



COMMUNIQUE DE PRESSE

AB SCIENCE A RECU L'APPROBATION DE LA FOOD AND DRUG ADMINISTRATION (FDA) AMÉRICAINE POUR INITIER UNE ÉTUDE CONFIRMATOIRE DE PHASE 3 AVEC LE MASITINIB DANS LE TRAITEMENT DE LA MALADIE D'ALZHEIMER

Paris, 21 novembre 2022, 18h

AB Science SA (Euronext - FR0010557264 - AB) annonce aujourd'hui que son étude clinique de phase III (AB21004) dans la maladie d'Alzheimer légère à modérée a été approuvée par la Food and Drug Administration (FDA) américaine.

Cette décision fait suite aux autorisations similaires reçues de plusieurs pays européens, dont l'Agence française du médicament (ANSM).

Le Professeur Olivier Hermine, président du comité scientifique d'AB Science et membre de l'Académie des Sciences, a déclaré : *"L'autorisation de lancer cette étude confirmatoire délivrée par les principales agences de santé internationales montre que le masitinib est considéré comme un candidat médicament crédible dans la maladie d'Alzheimer dans la population la plus nombreuse et donc stratégiquement la plus importante, qui correspond aux patients atteints de démence légère et modérée. Cette population s'est avérée particulièrement difficile pour les études cliniques au cours des vingt dernières années et représente toujours un besoin médical très important. Sur la base de son mécanisme d'action, nous pensons que le masitinib pourrait agir sur l'évolution de la maladie en raison de sa capacité à faire passer la microglie et les mastocytes d'un phénotype neurodégénératif à un phénotype neuroprotecteur dans la maladie d'Alzheimer ainsi que dans d'autres troubles neurodégénératifs tels que la sclérose latérale amyotrophique (SLA) et les formes progressives de la sclérose en plaques"*.

L'étude AB21004 est une étude de phase 3 randomisée en double aveugle visant à évaluer la tolérance et l'efficacité du masitinib chez les patients atteints de la maladie d'Alzheimer légère ou modérée, en association aux traitements de référence, à savoir les inhibiteurs de la cholinestérase et/ou la mémantine. L'étude doit recruter 600 patients dont le diagnostic clinique de maladie d'Alzheimer légère ou modérée a été confirmé, ce qui correspond à un score MMSE (Mini Mental State Examination) compris entre 14 et 25, inclus.

L'objectif de l'étude AB21004 est de confirmer les résultats de la première étude de phase 2B/3, AB09004, qui a montré que le masitinib administré à la dose de 4,5 mg/kg/jour ralentissait significativement la détérioration cognitive par rapport au placebo et réduisait également la perte de capacité fonctionnelle dans les activités de la vie quotidienne dans la population cible de patients atteints de la maladie d'Alzheimer. Le critère principal de l'étude sera d'évaluer l'effet du masitinib sur la variation du score ADCS-ADL et du score ADAS-Cog-11, par rapport à l'inclusion.

Le positionnement du masitinib est différent de celui des autres médicaments développés dans la maladie d'Alzheimer, tels que le lecanemab, l'aduhelm, le donanemab et le crenenzumab, qui ciblent les stades précoces de la maladie d'Alzheimer, notamment la démence très légère, la maladie d'Alzheimer prodromique ou asymptomatique (c'est-à-dire avec un score MMSE > 22 et jusqu'à 30, un score MMSE de 27-30 correspondant à des fonctions cognitives normales).

Le mécanisme d'action du masitinib est également différent de beaucoup d'autres médicaments développés dans la maladie d'Alzheimer et peut être complémentaire dans la mesure où le masitinib cible la microglie et les mastocytes pour générer un effet neuroprotecteur qui modifie la maladie, alors que le lécanemab, l'aduhelm, le donanemab et le crenezumab sont des anticorps anti-amyloïdes qui visent à éliminer les agrégats toxiques de bêta-amyloïde (A β).

En outre, le masitinib est une tyrosine kinase administrée par voie orale alors que les anticorps anti-amyloïdes sont administrés par injection.

Le Dr Jeffrey Cummings, directeur du Chambers-Grundy Center for Transformative Neuroscience à l'Université du Nevada, Las Vegas, USA, a déclaré : *"Nous sommes très heureux de lancer cette étude internationale de phase III avec le masitinib aux Etats-Unis, d'autant plus que les options thérapeutiques sont très limitées pour les patients atteints de la maladie d'Alzheimer légère ou modérée. L'essai (AB21004) vise à confirmer les résultats observés dans la précédente étude de phase 2B/3 (AB09004), qui a donné une première preuve de l'efficacité et de la bonne tolérance du masitinib dans la maladie d'Alzheimer"*.

A propos des résultats de la précédente étude de phase 2B/3 AB09004

L'étude AB09004 est le premier essai randomisé de phase 3 positif dans les formes légères à modérées de la maladie d'Alzheimer d'un médicament ciblant les cellules immunitaires innées du système neuro-immunitaire. Le masitinib à la dose de 4,5 mg/kg/jour a montré un bénéfice significatif par rapport au placebo sur l'analyse primaire, avec un profil de tolérance acceptable.

L'analyse primaire de l'efficacité (basée sur des critères d'évaluation multiples, chacun testé à un niveau de signification statistique de 2,5 %) était la variation moyenne des moindres carrés entre la valeur observée à l'inclusion et la valeur observée en semaine 24, soit sur le score ADAS-cog (Alzheimer's Disease Assessment Scale - cognitive subscale) qui comprend 11 items, soit sur le score ADCS-ADL (Alzheimer's Disease Cooperative Study Activities of Daily Living Inventory scale).

Les résultats ont montré que le masitinib peut générer un effet significatif par rapport au placebo sur le critère d'évaluation principal correspondant à la variation du score ADAS-cog par rapport à l'inclusion, un instrument qui mesure l'effet sur la cognition et la mémoire. Plus précisément, le masitinib à la dose de 4,5 mg/kg/jour (n=182) a montré un bénéfice significatif par rapport au placebo (n=176), avec une variation du score ADAS-cog par rapport à l'inclusion de -1,46 (représentant une amélioration globale de la cognition) contre +0,69 (représentant une détérioration cognitive accrue) respectivement ; soit une différence du score ADAS-cog entre les groupes de -2,15 (97,5% CI [-3,48, -0,81]), p=0,0003.

Il a également été observé que le masitinib génèrait une tendance non significative à l'amélioration de la fonction globale par rapport au placebo, mesurée par le score ADCS-ADL, un instrument qui évalue les activités de la vie quotidienne. Plus précisément, le masitinib à la dose de 4,5 mg/kg/jour a montré une variation du score ADCS-ADL par rapport à l'inclusion de +1,01 (représentant une amélioration fonctionnelle globale) contre -0,81 pour le placebo (représentant une détérioration fonctionnelle accrue) ; soit une différence du score ADCS-ADL entre les groupes de +1,82 (97,5% CI [-0,15, 3,79]), p=0,038.

La tolérance du masitinib en tant qu'adjuvant d'un inhibiteur de la cholinestérase et/ou de la mémantine était acceptable et conforme à son profil de risque connu. Il convient de noter que ce résultat s'inscrit dans le contexte d'une population relativement âgée (âge moyen d'environ 73 ans) présentant des comorbidités. L'incidence des patients présentant au moins un événement indésirable lié au traitement après 24 semaines de traitement était de 87% pour le masitinib à la dose de 4,5 mg/kg/jour contre 77,5% pour le groupe placebo. Cela correspond à un ratio du taux d'incidence (masitinib/placebo) de 1,1. L'incidence des événements indésirables sévères pour le masitinib à la dose de 4,5 mg/kg/jour était de 26,5% contre 19,3% dans le groupe placebo, ce qui correspond à un ratio du taux d'incidence de 1,4.

A propos du mécanisme d'action du masitinib dans la maladie d'Alzheimer

Le masitinib (AB1010) est un inhibiteur de la tyrosine kinase administré par voie orale ayant démontré une action neuroprotectrice dans les maladies neurodégénératives par l'inhibition de l'activité des mastocytes et de la microglie/des macrophages, probablement en faisant passer le système neuro-immunitaire d'un état neurotoxique à un état neuroprotecteur par le remodelage du microenvironnement neuronal. Les mastocytes, les macrophages et la microglie sont des cellules de l'immunité innée présentes dans le système nerveux central et pour lesquelles il existe un nombre croissant de preuves les impliquant dans la physiopathologie des maladies neurodégénératives telles que la maladie d'Alzheimer, les formes progressives de la sclérose en plaques et la sclérose latérale amyotrophique (SLA).

Le rationnel scientifique de l'utilisation du masitinib chez les patients atteints de la maladie d'Alzheimer s'appuie sur des données précliniques démontrant que l'action pharmacologique du masitinib sur les mastocytes peut rétablir les performances normales d'apprentissage spatial dans un modèle murin de la maladie d'Alzheimer et favorise la récupération des marqueurs synaptiques [1].

Malgré des décennies de recherche clinique, l'écrasante majorité des essais sur l'homme (principalement des essais thérapeutiques à base d'amyloïdes) n'ont pas réussi à démontrer leur efficacité clinique. Cela souligne le besoin d'approches innovantes, non basées sur l'amyloïde, y compris des thérapies qui modulent la réponse neuro-immune dans la maladie d'Alzheimer qui est impliquée dans la pathophysiologie de la maladie [2-6].

Références :

- [1] Li T, Martin E, Abada YS, et al. Effects of Chronic Masitinib Treatment in APP^{swe}/PSEN1^{dE9} Transgenic Mice Modeling Alzheimer's Disease. *J Alzheimers Dis.* 2020;76(4):1339-1345.
- [2] Long JM, Holtzman DM. Alzheimer Disease: An Update on Pathobiology and Treatment Strategies. *Cell.* 2019;179(2):312-339
- [3] Sandhu JK, Kulka M. Decoding Mast Cell-Microglia Communication in Neurodegenerative Diseases. *Int J Mol Sci.* 2021;22(3):1093.
- [4] Klegeris A. Microglial targets for effective therapies of Alzheimer's disease. *Front. Drug Chem. Clin. Res.* 2020;3:1-4
- [5] Tchessalova D, Posillico CK, Tronson NC. Neuroimmune Activation Drives Multiple Brain States. *Front Syst Neurosci.* 2018;12:39.
- [6] Li JW, Zong Y, Cao XP, Tan L, Tan L. Microglial priming in Alzheimer's disease. *Ann Transl Med.* 2018;6(10):176.

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 molécules 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, dans les maladies inflammatoires et dans les maladies virales. 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 publiés par AB Science. 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