



Paris, 26 juin 2019, 19h

## Résultats de l'analyse intérimaire de l'étude du masitinib dans la maladie d'Alzheimer : tendance positive d'efficacité dans l'une des doses testées

L'analyse finale aura lieu au quatrième trimestre 2019

**AB Science SA** (NYSE Euronext – FR0010557264 – AB) annonce les résultats de l'analyse intérimaire de l'étude AB09004 dans la maladie d'Alzheimer.

### **Statut et design de l'étude AB09004**

L'étude AB09004 est une étude de phase 3 internationale, randomisée, contrôlée par placebo évaluant le masitinib chez des patients atteints de la maladie d'Alzheimer sous sa forme légère ou modérée.

L'étude compare l'efficacité et la tolérance du masitinib donné en complément d'un inhibiteur de cholinestérase (donépézil, rivastigmine ou galantamine) et/ou de la mémantine par rapport au placebo donné en complément d'un inhibiteur de cholinestérase et/ou de la mémantine.

Deux doses du masitinib sont évaluées, une dose de masitinib à 4,5 mg/kg/jour et une augmentation progressive de 4,5 à 6 mg/kg/jour, chaque dose ayant son propre bras de contrôle.

Le critère d'évaluation principal est le score ADAS-Cog, qui évalue la cognition et la mémoire et le critère d'évaluation secondaire est le score ADCS-ADL, qui mesure l'autonomie et les activités de la vie quotidienne.

L'étude a recruté 720 patients.

### **Analyse intérimaire**

L'analyse intérimaire avait été planifiée avec 75% des patients ayant été traités pendant une période de 6 mois.

L'analyse intérimaire avait pour objet de tester la futilité et la puissance conditionnelle supérieure à 80% (c'est-à-dire la probabilité de succès supérieure à 80%). Le protocole définit de manière prospective les scénarios suivants en fonction des résultats de l'analyse intérimaire : a) arrêt de l'étude en cas de futilité; b) poursuite de l'étude si le test du pouvoir conditionnel supérieur à 80% est positif, avec ou sans augmentation de la taille de l'échantillon de patients; c) situation intermédiaire entre les deux scénarios susmentionnés. C'est le scénario (b) qui rend l'analyse intérimaire décisive pour la poursuite de l'étude.

Selon les règles définies dans le protocole, c'est le scénario (b) qui a été détecté sur l'une des deux doses testées lors de l'analyse intérimaire.

Le recrutement de l'étude est terminé. Tous les patients ont effectué leur dernière visite et sont à présent sortis de l'étude. L'analyse finale de l'étude est prévue au quatrième trimestre 2019.

### **Précédents résultats**

Pour rappel, la preuve de concept de l'efficacité du masitinib dans le traitement de la maladie d'Alzheimer a été établie par une étude de phase 2, menée en double aveugle, contrôlée par placebo et incluant 35 patients. Dans cette étude, le taux de détérioration des fonctions cognitives, mesuré par la variable première

(augmentation > 4 points de l'ADAS-Cog) était statistiquement plus faible chez les patients recevant le masitinib que chez les patients recevant du placebo après 12 et 24 semaines (6% contre 50% aux deux périodes ; p=0.040 and p=0.046, respectivement). De plus, alors que les patients recevant du placebo enregistraient une détérioration des scores ADAS-Cog, ADCS-ADL, et MMSE, les patients recevant du masitinib enregistraient une amélioration, avec une différence statistiquement significative par rapport au bras placebo après 12 et 24 semaines (respectivement, p=0.016 et 0.030; p=0.035 et 0.128; et p=0.047 et 0.031). Les événements indésirables étaient plus fréquents chez les patients recevant le masitinib (65% contre 38%) mais étaient majoritairement faibles à modérés et transitoires. Ces résultats de phase 2 ont fait l'objet d'une publication ([Alzheimers Res Ther.](#) 2011 Apr 19;3(2):16. doi: 10.1186/alzrt75).

### **Rationnel scientifique**

Le rôle du masitinib dans la maladie d'Alzheimer est lié à deux mécanismes d'action possibles : le rôle des mastocytes dans la neuro-inflammation et la régulation de la perméabilité de la barrière hématoencéphalique (BHE) d'une part ; et l'inhibition de la protéine kinase Fyn qui est impliquée dans la signalisation de bêta-amyloïde (A $\beta$ ) et la phosphorylation de la protéine Tau d'autre part.

On estime que la neuro-inflammation joue un rôle majeur dans la pathogenèse de la maladie d'Alzheimer<sup>1,2,3</sup>. Les mastocytes libèrent de grandes quantités de médiateurs pro-inflammatoires et jouent donc un rôle important dans le maintien du réseau inflammatoire du système nerveux central. En outre, les mastocytes sont localisés des deux côtés de la barrière hématoencéphalique (BHE) et ont également la capacité de traverser rapidement la BHE, augmentant ainsi leur nombre en réponse à des stimuli physiologiques. Etant donné que le bassin neuronal des mastocytes est influencé par leur capacité à traverser rapidement la BHE, l'inhibition des mastocytes périphériques à la BHE pourrait avoir un impact sur l'issue de cette maladie. Par conséquent, le masitinib pourrait être un médicament utile dans le traitement de la maladie d'Alzheimer puisqu'il bloque les mastocytes par l'inhibition des tyrosines kinases c-Kit et Lyn.

En plus de bloquer l'activité des mastocytes, le masitinib pourrait exercer un effet grâce à son inhibition de la tyrosine kinase Fyn<sup>4,5,6</sup>. La maladie d'Alzheimer est associée à l'agrégation pathologique de plaques de bêta-amyloïde (A $\beta$ ) et aux enchevêtrements neurofibrillaires Tau-positifs. Plusieurs sources impliquent la kinase Fyn dans la pathogenèse de la maladie d'Alzheimer par son double rôle dans la signalisation de bêta-amyloïde (A $\beta$ ) et la phosphorylation de la protéine Tau. En inhibant la kinase Fyn, le masitinib pourrait perturber la cascade de signalisation de bêta-amyloïde (A $\beta$ ) et moduler la phosphorylation de la protéine Tau, et ainsi empêcher les enchevêtrements neurofibrillaires.

### **Population cible**

La méta-analyse d'études épidémiologiques indique qu'entre 5 et 10 millions de personnes sont touchées par la maladie d'Alzheimer aux Etats-Unis et en Europe. La maladie d'Alzheimer est la forme de démence la plus commune dans les pays occidentaux, correspondant à environ 60% des cas. La maladie d'Alzheimer est déjà la sixième cause de décès aux Etats-Unis et la cinquième cause chez les américains âgés de plus de 65 ans<sup>7,8,9</sup>. On estime que plus de 15 millions de personnes souffrent de la maladie d'Alzheimer dans le monde<sup>8</sup>.

Actuellement, seuls cinq produits sont enregistrés dans le traitement de la maladie d'Alzheimer, dont quatre appartenant à la classe pharmacologique des anticholinestérasiques, le cinquième étant un inhibiteur de NMDA. Par conséquent, il existe un important besoin médical non satisfait dans le traitement de cette maladie. Par conséquent, la FDA a récemment publié une nouvelle recommandation (21 CFR 149.314.510), permettant la possibilité d'un enregistrement conditionnel.

### **Références**

- [1] Skaper SD, et al. Immunology. 2014 Mar;141(3):314-27. doi: 10.1111/imm.12170.
- [2] Silver R, et al. Trends Neurosci. 2013 Sep;36(9):513-21. doi: 10.1016/j.tins.2013.06.001.
- [3] in't Veld BA, et al. N Engl J Med 2001;345:1515-21. doi: 10.1056/NEJMoa010178.

- [4] Nygaard HB et al. *Alzheimers Res Ther.* 2014 Feb 5;6(1):8. doi: 10.1186/alzrt238.
- [5] Yang K. et al. *J Alzheimers Dis.* 2011;27(2):243-52. doi: 10.3233/JAD-2011-110353.
- [6] Lee G, et al. *J Neurosci* 2004; 24:2304-2312. doi: 10.1523/JNEUROSCI.4162-03.2004
- [7] Rizzi L, et al. *Biomed Res Int.* 2014;2014:908915. doi: 10.1155/2014/908915.
- [8] Launer LJ, et al. *Neurology.* 1999 Jan 1;52(1):78-84. doi:10.1155/2014/908915.
- [9] Weili Xu et al. *Epidemiology of Alzheimer's Disease, Understanding Alzheimer's Disease.* 2013. doi: 10.5772/54398

### **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](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 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 et relations presse

[investors@ab-science.com](mailto:investors@ab-science.com)