

FIN DU RECRUTEMENT DES 68 PATIENTS DANS L'ÉTUDE CLINIQUE DE PHASE 2 DE MEDESIS PHARMA SUR LE NANOLITHIUM POUR LE TRAITEMENT DE LA MALADIE D'ALZHEIMER

Montpellier, le 17 octobre 2023 à 8h00 – MEDESIS PHARMA, société de biotechnologie pharmaceutique, développant des candidats médicaments à partir de sa technologie propriétaire d'administration de principes actifs en nano micelles par voie buccale, Aonys®, annonce la fin du recrutement des 68 patients de son étude NanoLi AD, évaluant la sécurité et l'efficacité cliniques de NanoLithium® NP03 chez des patients atteints de la maladie d'Alzheimer léger à sévère, permettant l'obtention de premiers résultats d'efficacité à 3 mois de traitement en mars 2024.

Cette étude de preuve de concept évalue la sécurité, la tolérance et l'efficacité du NanoLithium NP03 chez les patients atteints de maladie d'Alzheimer dans les stades légers à sévères. L'objectif principal de cette étude est d'évaluer l'efficacité clinique du NanoLithium par rapport au placebo, sur la progression des symptômes comportementaux et psychologiques associés à la maladie entre l'inclusion et 12 semaines de traitement. Il sera évalué lors de l'analyse intermédiaire après 3 mois de traitement (mars 2024). Les objectifs secondaires, sur les troubles cognitifs et les mécanismes physiopathologiques classiques de la maladie, seront reportés à la fin de l'étude, en décembre 2024. L'étude clinique est menée sur 68 patients dont les recrutements ont démarré progressivement en juin 2022 dans 8 CHU en France (Toulouse, Montpellier, Marseille, Lille, Limoge, Lyon, Paris et Strasbourg).



Pr Maria Eugenia Soto Martin, Professeur de Gériatrie et coordinatrice du CMRR au CHU de Toulouse, Présidente de la Fédération Française des Centres Mémoire ; Investigatrice principale de l'étude, membre du conseil scientifique de Medesis Pharma commente : *« La fin du recrutement dans cet essai de phase 2 représente une étape majeure dans l'évaluation d'une stratégie de traitement de la maladie d'Alzheimer. Les symptômes neuropsychiatriques associés à la maladie sont une complication majeure de la maladie, impactant la qualité de vie des patients et de leurs aidants et une des raisons principales des hospitalisations évitables et d'institutionnalisation. Ces symptômes sont très souvent présents dès le début de la maladie et leur prise en charge précoce à un impact sur le cours de la maladie. Dans cette étude de phase 2, nous évaluons le NanoLithium chez les patients atteints d'une maladie d'Alzheimer et présentant des premiers symptômes psycho-comportementaux. Ce candidat médicament a un potentiel intéressant d'agir à la fois à court terme sur ces symptômes, mais aussi à plus long terme sur les mécanismes plus profonds de la maladie avec un effet positif sur les symptômes cognitifs. Nous sommes maintenant impatients d'avancer sur la période de suivi des patients inclus et de recueillir les principaux résultats de cette recherche. Nous sommes très reconnaissants aux patients impliqués dans l'étude et à leurs familles, aux investigateurs et aux centres cliniques pour leur confiance et leur participation à cet important programme de développement. »*



Pr. Jacques Touchon, Professeur Émérite de l'université de Montpellier, Rédacteur en chef du Journal of Prevention of Alzheimer's disease (JPAD), coprésident et membre fondateur de la conférence Clinical Trials on Alzheimer's Disease (CTAD); membre du conseil scientifique de Medesis Pharma ajoute : « Les études non cliniques ont permis de penser que le NanoLithium pourrait avoir un intérêt dans les maladies neurodégénératives telles que la maladie d'Alzheimer en agissant sur les mécanismes à l'origine des symptômes psycho-comportementaux mais aussi sur le « processus Alzheimer » lui-même. En effet il pourrait agir sur plusieurs facteurs impliqués dans la cascade physiopathologique responsable de la dégénérescence neuronale (neuro-inflammation, stress oxydant et surtout action anti-Tau ...). L'étude de Phase 2, dont le recrutement des patients vient de se terminer, pourrait apporter la preuve de l'intérêt du NanoLithium dans le traitement de la maladie d'Alzheimer en agissant non seulement sur certains symptômes, mais aussi sur le cours de la maladie. »



Dr Jean-Claude Maurel, Président-Fondateur de Medesis Pharma conclut : « La fin du recrutement des malades dans cette étude clinique pour le traitement de la Maladie d'Alzheimer est une étape cruciale pour Medesis Pharma. Notre produit NanoLithium a démontré une activité importante sur plusieurs études non cliniques, avec des doses très basses de lithium, sans signes de toxicité et adaptées à un traitement prolongé sur plusieurs années. Cette étude ajouterait la démonstration clinique de l'efficacité de notre technologie de microémulsion pour l'administration buccale de médicaments. NanoLithium a un effet régulateur sur de multiples facteurs pathologiques en cause dans la maladie et n'a pas de métabolisme hépatique, évitant ainsi les interactions médicamenteuses. C'est une réelle innovation qui pourrait s'inscrire seule ou en combinaison dans le futur paysage des traitements de la maladie d'Alzheimer. Nous remercions les patients, leurs aidants, les médecins et les équipes des 8 centres investigateurs qui poursuivent cette étude clinique importante pour les malades et pour notre entreprise. »

Médicament à l'étude : NanoLithium

Ce produit est la formulation dans la microémulsion Aonys du citrate de lithium. Le citrate de lithium et le carbonate de lithium sont commercialisés depuis plus de 50 ans pour le traitement des Troubles Bipolaires. Le potentiel du lithium a fait l'objet de nombreuses études et des données robustes supportent son utilisation dans le traitement des troubles neurodégénératifs tels que la maladie d'Alzheimer. Le lithium pourrait avoir un effet bénéfique non seulement sur les symptômes psycho comportementaux associés à la maladie, par son action sur certains neurotransmetteurs, mais aussi sur l'évolution même de la pathologie, par une régulation plus profonde des mécanismes pathologiques (principalement inhibition de la voie GSK-3 β avec un effet anti-Tau, diminution de la neuroinflammation, régulation du stress oxydatif, diminution de la protéine bêta-amyloïde, et effet neuroprotecteur global).

Plusieurs articles scientifiques issus des travaux réalisés en collaboration avec le Laboratoire de Neuropharmacologie de l'Université McGill à Montréal supportent l'activité thérapeutique du NanoLithium¹.

1 Wilson EN, Do Carmo S, Iulita MF, Hall H, Ducatenzeiler A, Marks AR, Allard S, Jia DT, Windheim J, Cuello AC (2017) BACE1 inhibition by microdose lithium formulation NP03 rescues memory loss and early stage amyloid neuropathology. *Transl Psychiatry* 7, e1190.

Wilson EN, Do Carmo S, Iulita MF, Hall H, Austin GL, Jia DT, Malcolm JC, Foret MK, Marks AR, Butterfield DA, Cuello AC (2018) Microdose Lithium NP03 Diminishes Pre-Plaque Oxidative Damage and Neuroinflammation in a Rat Model of Alzheimer's-like Amyloidosis. *Curr Alzheimer Res* 15, 1220–1230.

Wilson EN, Do Carmo S, Welikovich LA, Hall H, Aguilar LF, Foret MK, Iulita MF, Jia DT, Marks AR, Allard S, Emmerson JT, Ducatenzeiler A, Cuello AC (2020) NP03, a Microdose Lithium Formulation, Blunts Early Amyloid Post-Plaque Neuropathology in McGill-R-Thy1-APP Alzheimer-Like Transgenic Rats. *J Alzheimers Dis JAD* 73, 723–739.

Avantages et perspectives du NanoLithium pour le traitement de la Maladie d'Alzheimer

L'utilisation des sels de lithium classiques chez des patients âgés et fragiles est très limitée à cause de la fenêtre thérapeutique étroite de ces médicaments (la dose toxique est très proche de la dose efficace). Le NanoLithium présente une réelle innovation en optimisant la délivrance de lithium dans la cellule, les doses utilisées sont 50 fois inférieures aux doses classiques. Cela permet de concrétiser le potentiel thérapeutique du lithium dans cette population de patient, avec une perspective de traitement efficace, non invasif et un excellent profil de tolérance.

La Maladie d'Alzheimer

La maladie d'Alzheimer est une affection neurodégénérative. Elle entraîne une détérioration progressive et définitive des cellules nerveuses provoquant la forme la plus commune des démences. Cette maladie est fréquente chez les personnes âgées, mais elle touche également les personnes jeunes. La maladie d'Alzheimer est connue essentiellement pour l'un des symptômes qu'elle engendre : la perte de mémoire. Mais elle ne se résume pas à ce simple déficit cognitif. La maladie d'Alzheimer est, en effet, une maladie neurodégénérative progressive dont les symptômes sont multiples (les neuf signes de la maladie d'Alzheimer sont : troubles du langage ; pertes de mémoire ; perte de la faculté de jugement ; difficultés dans la planification ou la résolution de problèmes ; retrait dans le travail ou les activités sociales ; désorientation ; changements d'humeur ; difficultés à accomplir des tâches du quotidien et impossibilité de reconnaître des objets ou des personnes familières.)

Selon l'Organisation mondiale de la Santé, 55 millions de personnes sont atteintes de démences dans le monde. La maladie d'Alzheimer serait responsable de 60 à 70 % des cas. La démence est la 7^{ème} cause de décès sur la planète. Il y a en France 1,2 million de malades atteints de la maladie d'Alzheimer.

L'étude clinique NanoLithium

C'est une étude de preuve de concept française, menée dans 8 centres (Toulouse, Montpellier, Marseille, Lille, Limoges, Lyon, Paris et Strasbourg), prospective, multicentrique, randomisée (1:1), contrôlée par placebo, en groupes parallèles et en double aveugle. Les patients seront randomisés dans deux bras : NanoLithium NPO3 (N=34) ; Placebo (N=34) sur la première phase de traitement de 12 semaines. L'étude est ensuite suivie par une deuxième période de 36 semaines de traitement en ouvert pour tous les patients de chaque bras.

L'objectif principal (mesuré à 12 semaines) est d'évaluer l'efficacité de NanoLithium NPO3 par rapport au placebo, sur la progression des troubles psycho-comportementaux mesurée à l'aide du score de l'Inventaire neuropsychiatrique (NPI-12) entre l'inclusion et après 12 semaines de traitement.

Les objectifs secondaires qui seront évalués tout au long de l'étude sur 48 semaines de traitement au total sont :

- Évaluer la sécurité de NanoLithium NPO3 pendant 48 semaines (12 semaines pour la période en double aveugle et 36 semaines pour la période en ouvert) chez des patients atteints de MA dans les stades légers à sévères.
- Évaluer l'efficacité de NanoLithium NPO3 sur les symptômes de l'agitation, la progression des performances cognitives, la progression des troubles psycho-comportementaux, la progression de l'hypométabolisme cortical dans les régions pariéto-temporales.
- Déterminer l'effet potentiel de traitement de fond du NanoLithium sur la progression des biomarqueurs périphériques biologiques physiopathologiques de la MA (amyloïde, neurofilaments, biomarqueurs Tau, Facteur Neurotrophique Dérivé du Cerveau dans le plasma) et des biomarqueurs non spécifiques (cytokines de l'inflammation).
- Évaluer l'observance thérapeutique.

Stratégie de l'entreprise pour le développement du NanoLithium

La suite du développement (phase 3, enregistrement et commercialisation) sera confiée à un partenaire pharmaceutique. Des contacts sont en cours avec des Laboratoires Pharmaceutiques et des Biotechs aux États-Unis dans l'objectif de céder une option de licence ou une licence par l'intermédiaire de la Société Partner International.

À propos de Medesis Pharma

Pour avancer dans le traitement des maladies graves dépourvues de traitement efficace, Medesis Pharma conçoit des candidats médicaments en s'appuyant sur sa technologie propriétaire Aonys® d'administration par voie buccale de principes actifs sous forme d'une microémulsion constituée de nano gouttelettes, qui rend efficace le delivery des principes actifs dans toutes les cellules, avec un passage de la Barrière Hémato Encéphalique.

Cette approche innovante est appliquée à de futurs médicaments pour traiter des maladies majeures dépourvues de traitements efficaces : la Maladie d'Alzheimer, la Maladie de Huntington, et certains cancers résistants.

Medesis Pharma développe également des traitements dédiés aux populations contaminées ou irradiées après un accident nucléaire civil ou militaire.

Société biopharmaceutique française implantée près de Montpellier, Medesis Pharma est à l'origine de 15 publications scientifiques, détient 12 familles de brevets et 72 brevets, fruits de 17 années de recherche.

Les actions Medesis Pharma sont cotées sur Euronext Growth Paris : FR001844464 - ALMDP

Pour plus d'information :

www.medesispharma.com

MEDESIS PHARMA

Jean Claude Maurel

Tél.: +33 4 67 03 03 96

contact@medesispharma.com

CALYPTUS

Marie Calleux

Tél. : +33 1 53 65 68 66

medesispharma@calyptus.net