqu'en 2041.

Bruno Dubois (MD, PhD), professeur de neurologie à l'Institut neurologique du CHU de la Salpêtrière à Paris en France et coordonnateur de l'étude a déclaré : « *Le design de l'étude de phase 2B/3 AB09004 dans la maladie d'Alzheimer était bien conçu car il permettait de comparer le masitinib en combinaison avec les traitements de référence aux traitements de référence administrés seuls, et a généré des résultats très encourageants, ce qui pourrait constituer un espoir de traitement pour les patients atteints de cette pathologie.* »

Philip Scheltens (MD, PhD), professeur de neurologie cognitive et directeur du centre Alzheimer au centre médical universitaire VU à Amsterdam a déclaré : « *Les résultats de l'étude AB09004 mettent en lumière un nouveau mécanisme d'action, ce qui est très intéressant compte tenu de la nécessité d'un traitement efficace dans la maladie d'Alzheimer. Ces résultats positifs constituent une base solide pour le lancement d'une étude confirmatoire de phase 3.* »

Jeffrey L. Cummings (MD), directeur du Chamber-Grundy Center for Transformative Neuroscience à l'UNLV de Las Vegas a déclaré : « *Les données de cette étude sont prometteuses et soutiennent l'utilisation du masitinib à la dose de 4,5 mg/kg/jour pour une future étude confirmatoire. Sur la base du mécanisme d'action du masitinib ciblant le système immunitaire inné via les mastocytes et la microglie, il devrait être possible d'établir une corrélation entre les résultats cliniques et les biomarqueurs de la neuro-inflammation et cela devrait être une caractéristique importante de la prochaine étude.* »

Biographies des intervenants :

Les intervenants suivants ont participé à la conférence virtuelle de présentation de ces résultats :

Bruno Dubois

Bruno Dubois est actuellement professeur de neurologie à l'Institut neurologique du CHU de la Salpêtrière à Paris, Université Pierre et Marie Curie Paris VI. Il est directeur du département de neurologie comportementale et du centre de recherche sur la démence de l'hôpital. Il est également directeur de l'unité de recherche Inserm U-610 de l'ICM (Institut du Cerveau et de la Moelle Epinière). Il est coordinateur du Centre national de référence sur les démences rares et du Centre national de référence pour les patients Alzheimer jeunes. Il est président du Comité scientifique de France-Alzheimer et de l'IFRAD (International Fund Raising for Alzheimer's disease), consultant pour le programme Human Frontier et expert de l'Agence française du médicament. Il est membre du Consortium européen sur la maladie d'Alzheimer (EADC). Il a publié des études anatomiques et biochimiques sur les systèmes cholinergiques centraux chez les rongeurs et les humains, sur la neuropharmacologie cognitive et sur la neuropsychologie chez les patients atteints de démence, en particulier la mémoire et les fonctions exécutives.

Il a récemment organisé un consensus d'experts sur les nouveaux critères de la maladie d'Alzheimer et un groupe de travail sur les nouveaux critères de la démence de la maladie de Parkinson. Il est le principal ou le co-chercheur d'un certain nombre de programmes de recherche axés sur la maladie d'Alzheimer, la maladie d'Alzheimer prodromique et la démence dans la maladie de Parkinson.

Philip Scheltens

Philip Scheltens, MD, PhD, est professeur de neurologie cognitive et directeur du centre Alzheimer au centre médical universitaire VU à Amsterdam, ainsi que professeur honoraire de neurologie à l'University College London.

De 2011 à 2015, il a été le directeur scientifique de l'Institut néerlandais Pearlstring (PSI). En 2013, il a été nommé vice-président du conseil d'administration de l'association néerlandaise "Deltaplan Dementie". Depuis 2015, il est membre du conseil d'administration de l'Académie royale des sciences et des arts. Ses principaux intérêts cliniques et de recherche portent sur la démence au sens large, de la recherche fondamentale aux soins et à la recherche translationnelle. Il est actif dans le domaine des biomarqueurs et des essais cliniques et a été l'investigateur principal (inter) national de nombreuses études, y compris les essais cliniques multicentriques de phase I-III.

Il est le fondateur et le directeur du Centre VUmc Alzheimer aux Pays-Bas depuis 2000, et au cours de cette période, il a produit plus de 50 thèses de doctorat. Il a également fondé l'Alzheimer Research Center, un centre dédié et spécialisé dans les essais cliniques sur la maladie d'Alzheimer, où il est aujourd'hui conseiller scientifique et membre du conseil d'administration.

Le Dr Scheltens est un membre actif de plusieurs sociétés, dont la Société néerlandaise de neurologie, l'AAN, le Consortium d'imagerie Alzheimer, le Consortium ISTAART et le PCNE. Il a contribué à l'organisation de plusieurs conférences nationales et internationales, dont le Symposium d'imagerie rattaché à l'AAIC. Il est membre du conseil d'administration du panel sur la démence de l'EAN.

Il est co-rédacteur en chef de Alzheimer's Research & Therapy et agit en tant que réviseur ad hoc d'articles scientifiques pour toutes les principales revues. Il est l'auteur de plus de 730 articles évalués par des pairs et de plus de 50 chapitres de livres. Son facteur Hirsch actuel est de 117 (Google Scholar).

Jeffrey L. Cummings

Jeffrey L. Cummings, M.D., est directeur du Chamber-Grundy Center for Transformative Neuroscience à l'UNLV à Las Vegas. Le Dr Cummings est chercheur principal/directeur du Centre de neurodégénérescence et de neuroscience translationnelle financé par les National Institutes of Health/National Institute of General Medical Sciences.

Le Dr Cummings est un chercheur de renommée mondiale dans le domaine de la maladie d'Alzheimer et un leader dans les essais cliniques. Il a été récompensé pour ses recherches et ses contributions à la direction dans le domaine de la maladie d'Alzheimer par le prix Henderson de l'American Geriatrics Society (2006), le prix de recherche Ronald et Nancy Reagan de la National Alzheimer's Association (2008) et le prix de la Société de neurologie comportementale et cognitive pour l'ensemble de ses réalisations (2017). En 2010, il a été honoré par l'Association américaine de psychiatrie gériatrique qui lui a décerné le prix du meilleur scientifique. Il a été présenté dans le Gentlemen's Quarterly (juin 2009) comme une "Rockstar of Science". Les intérêts du Dr Cummings englobent les essais cliniques, le développement de nouvelles thérapies pour les maladies du cerveau et l'interface entre les neurosciences et la société.

Le Dr Cummings était auparavant professeur de neurologie et de psychiatrie à l'université de Californie, Los Angeles (UCLA), directeur du Mary S. Easton Center for Alzheimer's Disease Research à UCLA et directeur du Deane F. Johnson Center for Neurotherapeutics à UCLA. Il a été président de la Behavioral Neurology Society et de l'American Neuropsychiatric Association. Le Dr Cummings est l'auteur ou l'éditeur de 39 livres et a publié plus de 700 articles évalués par des pairs.

Le Dr Cummings a effectué sa résidence en neurologie et a bénéficié d'une bourse de recherche en neurologie comportementale à l'université de Boston. Sa formation aux États-Unis a été suivie d'une bourse de recherche en neuropathologie et neuropsychiatrie au National Hospital for Nervous Diseases, Queen Square, Londres.

Olivier Hermine, MD, PhD

Olivier Hermine, MD, PhD, est professeur d'hématologie à l'Université Paris V-René Descartes, chef du service d'hématologie adulte de l'hôpital Necker (Paris), membre de l'Académie des Sciences et auteur de plus de 700 publications internationales. Olivier Hermine est également co-fondateur d'AB Science et président de son comité scientifique.

À propos du masitinib

Le masitinib est un nouvel inhibiteur de tyrosine kinase, administré par voie orale, qui cible les mastocytes et les macrophages, cellules essentielles de l'immunité, par l'inhibition d'un nombre limité de kinases. En raison de son mode d'action unique, le masitinib peut être développé dans un grand nombre de pathologies, en oncologie, dans les maladies inflammatoires, et certaines maladies du système nerveux central. En oncologie, par son activité d'immunothérapie, le masitinib peut avoir un effet sur la survie, seul ou en association avec la chimiothérapie. Par son activité sur le mastocyte et les cellules microgliales et donc par son effet inhibiteur sur l'activation du processus inflammatoire, le masitinib peut avoir un effet sur les symptômes associés à certaines pathologies inflammatoires et du système nerveux central.

À propos d'AB Science

Fondée en 2001, AB Science est une société pharmaceutique spécialisée dans la recherche, le développement, et la commercialisation d'inhibiteurs de protéines kinases (IPK), une classe de protéines ciblées dont l'action est déterminante dans la signalisation cellulaire. Nos programmes ne ciblent que des pathologies à fort besoin médical, souvent mortelles avec un faible taux de survie, rares, ou résistantes à une première ligne de traitement.

AB Science a développé en propre un portefeuille de molécule et la molécule phare d'AB Science, le masitinib, a déjà fait l'objet d'un enregistrement en médecine vétérinaire et est développée chez l'homme en oncologie, dans les maladies neurodégénératives et dans les maladies inflammatoires. La Société a son siège à Paris et est cotée sur Euronext Paris (Ticker : AB).

Plus d'informations sur la Société sur le site Internet : www.ab-science.com

Déclarations prospectives – AB Science

Ce communiqué contient des déclarations prospectives. Ces déclarations ne constituent pas des faits historiques. Ces déclarations comprennent des projections et des estimations ainsi que les hypothèses sur lesquelles celles-ci reposent, des déclarations portant sur des projets, des objectifs, des intentions et des attentes concernant des résultats financiers, des événements, des opérations, des services futurs, le développement de produits et leur potentiel ou les performances futures.

Ces déclarations prospectives peuvent souvent être identifiées par les mots « s'attendre à », « anticiper », « croire », « avoir l'intention de », « estimer » ou « planifier », ainsi que par d'autres termes similaires. Bien qu'AB Science estime que ces déclarations prospectives sont raisonnables, les investisseurs sont alertés sur le fait que ces déclarations prospectives sont soumises à de nombreux risques et incertitudes, difficilement prévisibles et généralement en dehors du contrôle d'AB Science qui peuvent impliquer que les résultats et événements effectifs réalisés diffèrent significativement de ceux qui sont exprimés, induits ou prévus dans les informations et déclarations prospectives. Ces risques et incertitudes comprennent notamment les incertitudes inhérentes aux développements des produits de la Société, qui pourraient ne pas aboutir, ou à la délivrance par les autorités compétentes des autorisations de mise sur le marché ou plus généralement tous facteurs qui peuvent affecter la capacité de commercialisation des produits développés par AB Science ainsi que ceux qui sont développés ou identifiés dans les documents publics déposés par AB Science auprès de l'AMF, y compris ceux énumérés dans le chapitre 4 « Facteurs de risques » du document de référence d'AB Science enregistré auprès de l'AMF le 22 novembre 2016, sous le numéro R. 16-078. AB Science ne prend aucun engagement de mettre à jour les informations et déclarations prospectives sous réserve de la réglementation applicable notamment les articles 223-1 et suivants du règlement général de l'AMF.

Pour tout renseignement complémentaire, merci de contacter :

AB Science

Communication financière

investors@ab-science.com

Relations Médias France

NewCap

Arthur Rouillé

arouillé@newcap.fr

+33 (0)1 44 71 00 15

Relations Médias Etats-Unis

RooneyPartners

Jeffrey Freedman

jfreedman@rooneyco.com

+1 646 532 0191