



**AB SCIENCE FAIT LE POINT SUR LE PROGRAMME MICROTUBULE AB8939 ET EN PARTICULIER SUR LA CAPACITÉ D'AB8939 À GÉNÉRER UNE RÉPONSE SUR LE REARRANGEMENT DU GÈNE MECOM**

Paris, 26 septembre 2024, 8h30

**AB Science SA** (Euronext - FR0010557264 - AB) fait aujourd'hui le point sur le programme microtubule AB8939 et en particulier sur la capacité d'AB8939 à générer une réponse sur le réarrangement du gène MECOM.

AB8939 est un nouveau déstabilisateur de microtubules actuellement évalué dans un essai clinique de phase 1 (étude AB18001, NCT05211570) chez des patients atteints de leucémie myéloïde aiguë (LMA) réfractaire et en rechute.

L'essai clinique de phase 1 d'AB8939 a terminé sa première étape, consistant à déterminer la dose maximale tolérée après 3 jours consécutifs de traitement avec AB8939, et a été autorisé à passer à l'étape suivante, consistant à déterminer la dose maximale tolérée après 14 jours consécutifs de traitement avec AB8939.

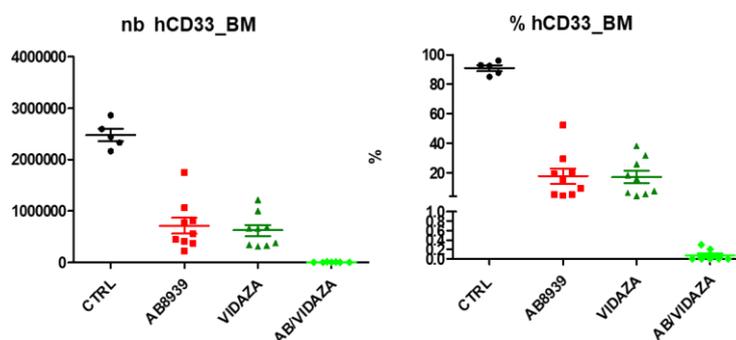
L'essai clinique de phase 1 continue à déterminer la dose maximale tolérée et l'étude en est maintenant au dernier cycle de l'évaluation de 14 jours.

La prochaine étape consistera à déterminer la dose maximale tolérée dans la combinaison de d'AB8939 avec Vidaza® (azacitidine).

AB Science a précédemment rapporté [1] un cas de réponse complète de la moelle osseuse chez un patient atteint de LMA en échec à un traitement antérieur par azacitidine et présentant un réarrangement du gène MECOM, qui consiste en des aberrations chromosomiques de l'oncogène EVI1, conduisant à l'un des plus mauvais pronostics dans la LMA et associé à une absence de réponse et à une résistance à la chimiothérapie conventionnelle.

De nouvelles données confirment l'existence d'un signal d'activité contre MECOM, AB8939 générant une réponse complète en association avec Vidaza, comme le montre un effet synergique dans un modèle de souris xéno greffe dérivée de patients (PDX) portant le réarrangement du gene MECOM. Les PDX sont des lignées cellulaires provenant de patients qui sont greffées sur des souris immunodéficientes afin de reproduire le plus fidèlement possible la maladie humaine.

Combinaison AB8939 and azacitidine: eradication of leukemia blasts in bone marrow (Study P970)



- AB8939 a permis d'obtenir une réponse de 50 % lorsqu'il était utilisé en monothérapie sur des lignées cellulaires MECOM ex vivo dans un milieu non clinique.

- Dans l'essai de phase 1, 4 patients étaient porteurs du réarrangement du gène MECOM et 50 % d'entre eux ont répondu à AB8939 lorsqu'il était utilisé en monothérapie.
- Jusqu'à présent, en phase 1, AB8939 n'a montré aucune toxicité sur la moelle osseuse, évitant ainsi les neutropénies sévères. Cela renforce la possibilité d'utiliser le médicament pour un traitement à long terme.

**L'ensemble de ces données confirme l'opportunité de développer AB8939 en essai clinique de phase 2 dans le MECOM en monothérapie ou en association avec Vidaza.**

**L'avantage est qu'une petite étude pourrait être suffisante pour satisfaire les conditions de la FDA concernant un enregistrement accéléré.**

Le Professeur Olivier Hermine, Président du Comité Scientifique d'AB Science, membre de l'Académie des Sciences et Chef du Service d'Hématologie de l'Hôpital Necker a commenté : *«AB8939 peut être développé chez les autres patients souffrant de LMA, mais le gène MECOM représente une réelle opportunité d'utiliser la voie d'enregistrement accélérée, car il n'y a pas de traitement, les patients ne répondant pas aux thérapies existantes et la survie est généralement inférieure à 6 mois. Une phase 2 avec un échantillon limité, non contrôlé, et montrant un taux de réponse de 30 % au troisième mois, avec un potentiel de survie à 6 mois, serait probablement suffisamment probant pour une demande d'enregistrement accéléré. Ce point sera discuté avec la FDA lors des prochaines étapes réglementaires. Cette étude pourrait être mise en œuvre en 2025. En outre, le gène MECOM s'étend au-delà de la LMA et est présent dans la myélodysplasie à haut risque (MDS) et le cancer de l'ovaire».*

Deux brevets ont été déposés pour protéger AB8939 dans la LMA, l'un sur la composition de matière (accordé) et l'autre sur l'utilisation d'AB8939 dans les cancers présentant un réarrangement du gène MECOM (en cours), avec une protection jusqu'en 2036 et 2044 respectivement.

### **A propos du MECOM**

La LMA représente un groupe hétérogène de maladies avec des réponses différentes au traitement, qui peuvent être séparées par des anomalies génétiques. La surexpression de MECOM se produit chez environ 10 % des patients atteints de LMA et est associée à un mauvais pronostic, en partie en raison de son rôle important dans le maintien des cellules souches leucémiques (CSL) [2]. En raison de leur état inactif, les CSL ne sont pas ciblées par les chimiothérapies antimitotiques et peuvent donc rétablir la maladie après le traitement.

### **A propos de AB8939**

AB8939 est un déstabilisateur de microtubules synthétique de nouvelle génération. Les données précliniques montrent que AB8939 présente une forte activité anticancéreuse [3-5], avec l'avantage notable par rapport aux chimiothérapies standards ciblant les microtubules, de pouvoir surmonter la résistance aux médicaments induite par la P-glycoprotéine (Pgp) et la myéloperoxydase (MPO). Le développement de la résistance aux médicaments limite souvent l'efficacité clinique des chimiothérapies ciblant les microtubules (par exemple, les taxanes et les vinca-alcaloïdes); AB8939 a donc un fort potentiel de développement dans de nombreuses indications en oncologie.

AB8939 a reçu la désignation de médicament orphelin dans le traitement de la LMA de la Food and Drug Administration (FDA) américaine.

AB8939 a été entièrement découvert par les laboratoires d'AB Science, qui conserve la pleine propriété des droits intellectuels, et reflète la priorité d'AB Science de développer des médicaments innovants visant à améliorer la vie des patients.

La première indication dans laquelle AB8939 est développée est la leucémie myéloïde aiguë (LMA). La cytarabine (Ara-C) et l'azacitidine sont les chimiothérapies standards actuelles pour le traitement de la LMA, cependant, la résistance au médicament est une limite majeure à leur succès clinique. Les données *in vivo* provenant d'un modèle de souris PDX (Patient Derived Xenograft) hautement résistant à l'Ara-C ont montré

que AB8939, administré seul ou en association avec l'Ara-C, augmentait la survie par rapport à l'Ara-C en monothérapie, avec une réduction significative des blastes dans le sang et une diminution de la croissance tumorale. D'autres preuves du potentiel thérapeutique d'AB8939 ont été apportées en utilisant un modèle PDX résistant à l'azacytidine. Dans ce modèle, les données ont montré que AB8939, administré seul ou en association avec l'azacytidine, entraînait une réduction significative des blastes par rapport à l'azacytidine en monothérapie. De plus, alors que l'azacytidine était associée à une forte hématotoxicité liée au traitement, l'AB8939 n'a pas généré d'hématotoxicité durant toute la période de traitement de 4 semaines.

### À propos de la leucémie myéloïde aiguë (LMA)

La leucémie myéloïde aiguë est une maladie mortelle et la cause la plus fréquente de mortalité parmi les leucémies, la majorité des patients ayant un très mauvais pronostic. Ainsi, la leucémie myéloïde aiguë représente un besoin médical non satisfait, avec des options thérapeutiques limitées pour les patients réfractaires ou trop fragiles pour bénéficier d'un traitement potentiellement curatif mais hautement toxique, ou pour les patients en rechute après une première réponse complète. La prévalence de la leucémie myéloïde aiguë dans les pays occidentaux est d'environ 1 personne sur 5 000 [6], ce qui correspond à environ 100 000 cas en Europe et à 60 000 aux États-Unis. Parmi les patients atteints de leucémie myéloïde aiguë, on estime qu'environ 50% des patients ne subiront pas de greffe de cellules souches et subiront une rechute. Par conséquent, la population ciblée d'AB8939 dans la leucémie myéloïde aiguë est d'environ 80 000 personnes en Europe et aux États-Unis.

### Références

- [1] Communiqué de presse d'AB Science du 13 mars 2023
- [2] Paubelle E, Plesa A, Hayette S, et al. Efficacy of All-Trans-Retinoic Acid in High-Risk Acute Myeloid Leukemia with Overexpression of EVI1. **Oncol Ther.** 2019;7(2):121-130. Doi:10.1007/s40487-019-0095-9
- [3] Goubard A, Humbert M, Mansfield C, Hermine O, Dubreuil P, et al. *In Vivo Assessment of the Next Generation Microtubule-Destabilizing Agent AB8939 in Patient-derived Xenograft Models of Acute Myeloid Leukemia.* **Blood (2019) 134 (Supplement\_1): 5142.** doi.org/10.1182/blood-2019-127143
- [4] Goubard A, Humbert M, Mansfield C, Hermine O, Dubreuil P, et al. *AB8939, a Microtubule-Destabilizing Agent with Potential to Overcome Multidrug Resistance, is Active Across the Range (M0–M7) of Acute Myeloid Leukemia Subtypes.* **Blood (2019) 134 (Supplement\_1): 5154.** doi.org/10.1182/blood-2019-127021
- [5] Humbert M, Goubard A, Mansfield C, Hermine O, Dubreuil P, et al. *Anticancer Activity of a Highly Potent Small Molecule Tubulin Polymerization Inhibitor, AB8939.* **Blood (2019) 134 (Supplement\_1): 2075.** doi.org/10.1182/blood-2019-122540

### 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](http://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](mailto:investors@ab-science.com)