

ABIVAX : un tournant stratégique pour ses produits en clinique !

Entreprise française de biotechnologie, ABIVAX recherche et développe des nouveaux traitements agissant sur le système immunitaire de l'organisme pour traiter les patients atteints de maladies inflammatoires, d'infections virales et de cancer. Entre Paris et Montpellier, ABIVAX développe plusieurs produits prometteurs dont l'ABX464 actuellement en Phase 2b dans la rectocolite hémorragique et en Phase 2a dans la polyarthrite rhumatoïde ainsi que l'ABX196 actuellement en Phase 1/2 dans le cancer du foie. ABIVAX envisage un partenariat d'envergure pour mener dans le monde entier le développement clinique et la commercialisation de ses produits porteurs d'espoir pour des malades en attente de nouvelles solutions thérapeutiques.

Le 21 novembre 2019, la société ABIVAX a annoncé que les autorités réglementaires françaises (ANSM) ont donné leur autorisation au lancement en France de l'étude clinique internationale de Phase 2b avec son candidat médicament phare ABX464, en une prise orale par jour visant le traitement de la rectocolite hémorragique (RCH) modérée à sévère. Il a été démontré qu'ABX464 agit sur une protéine spécifique appelée « Cap Binding Complex » ou CBC constituant par la même un mécanisme d'action nouveau et innovant par rapport aux médicaments anti-inflammatoires existants. En se liant au CBC qui se situe essentiellement à l'extrémité 5' des ARN, ABX464 renforce les fonctions biologiques de ce complexe dans la biogenèse de l'ARN cellulaire, incluant l'épissage. De manière spécifique, ABX464 induit l'expression et l'épissage sélectif d'un ARN non-codant conduisant à l'expression d'un micro-ARN aux propriétés anti-inflammatoires physiologiques, le miR-124.

Le miR-124 diminue la production de cytokines/chimiokines pro-inflammatoires telles que TNF- α , IL-6 et MCP-1, freinant ainsi l'inflammation. Une augmentation très importante du niveau d'expression du miR-124 a été démontrée dans les cellules mononuclées du sang périphérique (PBCs) et dans les biopsies colorectales des patients souffrant de rectocolite hémorragique et traités par ABX464. Il a été également démontré que ABX464 n'a pas d'effet sur l'expression et l'épissage des gènes cellulaires.

Le Prof. Dr. Hartmut J. Ehrlich M.D., Directeur Général d'Abivax a déclaré : « Nous sommes très heureux que l'ANSM nous ait donné le feu vert pour le développement clinique de ce candidat médicament prometteur

en France. Comme présenté lors de la semaine UEG (United European Gastroenterology) à Barcelone (19-23 octobre 2019), notre étude de preuve de concept de Phase 2a avec ABX464 chez des patients présentant une rectocolite hémorragique modérée à sévère a montré que 75% de tous les patients évaluable étaient en rémission clinique et étaient donc fondamentalement exempts de symptômes après 2 mois d'induction puis 12 mois de maintenance. Ce pourcentage remarquable de rémission clinique est encore renforcé par une réduction de 78% du score total de Mayo, une réduction de 89% du sous-score endoscopique et une réduction de 97% du biomarqueur calprotectine fécale (normalisé). Avec l'étude ABX464-103 (Phase 2b), nous entendons confirmer ces excellents résultats sur un nombre statistiquement pertinent de patients et évaluer, parallèlement, différentes doses d'ABX464 afin de déterminer la dose optimale en vue des essais cliniques de Phase 3. Nous sommes impatients de faire avancer ce programme passionnant avec ABX464, une nouvelle molécule première de sa classe, dont le mode d'action innovant pourrait révolutionner le traitement des personnes souffrant de cette maladie inflammatoire invalidante. »

Née de la fusion de trois sociétés de biotechnologies

ABIVAX a été créée en 2013 par le Dr Philippe Pouletty, directeur général de Truffle Capital qui a fusionné deux de ses sociétés de biotechnologies :

- Splicos, société montpelliéraine, fondée sur une demande de brevet du Professeur Jamal Tazi (CNRS) en 2008. Jamal Tazi est le co-inventeur de neuf familles d'innovations brevetées, dont la molécule ABX464 d'ABIVAX ciblant le virus du sida (VIH).
- Wittycell : société basée à Evry qui a licencié l'ABX196 du « Scripps Institute » pour le cancer du foie notamment.

ABIVAX a été fondée pour accélérer le développement des deux produits précités et attirer une équipe de management expérimentée pour mener ces projets. Sa mission est d'utiliser ses différentes plateformes de développement de médicaments pour apporter des solutions thérapeutiques innovantes et efficaces aux patients atteints de maladies dont les besoins médicaux sont encore aujourd'hui largement insatisfaits.

Cette stratégie a permis à ABIVAX de réaliser en 2015 la plus grosse introduction en bourse sur Euronext pour une société de biotechnologie, levant 58 M d'Euros (ISIN : FR0012333284 – Mémo : ABVX).

Truffle Capital, dirigé par le Dr Philippe Pouletty, a piloté la création d'ABIVAX en confirmant son implantation



en France grâce à ses produits prometteurs. L'entreprise a bénéficié également de financements d'OSEO, de la BPI, d'avances remboursables et de subventions diverses. Elle bénéficie également du Crédit Impôt Recherche.

La société est dirigée par le Professeur Hartmut J. Ehrlich, directeur général, et présidée par Philippe Pouletty.

Directeur de recherche CNRS, Jamal Tazi a intégré ABIVAX en tant que responsable scientifique du Laboratoire Collaboratif Abivax-CNRS sur le site de Montpellier, afin de continuer ses recherches sur l'ABX464. Il est reconnu sur le plan scientifique international, notamment pour son expertise dans l'ARN messenger.

Maladies inflammatoires, VIH, cancer du foie... Des produits prometteurs !

L'objectif d'ABIVAX est de développer des solutions thérapeutiques stimulant les mécanismes immunitaires naturels du corps pour guérir les maladies. Sa chimiothèque propriétaire exclusive de petites molécules candidates est étroitement analysée par l'équipe de R&D pour sélectionner et développer des molécules adaptées à cette approche.

Voici les produits en phase clinique :

ABX464 dans le traitement de la rectocolite hémorragique

Le produit le plus avancé, ABX464, est une petite molécule innovante première de sa classe thérapeutique administrée par voie orale ayant démontré un potentiel anti-inflammatoire lors des essais précliniques et cliniques.

L'étude de Phase 2b en cours est une étude randomisée, en double aveugle, contrôlée par placebo et portant sur 232 patients atteints de RCH. Elle présente quatre groupes de traitement : trois doses croissantes d'ABX464 administrées par voie orale une fois par jour (25 mg, 50 mg et 100 mg par jour) ainsi qu'un placebo. L'étude, menée sur plus de 150 sites répartis dans 15 pays, est supervisée par un comité de pilotage (constitué du Prof. Séverine Vermeire, M.D., PhD., University Hospitals Leuven, Belgique, du Prof. Herbert Tilg, M.D., PhD., Medical University Innsbruck, Autriche, du Prof. Xavier Hébuterne, M.D., PhD., Hôpital de l'Archet 2 – CHU de Nice,



Laboratoire Abivax
© Amelie Corneille Photographie

France, et du Prof. William Sandborn, M.D., University of California San Diego School of Medicine, Etats-Unis) et comprend une phase d'induction de seize semaines.

Le critère d'évaluation principal est la réduction du score de Mayo à huit semaines et à seize semaines. Les critères d'évaluation secondaires incluent la rémission clinique, une amélioration constatée par endoscopie ainsi que le biomarqueur calprotectine fécale. Le recrutement des patients, qui est conduit en coopération avec IQVIA (CRO américaine d'envergure), a débuté en août et se poursuit conformément au plan. Les premiers résultats de l'étude sont attendus fin 2020.

Cette étude est suivie d'une étude de maintenance au cours de laquelle ABX464 est administré à la dose unique de 50mg par jour pendant un an.

ABX464 dans la polyarthrite rhumatoïde

La polyarthrite rhumatoïde reste un enjeu de santé publique et touche de nombreux patients en France et dans le monde.

En août 2019, le premier patient de l'étude ABX464-301, un essai clinique de Phase 2a, a été traité par ABX464 dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde (PR) active modérée à sévère. L'essai clinique a été approuvé dans cinq pays européens où il est en cours (France, Belgique, Pologne, République tchèque et Hongrie). L'étude de Phase 2a ABX464-301 >>>



Laboratoire Abivax - © Amelie Corneille Photographie

visé à évaluer la tolérance et l'efficacité de deux doses orales d'ABX464 administrées quotidiennement en association avec le méthotrexate (MTX), chez 60 patients atteints de polyarthrite rhumatoïde active modérée à sévère et présentant une réponse inadéquate au MTX et/ou à un ou plusieurs facteurs de nécrose tumorale alpha (TNF α). Le critère d'évaluation principal de l'étude concernera la tolérance d'ABX464. Les premières données à l'issue de la phase d'induction de 3 mois sont attendues au cours de l'été 2020.

ABX464 dans la maladie de Crohn

ABX464 pourrait bientôt faire l'objet d'une étude de Phase 2 dans la maladie de Crohn, où ses effets pourraient avoir un impact significatif sur la maladie. L'étude pourrait démarrer au premier semestre 2020 et les résultats seraient attendus courant 2021.

ABX464 pour le VIH

ABX464 est également en cours de développement chez des patients infectés par le VIH. Cette indication fut l'indication initiale d'ABX464 basée sur les propriétés d'ABX464 d'inhiber la réplication du VIH à travers un mécanisme d'action totalement nouveau. En effet, ABX464 est le premier antiviral VIH à induire un contrôle à long terme de la charge virale après l'arrêt du traitement chez les souris transgéniques humanisées. Dans deux essais de Phase 2a, ABX464-004 et ABX464-005, ABX464 a démontré une réduction allant jusqu'à 50% de l'ADN du VIH dans les cellules mononucléées du sang périphérique, après un traitement de 28 jours combiné avec un traitement antirétroviral.

ABX464 pour le VIH a le potentiel de :

- Réduire ou éliminer les réservoirs viraux chez les patients infectés par le VIH,
- Induire le contrôle à long terme de la charge virale,
- Prévenir l'émergence de virus VIH mutants résistants au traitement après six mois de traitement *in vitro*,
- Pouvoir être moins fréquemment administré que les traitements antirétroviraux actuels.

Après 3 études de Phase 2a, qui ont démontré la réduction de l'ADN viral, de prochaines études pourraient

être envisagées pour accélérer le développement et valider les aspects réglementaires. ABIVAX a développé des collaborations avec des centres et des universités axés sur le VIH. Ils discutent de collaborations de recherche pour la suite du développement.

ABX196 dans le Cancer hépatocellulaire

Destiné à traiter l'hépatocarcinome (i.e. cancer primitif du foie), ABX196 est actuellement en cours de développement clinique aux Etats-Unis (Phase 1/2). Il s'agit d'un immunomodulateur déjà testé avec succès chez l'homme pour évaluer sa capacité à stimuler les cellules T et B via une activation des cellules NK (Natural Killer) de l'organisme. Le premier essai clinique s'est déroulé en Afrique du Sud en 2012. Il a été constaté une stimulation forte de la réponse immunitaire localisée notamment au niveau du foie. Cette activation immunitaire au niveau hépatique a retenu l'attention des chercheurs. Après des tests sur des modèles animaux atteints de cancer du foie, les résultats ont été très prometteurs. Un produit novateur se profile notamment en association avec des médicaments d'immunothérapie (Inhibiteurs de point de contrôle). Une autorisation de la FDA américaine a permis l'initiation de l'essai clinique aux Etats-Unis. Le recrutement de 19 patients est en cours afin de tester si la stimulation des cellules NK n'engendre pas d'intolérance. Un espoir de stabilisation et/ou réduction de la maladie... Si les résultats attendus sont positifs, un essai de Phase 2 sera lancé sur un plus grand nombre de patients.

D'autres produits sont en phase préclinique dans le pipeline d'ABIVAX (Dengue, le virus respiratoire syncytial VRS, Grippe...). Plusieurs de ces composés devraient entrer en développement clinique avant 2021.

De belles perspectives et un partenaire d'envergure envisagé

L'équipe ABIVAX compte 26 personnes (PhD, médecins, pharmaciens, techniciens, commerciaux) qui se répartissent sur deux sites :

Paris : pour moitié des effectifs, siège social comprenant le management de l'entreprise, son activité de développement clinique et réglementaire.

Montpellier : pour moitié des effectifs, centre de R&D préclinique où sont développés les produits actuels au sein du centre montpelliérain du CNRS. L'entreprise met en œuvre un réseau de collaborateurs externes académiques en France (CNRS, Curie, Université de Montpellier, INSERM) et à l'international. Elle a également développé des partenariats de développement précliniques et cliniques avec des CRO.

Société française prometteuse, ABIVAX recherche activement un partenaire, afin d'accompagner les phases 2 et 3 d'ABX464. La signature d'un tel accord pourrait intervenir en 2020, permettant

à ABIVAX de continuer à se développer. « On a besoin en France de biotechs ayant de bons résultats ! Par exemple, en Belgique, la société Galapagos a un impact positif sur l'écosystème belge. Nous espérons être un des champions français qui saura renforcer tout l'écosystème ! ». Un autre défi à relever !

M. HASLÉ

Contact :

ABIVAX
Tél. : +33(0)1 53 83 08 41
info@abivax.com
www.abivax.com

Julabo
THE TEMPERATURE CONTROL COMPANY

Superior
TEMPERATURE TECHNOLOGY for a
better **Life**

www.julabo.com

Rendez-nous visite sur **FORUM LABO**:
25.03. - 26.03.2020
Stand C28