



De nouvelles données précliniques publiées dans la revue *Nature Communications* mettent en évidence une propriété du masitinib dans la lutte contre la résistance à certains types de traitements en cancérologie, dont la gemcitabine

L'association du masitinib avec la gemcitabine est actuellement en développement clinique de phase 3 dans le cancer du pancréas, le lymphome T réfractaire périphérique et le cancer de l'ovaire réfractaire

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 aujourd'hui la publication de résultats précliniques avec le masitinib mettant en évidence une propriété du masitinib dans la lutte contre la résistance à certains types de traitements en cancérologie, dont la gemcitabine.

L'article intitulé «*Dual protein kinase and nucleoside kinase modulators for rationally designed polypharmacology*» et publié dans la revue évaluée par des pairs *Nature Communications*, ainsi que les informations complémentaires l'accompagnant sont librement accessibles sur le site internet de la revue : <https://www.nature.com/articles/s41467-017-01582-5>.¹

La recherche conduite pour identifier les voies de signalisation impliquées dans la re-sensibilisation aux chimiothérapies par l'action du masitinib a permis d'identifier la désoxycytidine kinase humaine (dCK) comme nouvelle cible potentielle pour le masitinib. Cette kinase est très importante pour la phosphorylation et l'activation de certaines molécules utilisées en chimiothérapie anticancéreuse, appelées analogues aux nucléosides, comme la gemcitabine (mais aussi la cytarabine, la cladribine, la fludarabine et la décitabine).

Cette recherche démontre que le masitinib améliore l'activation dCK dépendante de la gemcitabine ainsi que d'autres médicaments d'intérêt thérapeutique de la même classe. Le masitinib est apparu comme le plus actif des inhibiteurs de kinases testés.

La dCK étant impliquée dans la résistance et la sensibilité aux médicaments, le masitinib peut donc amplifier l'activité des agents analogues aux nucléosides. Cela présente donc un avantage clinique potentiel, soit en réduisant la toxicité des agents thérapeutiques associés à la dCK, soit en neutralisant la résistance aux médicaments.

«Ces résultats représentent un nouveau mécanisme d'action pour le masitinib, pertinent au regard de son programme de développement en oncologie», a déclaré le Dr Patrice Dubreuil, Directeur de Recherche au Centre de Recherche sur le Cancer de l'INSERM de Marseille et auteur principal de cet article. «Cette propriété du masitinib présente un avantage clinique potentiel, soit en réduisant la toxicité des agents thérapeutiques associés à la dCK en maintenant une efficacité thérapeutique à des doses plus faibles, soit en amplifiant l'efficacité de tels agents afin de contrer la résistance aux médicaments. En outre, dans la mesure où les médicaments de type nucléoside sont parmi les agents thérapeutiques les plus importants actuellement utilisés pour traiter les tumeurs et les maladies virales, cette découverte pourrait également être bénéfique pour plusieurs autres maladies.

L'association du masitinib avec la gemcitabine est actuellement en développement clinique de phase 3 dans trois indications:

- Cancer du pancréas chez une sous-population de patients choisie initialement pour un traitement basé sur le facteur prédictif de l'intensité de la douleur liée à la maladie (masitinib plus gemcitabine)
- Lymphome T récidivant ou réfractaire périphérique (masitinib / dexaméthasone plus gemcitabine)
- Cancer de l'ovaire épithélial avancé/métastatique en rechute ou réfractaire (masitinib plus gemcitabine)

«Les résultats mentionnés dans cet article apportent une justification supplémentaire pour le développement du masitinib en association avec des médicaments anticancéreux analogues aux nucléosides tels que la gemcitabine», a déclaré le professeur Olivier Hermine, président du comité scientifique d'AB Science. Ainsi, une étude confirmatoire de phase 3 est actuellement en cours dans le cancer du pancréas avec l'objectif de confirmer les résultats prometteurs de la première étude d'une manière prospective. "

Pour rappel, cette étude confirmatoire de phase 3 a été lancée sur la base des résultats de l'étude de phase 3 (AB07012) du masitinib dans le traitement de l'adénocarcinome pancréatique avancé. Les résultats de l'étude ont été publiés dans les Annales de l'Oncologie, revue médicale évaluée par des pairs, sous l'intitulé *« Une étude randomisée de phase III, contrôlée par placebo évaluant le masitinib plus la gemcitabine dans le traitement du cancer du pancréas avancé² »*. Cet article est librement accessible à l'adresse suivante: <http://annonc.oxfordjournals.org/lookup/doi/10.1093/annonc/mdv133>.

Les principaux résultats de cette étude sont les suivants :

- Les résultats ont démontré que le marqueur de l'intensité de la douleur liée au cancer avant l'initiation du traitement, mesurée par une échelle analogue visuelle (EAV), a une valeur de pronostic, les patients de ce sous-groupe ayant une progression agressive de la maladie avec le traitement Gemzar® (gemcitabine, de Eli Lilly and Company).
- Ce sous-groupe de patients fait face à un besoin médical non satisfait critique, comme le montre la survie globale plus faible chez ces patients, de 5,5 mois environ.
- Chez les patients ayant une douleur liée au cancer, l'administration du masitinib en association avec Gemzar® a significativement prolongé la survie globale de 2,6 mois (Hazard Ratio=0,62[0,43;0,89]), en comparaison au placebo en association avec Gemzar®.
- La tolérance de la combinaison est restée acceptable, sans détérioration globale de la qualité de vie des patients.
- Des publications scientifiques soutiennent la plausibilité de l'effet thérapeutique du masitinib chez les patients ayant de la douleur (EAV ≥ 20). On estime en effet que la douleur liée au cancer du pancréas est le signe d'une augmentation de l'activité des mastocytes dans le microenvironnement de la tumeur, ceux-ci contribuant à la progression de la maladie.
- Il semble que l'inhibition hautement sélective du masitinib de l'activation des mastocytes apporte un bénéfice thérapeutique en agissant sur le remodelage du microenvironnement tumoral lié aux mastocytes.

[1] Hammam K, et al. Dual protein kinase and nucleoside kinase modulators for rationally designed polypharmacology. Nature Communications 8, numéro: 1420 (2017).

[2] Deplanque G, et al. A randomized, placebo-controlled phase III trial of masitinib plus gemcitabine in the treatment of advanced pancreatic cancer. Ann Oncol. 2015 Jun;26(6):1194-200.

A propos de l'adénocarcinome pancréatique avancé

L'incidence du cancer du pancréas a nettement augmenté au cours des dernières décennies. Le cancer du pancréas est à présent le douzième cancer le plus répandu dans le monde, avec 338 000 nouveaux cas diagnostiqués en 2012¹. La prévalence à 5 ans des personnes atteintes d'un cancer du pancréas est estimée à 4,1 pour 100 000 dans le monde. Ce cancer est presque toujours fatal et est le septième cancer le plus mortel. Les patients diagnostiqués avec un cancer du pancréas ont souvent un moins bon pronostic par rapport à d'autres cancers, en partie parce que la détection précoce

est difficile. Au moment du diagnostic, la plupart des patients atteints d'un adénocarcinome pancréatique présentent une maladie localement avancée ou métastatique et seulement 10-20% des cas sont des candidats à une chirurgie curative. Chez les patients atteints d'adénocarcinome pancréatique localement avancé ou métastatique, la médiane de survie globale est de 6 à 7 mois et la survie à 1 an est comprise entre 17 et 25%^{2,3}.

¹ http://globocan.iarc.fr/Pages/fact_sheets_population.aspx

² Heinemann V, et al. BMC Cancer. 2008;8:82.

³ Von Hoff DD, et al. N Engl J Med. Oct 31 2013;369(18):1691-1703.

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