



AB SCIENCE ANNONCE L'ACHÈVEMENT DE L'ÉTAPE 3 DE LA PHASE 1, ÉVALUANT LA COMBINAISON D'AB8939 ET DU VÉNÉTOCLAX DANS LE TRAITEMENT DE LA LEUCÉMIE MYÉLOÏDE AIGÜÉ RÉFRACTAIRE OU EN RECHUTE

LA COMBINAISON D'AB8939 ET DU VÉNÉTOCLAX A GÉNÉRÉ UN TAUX DE RÉPONSE GLOBALE (ORR) DE 67% ET UN TAUX DE CONTRÔLE DE LA MALADIE (DCR) DE 100%, SANS TOXICITÉ LIMITANT LA DOSE (DLT) OBSERVÉE, DANS UNE POPULATION DE MAUVAIS PRONOSTIC PRÉSENTANT UNE GÉNÉTIQUE DÉFAVORABLE ET TRAITÉE EN DEUXIÈME À QUATRIÈME LIGNE DANS UN CONTEXTE DE RECHUTE OU DE MALADIE RÉFRACTAIRE

Paris, le 29 juin 2026, 8h

AB Science SA (Euronext - FR0010557264 - AB) fait aujourd'hui le point sur l'étude de phase 1 de la molécule AB8939 et l'achèvement de l'étape 3, évaluant la combinaison d'AB8939 + vénétoclax chez des patients atteints de leucémie myéloïde aiguë (LMA) associée à un profil génétique très défavorable.

L'étape 3 a évalué la combinaison d'AB8939 et du vénétoclax administrée sur un cycle de 14 jours. Au total, six patients ont été traités à deux niveaux de dose d'AB8939 (16 mg/m² et 21,3 mg/m²), chacun en association avec le vénétoclax. La combinaison a été bien tolérée, sans toxicité limitant la dose (DLT) ni toxicité hématologique observée à l'un ou l'autre niveau de dose, ce qui a permis de sélectionner la dose recommandée pour la phase 2 (RP2D).

Des signes préliminaires d'efficacité encourageants ont été observés. Sur les six patients traités, quatre ont obtenu une réponse objective (une rémission complète avec récupération hématologique incomplète et trois réponses partielles), correspondant à un taux de réponse globale (ORR) de 67 %. Les deux patients restants ont présenté une maladie stable, aboutissant à un taux de contrôle de la maladie (DCR) de 100 %. Ces réponses ont été obtenues après un seul cycle de traitement (14 jours) chez des patients lourdement prétraités recevant un traitement de deuxième à quatrième ligne. Notamment, deux des patients répondeurs avaient précédemment progressé sous vénétoclax en association avec d'autres chimiothérapies.

Les patients traités présentent tous des profils cytogénétiques très difficiles à traiter, notamment un caryotype complexe, une mutation TP53, une mutation NRAS, une monosomie 5 et 7 et un réarrangement MECOM, qui sont généralement associés à un mauvais pronostic en raison de l'évolution agressive de la maladie et de la résistance au traitement.

Il s'agit d'un taux de réponse élevé dans une population où les traitements de référence atteignent un ORR de 10 à 30 % dans les LMA à risque défavorable, multitraitées (Gill H, et al. Cancer Med. 2020;9(10):3371-3382).

Réponse après le premier cycle de 14 jours chez les six patients traités à l'étape 3 (AB8939 + vénétoclax)

Patient	Dose d'AB8939	Ligne de traitement	Principales anomalies génétiques défavorables	Meilleure réponse
Patient 1	16 mg/m ²	2e	Mutations RUNX1 et NRAS	CRi
Patient 2	16 mg/m ²	2e	Réarrangement MECOM, caryotype complexe, monosomie 5 et 7	PR

Patient 3	16 mg/m ²	4e	Mutation TP53, caryotype complexe, monosomie 5 et 7	PR
Patient 4	21,3 mg/m ²	3e	Mutation TP53, caryotype complexe, monosomie 5 et 7	PR
Patient 5	21,3 mg/m ²	2e	Mutation TP53	SD
Patient 6	21,3 mg/m ²	2e	Mutation TP53 (SMD à très haut risque)	SD

La rémission complète (CRc) est définie comme CRc = CR + CRh + CRi + CRp

- CR = blastes médullaires < 5 % ; blastes circulants de faible niveau (< 5 %) ; maladie extramédullaire ; PNN $\geq 1,0 \times 10^9/L$ (1000/ μ L) ; numération plaquettaire $\geq 100 \times 10^9/L$ (100 000/ μ L).
- CRh = PNN $\geq 0,5 \times 10^9/L$ (500/ μ L) et numération plaquettaire $\geq 50 \times 10^9/L$ (50 000/ μ L), tous les autres critères de CR étant par ailleurs remplis
- CRi = tous les critères de CR sauf une neutropénie résiduelle (< $1,0 \times 10^9/L$ [1000/ μ L]) ou une thrombopénie (< $100 \times 10^9/L$ [100 000/ μ L]).
- CRp = tous les critères de CR sauf une numération plaquettaire < $100 \times 10^9/L$ (100 000/ μ L)

La réponse partielle (PR) requiert une réponse médullaire d'au moins 50 % avec un pourcentage résiduel compris entre 5 % et 25 %.

Maladie progressive (PD) : augmentation > 50 % des blastes médullaires par rapport à la valeur initiale (une augmentation minimale de 15 % est requise dans les cas présentant < 30 % de blastes à l'inclusion).

Cette diversité des patients répondeurs semble corroborer le mécanisme d'action d'AB8939, qui est capable de déstabiliser les microtubules en contournant la multirésistance aux médicaments et également en ciblant les cellules souches cancéreuses sans éliminer les cellules souches non tumorales.

Ces résultats confortent le positionnement d'AB8939 chez les patients présentant une génétique défavorable, des caryotypes complexes, des mutations TP53, NRAS et KRAS, une monosomie 5 et 7, et un réarrangement MECOM, qui représentent les besoins médicaux non satisfaits les plus importants.

Nicholas J. Short, MD, professeur agrégé et codirecteur de la Section of Developmental Therapeutics, Department of Leukemia du MD Anderson Cancer Center, a déclaré : « Ces nouvelles données sont très encourageantes, en particulier compte tenu du profil de risque très défavorable de la leucémie. Ces premières données d'efficacité et de tolérance suggèrent qu'AB8939 peut être associé au vénétoclax et pourrait avoir une activité significative dans les sous-types de LMA les plus à risque. Il existe un fort intérêt à poursuivre le développement de cette combinaison chez les patients dont la LMA présente des caractéristiques à haut risque susceptibles d'entraîner une résistance au vénétoclax + azacitidine. »

Le professeur Olivier Hermine, MD, président du comité scientifique d'AB Science et membre de l'Académie des Sciences, a déclaré : « Il existe de solides raisons de combiner AB8939 et le vénétoclax, car ces deux molécules ont une faible toxicité hématologique et des modes d'action complémentaires. Ces premiers résultats viennent étayer cette hypothèse. »

Avec l'achèvement de l'étape 3, la prochaine étape est l'étape 4, qui évaluera la triple combinaison AB8939 + vénétoclax + azacitidine.

À propos d'AB8939

AB8939 est un candidat médicament qui cible (i) les cellules cancéreuses en déstabilisant les microtubules (essentiels à la division cellulaire) et également (ii) les cellules souches cancéreuses en inhibant l'ALDH1A1 et l'ALDH2 (enzymes essentielles au maintien de leur état physiologique et à leur survie).

- AB8939 a montré une activité *in vitro* dans des lignées cellulaires de patients résistants à l'Ara-C (la cytarabine est l'un des traitements standard), y compris celles présentant des mutations génétiques défavorables MECOM et TP53.
- L'analyse des lignées cellulaires sensibles à AB8939 a montré qu'AB8939 est efficace dans les lignées cellulaires présentant des mutations TP53, MECOM et des caryotypes complexes, alors que l'ARAC et l'azacitidine ne le sont pas.
- AB8939 a augmenté la survie et a eu un effet additif en combinaison avec le vénétoclax (un autre traitement standard) *in vivo* dans un modèle murin PDX greffé avec MECOM.
- AB8939 a augmenté la survie et a eu un effet additif en association avec le Vidaza (azacitidine, un autre traitement standard) *in vivo* dans le modèle murin PDX#C1005 de leucémie MECOM.

- AB8939 a éradiqué les cellules souches cancéreuses leucémiques *in vivo* dans un modèle murin PDX LMA humain, ce qui est compatible avec le ciblage des cellules souches via l'ALDH.

AB8939 est actuellement évalué dans le cadre d'un essai clinique de phase 1 (étude AB18001, NCT05211570) chez des patients atteints de LMA réfractaire et en rechute.

L'essai clinique de phase 1 avec AB8939 a achevé ses trois premières étapes. Les deux premières étapes ont consisté à déterminer la dose maximale tolérée (DMT) après 3 et 14 jours consécutifs de monothérapie. Dans les deux cas, la DMT était de 21,3 mg/m².

La troisième étape, désormais achevée, a évalué la combinaison d'AB8939 et du vénétoclax. Six patients ont été traités à deux niveaux de dose (AB8939 pendant 14 jours à une dose de 16 mg/m² + vénétoclax pendant 14 jours, puis AB8939 pendant 14 jours à une dose de 21,3 mg/m² + vénétoclax pendant 14 jours), sans toxicité limitant la dose observée, ce qui conforte la sélection de la dose recommandée pour la phase 2. La prochaine étape (étape 4) évaluera la triple combinaison AB8939 + vénétoclax + azacitidine.

Besoins médicaux dans la LMA et mécanisme d'action d'AB8939

Bien que plusieurs médicaments aient été enregistrés pour le traitement de la LMA, 70 % des patients font encore une rechute et décèdent, ce qui crée un besoin médical non satisfait persistant pour des traitements efficaces. La leucémie myéloïde aiguë reste la forme de leucémie la plus mortelle chez l'homme.

La LMA est une maladie hétérogène, dont l'issue dépend fortement de facteurs génétiques. La mutation TP53 est associée à un très mauvais pronostic, avec une survie globale médiane (OS) de 5,5 mois. Les mutations NRAS et KRAS sont également associées à un mauvais pronostic, avec une OS médiane de 12,1 mois. Le MECOM est également associée à un très mauvais pronostic dans la LMA, avec une OS médiane de 5,5 mois en cas de rechute ou de maladie réfractaire.

Le défi dans la LMA est la récurrence des tumeurs due à la combinaison de deux facteurs : la résistance des cellules cancéreuses à la chimiothérapie et la rechute due à la persistance des cellules souches cancéreuses. Ce défi pourrait être surmonté grâce au double mécanisme d'action d'AB8939.

- Tout d'abord, AB8939 bloque la prolifération des cellules leucémiques en perturbant les microtubules. Il n'est pas sujet à la multirésistance aux médicaments car il ne se lie pas à la Pgp, responsable de l'efflux hors des cellules, et n'est pas dégradé par l'enzyme myéloperoxydase.
- Deuxièmement, AB8939 cible les cellules souches cancéreuses leucémiques en inhibant l'ALDH et favorise la repopulation de la moelle osseuse par des progéniteurs normaux.

Combinaison AB8939 + vénétoclax

Il existe de solides raisons de combiner AB8939 avec le vénétoclax :

- Les deux molécules présentent une faible toxicité hématologique. Cette association devrait être moins toxique que l'azacitidine + vénétoclax en tant que traitement de première intention de la LMA
- Ces molécules ont des cibles différentes et complémentaires dans les cellules cancéreuses. Cette combinaison présente un potentiel d'efficacité additif, voire synergique, avec trois mécanismes d'action en un seul traitement.
 - o Le mécanisme d'action du vénétoclax inhibe la voie BCL2, une protéine qui empêche l'apoptose (mort cellulaire programmée) dans les cellules cancéreuses. La BCL2 est un facteur clé de la résistance dans la LMA, car elle permet aux cellules cancéreuses de survivre malgré le traitement
 - o AB8939 est pro-apoptotique, déstabilise les microtubules et bénéficierait de l'inhibition de la BCL2 pour optimiser l'apoptose
 - o De plus, AB8939 cible spécifiquement les cellules souches cancéreuses en inhibant l'ALDH, réduisant ainsi la résistance au traitement et limitant le risque de rechute

Prochaines étapes

Après l'achèvement de l'étape 3, la prochaine étape consiste à initier l'étape 4, évaluant la triple combinaison AB8939 + vénétoclax + azacitidine, et à lancer une étude d'extension auprès d'environ 15 patients atteints de LMA éligibles à AB8939 + vénétoclax à la dose appropriée. La phase d'extension devrait générer des preuves préliminaires solides de l'efficacité dans la LMA, suffisantes pour soutenir le plan de développement clinique et un accord de partenariat avantageux.

AB Science a commencé à discuter de trois possibilités pour les études d'enregistrement, qui ne s'excluent pas mutuellement, avec l'Agence européenne des médicaments (EMA) et la Food and Drug Administration (FDA) américaine :

- AB8939 + vénétoclax en première ligne de traitement, chez les patients âgés et/ou présentant des anomalies génétiques (caryotypes complexes, mutations TP53, mutations NRAS et KRAS, monosomie 5 et 7, et réarrangement MECOM)
- AB8939 + vénétoclax en tant que deuxième ou troisième ligne de traitement, pour tous les patients ou les patients présentant des anomalies génétiques
- AB8939 en monothérapie dans le MECOM en tant que deuxième ou troisième ligne de traitement.

Marché potentiel d'AB8939 dans la LMA en rechute/réfractaire

Les traitements dans la LMA en rechute/réfractaire représentent un potentiel de marché estimé à plus de 2 milliards d'euros par an.

Région	Incidence (1)	% de rechute ou réfractaire (2,3)	% Patients assurés (4)	Prix du médicament (€)	Taille du marché (milliers d'euros)
États-Unis / Canada	23 700	50%	90%	100 000 ⁽⁵⁾	1 000 000
Europe	27 600		90%	60 000	770 000
Asie-Pacifique	27 800		30%	60 000	250 000
Inde	11 000		30%	60 000	100 000
Amérique latine	7 200		30%	60 000	65 000
Moyen-Orient et Afrique du Nord	3 900		30%	60 000	35 000
TOTAL	90 200				2 200 000

Europe = UE27 + Norvège + Royaume-Uni + Suisse ; Asie-Pacifique = Australie, République populaire de Chine, Japon, Nouvelle-Zélande, Singapour, Taïwan ; Amérique latine = Argentine, Brésil, Chili, Colombie, Costa Rica, Mexique ; Moyen-Orient et Afrique du Nord = Algérie, Bahreïn, Égypte, Israël, Koweït, Maroc, Oman, Qatar, Arabie saoudite, Tunisie, Émirats arabes unis

- (1) Zhou, Y et al. Global, regional, and national burden of acute myeloid leukemia, 1990–2021: a systematic analysis for the global burden of disease study 2021. *Biomark Res* 12, 101 (2024).
- (2) Ravandi F. Relapsed acute myeloid leukemia: Why is there no standard of care *Best Pract Res Clin Haematol*. 2013;26(3):253-9
- (3) Walter RB et al. Resistance prediction in AML: analysis of 4601 patients from MRC/NCRI, HOVON/SAKK, SWOG and MD Anderson Cancer Center. *Leukemia* (2015) 29:312–20. .
- (4) Estimation
- (5) Choi M. et al. Costs per patient achieving remission with venetoclax-based combinations in newly diagnosed patients with acute myeloid leukemia ineligible for intensive induction chemotherapy. *Journal of Managed Care & Specialty Pharmacy* Volume 28, Number 9. <https://doi.org/10.18553/jmcp.2022.22021>

Propriété intellectuelle

Les droits de propriété intellectuelle liés à AB8939 dans le traitement de la LMA sont garantis jusqu'en 2036 grâce à un brevet de « composition de matière » et potentiellement jusqu'en 2041 avec une prolongation de 5 ans. Deux demandes de brevet supplémentaires pour une « seconde utilisation médicale » ont été déposées afin de protéger l'utilisation d'AB8939 dans le traitement de la LMA présentant des anomalies chromosomiques spécifiques. Si ces demandes sont acceptées, la protection d'AB8939 sera prolongée jusqu'en 2044 et 2046 pour ces sous-populations de LMA.

AB8939 a également reçu la désignation de médicament orphelin pour la LMA par l'EMA et la FDA. Cette désignation confère une exclusivité commerciale de 10 ans en Europe et de 7 ans aux États-Unis, à compter de la date d'enregistrement du produit.

AB Science est le seul détenteur propriétaire d'AB8939 et de sa famille de composés.

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 de la Société, le masitinib, a déjà fait l'objet d'un enregistrement en médecine vétérinaire et est développée chez l'homme en oncologie, dans les maladies neurologiques, dans les maladies inflammatoires et dans les maladies virales. La Société a son siège à Paris, en France, et est cotée sur Euronext Paris (Ticker : AB).

Plus d'informations sur le site Internet d'AB Science :

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 et relations presse

investors@ab-science.com