



PUBLICATION DE L'ETUDE CLINIQUE PIVOT DE PHASE 3 AVEC LE MASITINIB DANS LA MALADIE D'ALZHEIMER DANS LA REVUE *ALZHEIMER'S RESEARCH & THERAPY*

Paris, 28 février 2023, 8h

AB Science SA (Euronext - FR0010557264 - AB) annonce aujourd'hui la publication des résultats positifs de son étude pivot de phase 3 (AB09004) avec le masitinib dans la maladie d'Alzheimer légère à modérée dans la revue de renommée internationale et examinée par des pairs *Alzheimer's Research & Therapy* [1].

La publication, intitulée *'Masitinib for mild-to-moderate Alzheimer's disease: results from a randomized, placebo-controlled, phase 3, clinical trial'* est librement accessible en ligne sur le site internet de la revue: <https://alzres.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13195-023-01169-x>

Le professeur Bruno Dubois, directeur de l'Institut de la Mémoire et de la maladie d'Alzheimer à l'hôpital de la Pitié-Salpêtrière à Paris, France et auteur principal de la publication a commenté : « *Cette publication montre, pour la première fois, qu'un médicament ciblant les cellules immunitaires innées du système neuro-immunitaire peut être efficace dans le traitement de la démence légère à modérée due à une probable maladie d'Alzheimer. Les résultats ont montré que le masitinib à la dose de 4,5 mg/kg/jour peut être bénéfique aux patients en ralentissant significativement la détérioration cognitive par rapport au placebo. Les options thérapeutiques pour les patients atteints des formes légères à modérées de la maladie d'Alzheimer sont très limitées et, à ce jour, aucune thérapie modifiant l'évolution de la maladie n'a été approuvée dans cette population de patients atteints de la maladie d'Alzheimer à un stade plus avancé. Je suis donc enthousiaste à l'idée de poursuivre le développement du masitinib avec cette étude confirmatoire de phase 3 (AB21004), en espérant qu'il puisse bénéficier à cette population difficile à traiter.* »

Le professeur Olivier Hermine, MD, président du comité scientifique d'AB Science et membre de l'Académie des sciences, a déclaré : « *Le masitinib est un médicament très innovant dans la maladie d'Alzheimer car, contrairement à la majorité des traitements en développement dans cette indication, le masitinib cible le système immunitaire inné du cerveau, y compris les mastocytes. Le positionnement du masitinib comme traitement de la maladie d'Alzheimer légère et modérée est également différent de celui d'autres médicaments. Par exemple, les anticorps anti-amyloïdes tels que l'aduhelm et le lecanemab ciblent la démence très légère, ainsi que les formes prodromales ou asymptomatiques de la maladie d'Alzheimer. De façon remarquable, le masitinib a maintenant démontré des avantages neuroprotecteurs dans trois troubles neurodégénératifs difficiles à traiter, à savoir la maladie d'Alzheimer légère à modérée [1], la sclérose latérale amyotrophique (SLA) [2,3] et les formes progressives de la sclérose en plaques [4]. La modulation du système neuro-immunitaire pourrait donc être une stratégie pertinente dans le traitement d'un large éventail de maladies neurodégénératives, le masitinib étant aujourd'hui dans une position unique pour démontrer ce potentiel thérapeutique.* »

L'étude AB09004 est positive sur le critère d'évaluation principal et a démontré que le masitinib administré à la dose de 4,5 mg/kg/jour ralentissait significativement la détérioration cognitive par rapport au placebo, avec un profil de tolérance acceptable.

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. Ce changement est considéré comme cliniquement significatif, en particulier si l'on tient compte de l'administration du médicament en complément d'inhibiteurs de la cholinestérase et de mémantine, un changement de 2 points étant conforme aux recommandations publiées [5] et au bénéfice de référence de l'ADAS-Cog selon les thérapies bien établies [6-8].

Il a également été observé que le masitinib générerait 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.

A propos de l'étude confirmatoire de Phase 3 (AB21004)

L'objectif de l'étude AB21004 est de confirmer les résultats de la première étude de phase 2B/3. L'étude AB21004 a récemment été approuvée par la Food and Drug Administration (FDA) américaine, ainsi que par d'autres agences en Europe, notamment l'ANSM. 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 principal de l'étude sera d'évaluer l'effet du masitinib à la dose de 4,5 mg/kg/jour, administré en tant que traitement d'appoint au traitement standard (inhibiteurs de la cholinestérase et/ou mémantine), sur la variation du score ADCS-ADL et du score ADAS-Cog-11, par rapport à l'inclusion.

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 [9].

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 [10-14].

Références:

- [1] Dubois B, López-Arrieta J, Lipschitz S, et al. Masitinib for mild-to-moderate Alzheimer's disease: results from a randomized, placebo-controlled, phase 3, clinical trial. *Alzheimer's Research & Therapy*. 2023 <https://doi.org/10.1186/s13195-023-01169-x>
- [2] 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
- [3] Mora JS, Bradley WG, Chaverri D, et al. Long-term survival analysis of masitinib in amyotrophic lateral sclerosis. *Ther Adv Neurol Disord*. 2021;14:17562864211030365. doi:10.1177/17562864211030365
- [4] 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
- [5] Vellas B, Andrieu S, Sampaio C, Coley N, Wilcock G; European Task Force Group. *Lancet Neurol*. 2008;7(5):436-450.
- [6] Birks JS, Harvey RJ. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018;6(6):CD001190. Published 2018 Jun 18.
- [7] Birks JS, Chong LY, Grimley Evans J. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015;9(9):CD001191.
- [8] Birks J. *Cochrane Database Syst Rev*. 2006;2006(1):CD005593. Published 2006 Jan 25.
- [9] Li T, Martin E, Abada YS, et al. *J Alzheimers Dis*. 2020;76(4):1339-1345.
- [10] Long JM, Holtzman DM. *Cell*. 2019;179(2):312-339
- [11] Sandhu JK, Kulka M. *Int J Mol Sci*. 2021;22(3):1093.
- [12] Klegeris A. *Front. Drug Chem. Clin. Res*. 2020;3:1-4
- [13] Tchessalova D, Posillico CK, Tronson NC. *Front Syst Neurosci*. 2018;12:39.
- [14] Li JW, Zong Y, Cao XP, Tan L, Tan L. *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