



Publication dans la revue *Journal of Clinical Investigation Insight* de données précliniques montrant l'effet protecteur du masitinib sur le système nerveux périphérique dans la sclérose latérale amyotrophique (SLA)

AB Science SA (NYSE Euronext - FR0010557264 - AB), société pharmaceutique spécialisée dans la recherche, le développement et la commercialisation d'inhibiteurs de protéines kinases (IPK), annonce la publication de résultats précliniques du masitinib dans la sclérose latérale amyotrophique (SLA). Cette publication intitulée '*Evidence for mast cells contributing to neuromuscular pathology in an inherited model of ALS*' ainsi que les informations complémentaires l'accompagnant sont librement accessibles sur le site de la revue *Journal of Clinical Investigation Insight*, revue médicale évaluée par des pairs, à l'adresse suivante : <https://insight.jci.org/articles/view/95934>.¹

Ces recherches lient l'augmentation de l'activité des mastocytes à la dégénérescence des jonctions neuromusculaires et à la progression de la paralysie dans un modèle pertinent de SLA. Ces résultats révèlent un nouveau mécanisme pathogène de la SLA dont on sait qu'il est ciblé thérapeutiquement par le masitinib. En plus de son mécanisme d'action principal sur la microglie anormale du système nerveux central, le masitinib semble donc capable d'exercer un effet protecteur sur le système nerveux périphérique par l'inhibition des mastocytes.

Cet article fournit une description et une interprétation détaillées de ces résultats, qui ont été validés par un processus de sélection rigoureux d'évaluation par des pairs. Les résultats préliminaires de ces recherches ont déjà été présentés lors de la réunion de l'ENCALS 2017 et feront l'objet d'une prochaine présentation au colloque international sur les maladies du motoneurone et de la SLA (Boston, Etats-Unis) en décembre.

«Ces résultats mettent en évidence un mécanisme d'action significatif pour le masitinib, qui pourrait être pertinent du point de vue clinique dans la SLA», a déclaré le professeur Luis Barbeito, directeur du laboratoire de Neurodégénérescence (Institut Pasteur de Montevideo, Uruguay) et auteur principal de l'article. «Ces données s'ajoutant aux résultats précliniques précédemment publiés², nous avons maintenant des preuves suggérant que le masitinib génère un effet protecteur via deux mécanismes d'action indépendants impliquant des cellules immunitaires qui interagissent avec les motoneurons. L'un d'entre eux affecte principalement le système nerveux central, en ciblant les cellules microgliales délétères dans le cerveau, tandis que l'autre influe sur le système nerveux périphérique en empêchant la dénervation de la jonction neuromusculaire».

➤ **Principaux résultats de la revue *Journal of Clinical Investigation Insight*¹ montrant que le masitinib exerce un effet protecteur sur le système nerveux périphérique dans la SLA**

- Il a été démontré que la progression de la maladie dans un modèle animal de SLA est accompagnée d'une infiltration et d'une accumulation massive de mastocytes au niveau des axones moteurs dégénérants et des jonctions neuromusculaires.
- En particulier, l'augmentation du nombre des mastocytes et leur dégranulation sont liées à la progression de la paralysie, suggérant que les mastocytes pourraient être délétères dans le maintien des jonctions neuromusculaires fonctionnelles.
- Dans la mesure où les jonctions neuromusculaires servent de lien critique entre les muscles squelettiques et le système nerveux, ces résultats mettent en évidence un nouveau mécanisme pathogène dans la SLA, qui peut être ciblé thérapeutiquement par le masitinib.

- La baisse du nombre des mastocytes induite par le masitinib réduit significativement le taux de dénervation de la jonction neuromusculaire et les déficits moteurs.
- Le masitinib empêche également les changements morphologiques dans les cellules de Schwann et les réseaux capillaires qui sont typiquement observés dans une paralysie avancée.

➤ **Rappel des principaux résultats de l'article² précédemment publié dans la revue Journal of Neuroinflammation montrant que le masitinib exerce un effet protecteur sur le système nerveux central dans la SLA**

Les principaux résultats de cette série d'études précliniques sont résumés ci-dessous.

Les données de survie ont montré que :

- Le masitinib a significativement prolongé la survie chez des rats SOD1G93A post-paralytiques

Les données immunohistochimiques ont montré que le traitement avec le masitinib:

- Empêche la prolifération de la microglie en inhibant l'activité de la kinase CSF1R à des concentrations nanomolaires
- Empêche la migration de la microglie
- Empêche la transformation de la microglie en cellules gliales anormales et neurotoxiques
- Réduit le nombre de cellules gliales anormales dans la moelle épinière dégénérante
- Réduit les troubles de la microgliose et du neurone moteur (la microgliose est définie comme la présence de microglie dans les tissus nerveux suite à une blessure)
- Inhibe la prolifération et l'accumulation de cellules microgliales le long de la moelle épinière dégénérante
- Inhibe le phénotype pro-inflammatoire de la microglie

➤ **Rappel des principaux résultats de l'étude de phase 3**

Le masitinib administré oralement à la dose de 4,5 mg/kg/jour en association au riluzole a démontré un bénéfice thérapeutique significatif chez les patients atteints de SLA et ayant un taux de progression de leur score ALSFRS-R inférieur à 1,1 points/mois lors de leur entrée dans l'étude.

- Ralentissement significatif de 27% (p<0.05) de la détérioration du score ALSFRS-S (critère d'analyse principal)
- Ralentissement significatif de 29% de la détérioration de la qualité de vie (ALSAQ-40)
- Ralentissement significatif de 22% de la détérioration de la fonction respiratoire (FVC)
- Ralentissement significatif de 25% de la progression de la maladie (analyse de la survie)
- La tolérance du produit est acceptable

[1] Trias E, et al. Evidence for mast cells contributing to neuromuscular pathology in an inherited model of ALS. JCI Insight. 2017;2(20):e95934. <https://doi.org/10.1172/jci.insight.95934>.

[2] Trias E, et al. Post-paralysis tyrosine kinase inhibition with masitinib abrogates neuroinflammation and slows disease progression in inherited amyotrophic lateral sclerosis. J Neuroinflammation. 2016;13(1):177.

A propos de la sclérose latérale amyotrophique

La sclérose latérale amyotrophique est une maladie dégénérative rare qui entraîne une atrophie progressive et une paralysie des muscles volontaires. Il y a environ 50 000 personnes atteintes de SLA dans l'Union Européenne et les Etats-Unis, avec plus de 16 000 nouveaux cas déclarés chaque année en Europe et aux Etats-Unis. Près de 80 % des patients atteints de SLA meurent dans les 5 ans et 90% décèdent dans les 10 ans.

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, dans les cancers, les maladies inflammatoires et les maladies du système nerveux central, en santé humaine et animale.

AB Science a développé en propre un portefeuille d'inhibiteurs de protéines kinases (IPK), une nouvelle classe de molécules ciblées dont l'action consiste à modifier les voies de signalisation intracellulaire. La molécule phare d'AB Science, le masitinib, a déjà fait l'objet d'un enregistrement en médecine vétérinaire en Europe et aux États-Unis et est développée dans 12 indications en phases 3 chez l'homme, dans le cancer de la prostate métastatique, le cancer du pancréas métastatique, le cancer colorectal métastatique en rechute, le cancer de l'ovaire métastatique en rechute, le GIST, le mélanome métastatique exprimant la mutation c-Kit JM, le lymphome périphérique à cellule T en rechute, la mastocytose, l'asthme sévère, la sclérose latérale amyotrophique, la maladie d'Alzheimer et la sclérose en plaques progressive. 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

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