



## COMMUNIQUE DE PRESSE

**LES RESULTATS DE L'ETUDE DU MASITINIB AB09004 DANS LES FORMES LEGERES A MODEREES DE LA MALADIE D'ALZHEIMER ONT ETE PRESENTES A LA ALZHEIMER'S ASSOCIATION INTERNATIONAL CONFERENCE (AAIC) ET LE RESUME COMPLET DE L'ETUDE SERA PUBLIE DANS LA REVUE ALZHEIMER'S AND DEMENTIA**

*Paris, 29 juillet 2021, 18h*

**AB Science SA** (Euronext - FR0010557264 - AB) annonce aujourd'hui que les résultats de son étude de phase 3 dans la maladie d'Alzheimer ont été présentés à la *Alzheimer's Association International Conference (AAIC)* (26-30 juillet 2021).

L'AAIC est la réunion internationale la plus importante et la plus influente consacrée aux dernières recherches sur la maladie d'Alzheimer et les démences. La conférence virtuelle de l'année dernière a attiré plus de 31 000 participants et plus de 3 000 présentations scientifiques. Cette année, la *Alzheimer's Association International Conference (AAIC)* se déroulera à la fois en format présentiel (Denver, États-Unis) et en ligne (modèle de présentation hybride).

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 et investigateur coordonnateur de l'étude AB09004, a présenté les principaux résultats dans le cadre de la session consacrée aux essais cliniques chez l'homme.

Le résumé complet sera publié dans un supplément de la revue *Alzheimer's & Dementia* (la revue de l'Association Alzheimer).

Le professeur Bruno Dubois a déclaré : « *Les résultats de cette étude démontrent, pour la première fois, qu'un médicament ciblant les cellules immunitaires innées du système neuro-immunitaire peut être bénéfique pour les personnes atteintes des formes légères à modérées de la maladie d'Alzheimer. Le masitinib, administré à la dose de 4,5 mg/kg/jour, a ralenti de manière significative la détérioration cognitive par rapport au placebo et a également montré une réduction de la perte de capacité fonctionnelle dans les activités de la vie quotidienne. Tout aussi important, il a été démontré que la tolérance du masitinib, lorsqu'il est administré en complément d'un inhibiteur de la cholinestérase et/ou de la mémantine, était conforme à son profil de risque connu et n'était pas aggravée dans cette population âgée* ».

Le professeur Olivier Hermine, président du comité scientifique d'AB Science et membre de l'Académie des Sciences a déclaré : « *Il existe un besoin urgent d'approches thérapeutiques nouvelles qui ciblent les voies non-amyloïdes dans la lutte contre la maladie d'Alzheimer. La sélection de ce résumé d'étude pour une présentation orale à la Alzheimer's Association International Conference de cette année est une indication de l'impact potentiel du masitinib sur les options thérapeutiques existantes dans la maladie d'Alzheimer légère à modérée, ainsi que du niveau d'intérêt suscité par cette approche innovante* ».

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), qui comprend 13 items.

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 améliorait le score ADCS-ADL (Alzheimer's Disease Cooperative Study Activities of Daily Living), 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<sup>swe</sup>/PSEN1<sup>dE9</sup> 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 du masitinib**

Le masitinib est un 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, 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)

**Relations Médias France**

**NewCap**

Arthur Rouillé

[arouillé@newcap.fr](mailto:arouillé@newcap.fr)

+33 (0)1 44 71 00 15

**Relations Médias Etats-Unis**

**RooneyPartners**

Kate Barrette

[kbarrette@rooneyco.com](mailto:kbarrette@rooneyco.com)

+1 646 432 0191