



AB Science annonce les résultats de l'étude de phase 3 randomisée contrôlée par placebo du masitinib dans le traitement de la mastocytose systémique sévère réfractaire au traitement symptomatique optimal chez l'adulte

Les résultats de l'étude de phase 3 sont significatifs tant sur plan clinique que sur le plan statistique

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 les résultats détaillés de l'étude de phase 3 évaluant le masitinib dans la mastocytose systémique sévère réfractaire au traitement symptomatique optimal chez l'adulte. Le masitinib est le premier médicament à être évalué dans cette indication. Le succès sur le critère principal et les critères secondaires de l'étude a été précédemment annoncé le 30 novembre 2015.

Les résultats de l'étude montrent la supériorité du masitinib à la dose de 6 mg/kg/jour par rapport aux traitements symptomatiques utilisés à l'optimal tant sur la base du critère principal que des critères secondaires. L'étude n'a pas révélé d'informations nouvelles sur la tolérance du masitinib.

Le Professeur Olivier Lortholary (APHP Hôpital Necker-Enfants malades, IHU Imagine, Paris, France), investigateur principal de l'étude, a déclaré: "Nous sommes très heureux de présenter ces résultats qui démontrent l'efficacité du masitinib dans le traitement de la mastocytose systémique sévère. D'autant plus qu'il s'agit de la première étude de phase 3 à être réalisée dans cette indication».

L'étude de phase 3 randomisée a comparé l'efficacité du masitinib associé au traitement symptomatique à l'optimal par rapport au placebo associé au traitement symptomatique à l'optimal, dans le traitement de la mastocytose systémique sévère chez l'adulte avec ou sans mutation D816 V du c-Kit. Les résultats de l'étude ont montré la supériorité du masitinib à la dose de 6 mg/kg/jour au comparateur. La supériorité a été mesurée par le taux de réponse cumulée à 75% sur les handicaps de prurit ou de bouffée de chaleur ou de dépression ou d'asthénie (désignée comme «Réponse-4H75%»). La réponse-75%4H était de 18,7% pour le masitinib contre 7,4% pour le placebo ($p=0.0100$, Odd ratio=3.63) dans la population mITT (critère d'analyse primaire). La réponse-75%4H était de 20,1% pour le masitinib contre 7,4% pour le placebo ($p=0.0146$, Odd ratio=3.88) dans la population évaluable selon le protocole (analyse de sensibilité).

Le succès de l'analyse primaire a été confirmé par l'ensemble des analyses secondaires.

- Le taux de réponse cumulée à 75% sur les handicaps de prurit ou de bouffée de chaleur ou de dépression (Réponse-3H 75%) était de 24,7% pour le masitinib contre 9,8% pour le placebo ($p=0.0071$, Odd ratio=3.06) dans la population mITT et 26,5 % pour le masitinib contre 9,8% pour le placebo ($p=0.0038$, Odd ratio=3.33) dans la population évaluable selon le protocole.
- Le taux de réponse cumulée à 75% sur les handicaps de prurit ou de bouffée de chaleur (Réponse-2H75%) était de 27,2% pour le masitinib contre 10,7% pour le placebo ($p=0.0380$, Odd ratio=2.63) dans la population mITT et 29,5% pour le masitinib contre 10,7% pour le placebo ($p=0.0220$, Odd ratio=2.89) dans la population évaluable selon le protocole.
- Le taux de réponse cumulée à 75% sur le prurit était de 22,0% pour le masitinib contre 7,3% pour le placebo ($p=0.0322$, Odd ratio=3.13) dans la population mITT et 24,7 % pour le masitinib contre 7,3% pour le placebo ($p=0.0146$, Odd ratio=3.69) dans la population évaluable selon le protocole.

Les analyses réalisées sur chacun des handicaps considérés individuellement, les bouffés de chaleur, le score de dépression (Hamilton), la fatigue (FIS) montrent de manière consistante que le masitinib réduit chacun de ces symptômes.

- Le taux de réponse cumulée à 75% sur le handicap de bouffée de chaleur étaient de 39,9% pour le masitinib contre 19,0% pour le placebo (Odd ratio=3.03) dans la population mITT.
- Le taux de réponse cumulée à 75% sur le handicap de dépression était de 18,6% pour le masitinib contre 7,6% pour le placebo (Odd ratio=2.71) dans la population mITT.
- Le taux de réponse cumulée à 75% sur le handicap de fatigue était de 7,7% pour le masitinib contre 3,2% pour le placebo (Odd ratio=4.84) dans la population mITT. Bien que l'amélioration du taux de réponse cumulée à 75% versus placebo est moins importante pour le handicap de fatigue, elle demeure néanmoins statistiquement significative ($p < 0.05$). Cette moindre variation du taux de réponse pourrait être liée à l'échelle de mesure retenue : Fatigue Impact Scale (FIS). En effet, une publication¹ postérieure au début de l'étude montre que l'échelle FIS n'est pas suffisamment sensible pour déceler les changements dans le temps, signifiant que cette échelle doit être utilisée avec prudence dans le cadre de l'évaluation de médicament supposé agir sur la fatigue. Cela peut expliquer pourquoi la réponse observée est supérieure sur le score 3H75% par rapport au score 4H75%.

1. Whitehead L. *The measurement of fatigue in chronic illness: a systematic review of unidimensional and multidimensional fatigue measures.* *J Pain Symptom Manage.* 2009 Jan;37(1):107-28. doi: 10.1016/j.jpainsymman.2007.08.019.

Ces résultats positifs sur l'évaluation des symptômes de la maladie reportés par les patients sont appuyés par la baisse du niveau de tryptase, qui est un marqueur biologique objectif de l'activité et de l'excès des mastocytes. En effet, la variation moyenne du niveau de tryptase par rapport à son niveau initial était de moins 18,0% pour le masitinib contre +2,2% pour le placebo ($p = 0.0001$) dans la population mITT et de moins 20,0% pour le masitinib contre +2,2% pour le placebo ($p < 0.0001$) dans la population évaluable selon le protocole.

Ces résultats positifs du masitinib sont aussi appuyés par la pérennité de la réponse, démontrée par l'analyse des données issues du suivi à long terme des patients. En effet, à l'issue de la période protocolaire de 6 mois, les patients ont eu la possibilité de continuer à participer à l'étude dans une phase d'extension. En prenant en compte le suivi sur la période du début de l'étude à la semaine 96 (Période de 2 ans) :

- La Réponse-4H75% était de 17,2% pour le masitinib contre 7,1% pour le placebo ($p = 0.0102$, Odd ratio=3.37) dans la population mITT et 18,7 % pour le masitinib contre 7,1% pour le placebo ($p = 0.0062$, Odd ratio=3.66) dans la population évaluable selon le protocole.
- La Réponse-3H75% était de 22,1% pour le masitinib contre 8,6% pour le placebo ($p = 0.0030$, Odd ratio=3.10) dans la population mITT et 24,1% pour le masitinib contre 8,6% pour le placebo ($p = 0.0013$, Odd ratio=3.42) dans la population évaluable selon le protocole.

L'étude n'a pas révélé de nouvelles informations sur la tolérance du masitinib.

Une demande de brevet a été déposée avant la divulgation de ces résultats qui pourrait permettre d'obtenir une exclusivité de 20 ans dans le traitement des patients atteints de mastocytose systémique sévère.

Le Professeur Olivier Hermine, président du comité scientifique d'AB Science et coordonnateur du centre de référence des mastocytoses (CeReMast) a souligné : «L'efficacité du masitinib sur les critères de « réponse 75%3H » est très pertinente cliniquement, d'une part, parce que le prurit et les bouffés de chaleurs sont connus pour être associés à l'activation des mastocytes dans la mastocytose, et d'autre part car la dépression a un impact majeur sur la qualité de vie des patients atteints de mastocytose. Le fait que le masitinib agisse sur ce symptôme de dépression constitue une innovation majeure et une amélioration significative pour le traitement de la mastocytose. L'action du masitinib sur la tryptase apporte une preuve

biologique convaincante de l'activité du masitinib. Les données issues du suivi à long terme montrent que le masitinib peut apporter une solution dans la durée pour atténuer les symptômes sévères de la maladie. »

Résultats détaillés de l'étude de phase 3

Période protocolaire (Semaine 0-Semaine 24)			Masitinib	Placebo	p-value	Odd ratio (IC95)
Critère principal	75%4H : Le taux de réponse cumulée à 75% sur les handicaps de prurit ou de bouffée de chaleur ou de dépression ou de fatigue	mITT	18.7%	7.4%	0.0100*	3.63
		PP	20.1%	7.4%	0.0146	3.88
Critères secondaires	75%3H: Le taux de réponse cumulée à 75% sur les handicaps de prurit ou de bouffée de chaleur ou de dépression	mITT	24.7%	9.8%	0.0071	3.06
		PP	26.5%	9.8%	0.0038	3.33
	75%2H: Le taux de réponse cumulée à 75% sur les handicaps de prurit ou de bouffée de chaleur	mITT	27.2%	10.7%	0.0380	2.63
		PP	29.5%	10.7%	0.0220	2.89
	Prurit 75%: Le taux de réponse cumulée à 75% pour le prurit	mITT	22.0%	7.3%	0.0322	3.13
PP		24.7%	7.3%	0.0146	3.69	
Variation moyenne du niveau de tryptase par rapport au niveau de référence en semaine 24, chez des patients aux niveaux initiaux ≥ 20 $\mu\text{g/L}$	mITT	-18 \pm 21.4	2.2 \pm 26.9	0.0001	-	
	PP	-20 \pm 21.0	2.2 \pm 26.9	<.0001	-	
Autres analyses supportives	Flush 75 : Le taux de réponse cumulée à 75% pour les bouffés de chaleur	mITT	39.9%	19.0%	NA	3.03
		PP	41.2%	19.0%	NA	3.06
	Hamilton 75%: Le taux de réponse cumulée à 75% pour le handicap de dépression	mITT	18.6%	7.6%	NA	2.71
		PP	19.4%	7.6%	NA	2.87
FIS 75%: Le taux de réponse cumulée à 75% pour le handicap de fatigue	mITT	7.7%	3.2%	NA	4.84	
	PP	8.4%	3.2%	NA	5.51	

*P-value avec la re-randomization

Ces résultats sont calculés selon la méthode *Missing Data Equal Failure (MDF)*. Ainsi, si une donnée est manquante en raison de l'absence du patient lors d'une visite protocolaire, la réponse est considérée négative.

mITT: population en intention de traiter modifié

PP: population évaluable selon le protocole

Non Applicable: Pas une hypothèse statistique de l'étude

Suivi long terme (Semaine 0- Semaine 96)			Masitinib	Placebo	p-value	Odd ratio (IC95)
75%4H: Le taux de réponse cumulée à 75% sur les handicaps de prurit ou de bouffée de chaleur ou de dépression ou de fatigue	mITT		17.2%	7.1%	0.0102	3.37
	PP		18.7%	7.1%	0.0062	3.66
75%3H: Le taux de réponse cumulée à 75% sur les handicaps de prurit ou de bouffée de chaleur ou de dépression	mITT		22.1%	8.6%	0.0030	3.10
	PP		24.1%	8.6%	0.0013	3.42

A propos de l'étude de phase 3 dans la mastocytose systémique sévère

L'étude visait à évaluer l'efficacité du masitinib chez les patients atteints de mastocytose systémique sévère, avec ou sans la mutation D816V de c-Kit. L'objectif principal de l'étude de phase 3 était de détecter une différence statistiquement significative entre le masitinib (en complément des traitements symptomatiques) et placebo (en complément des traitements symptomatiques) sur la réponse cumulée observée sur quatre symptômes sévères, ainsi dénommés handicaps.

Au moment de leur entrée dans l'étude, les patients recrutés présentaient un à quatre des symptômes suivants liés au degré de sévérité de la mastocytose:

- Score de prurit > 9
- Nombre de bouffées de chaleur par semaine > 8
- Score de dépression mesuré par l'échelle de Hamilton (HAMD-17) > 19
- Asthénie mesurée par le score total sur l'échelle des répercussions de la fatigue > 75

L'étude a recruté 135 patients atteints de mastocytose systémique sévère dans 15 pays, l'Autriche, les Etats-Unis, l'Espagne, la France, l'Allemagne, Grèce, l'Inde, l'Italie, la Lettonie, la République Tchèque, le Royaume-Unis, la Pologne, la Russie, la Slovaquie, et la Suisse.

Objectif principal:

L'analyse primaire (désignée comme «Réponse-75%4H») est basée sur la comparaison entre le masitinib et placebo sur le nombre de réponses avérées entre les semaines 8 et 24, divisé par le nombre de réponses possibles sur la même période de traitement. A chaque évaluation du patient entre les semaines 8 et 24, chacun des quatre symptômes sévères indiqués ci-dessus est évalué. Une amélioration de 75% par rapport à l'état initial sur un symptôme est enregistrée comme une réponse positive au traitement.

Ces résultats sont calculés selon la méthode *Missing Data Equal Failure (MDF)*. Ainsi, si une donnée est manquante en raison de l'absence du patient lors d'une visite protocolaire, la réponse est considérée négative.

La calcul statistique de la p-value est basée sur le modèle GEE (generalized estimating equation) qui prend en compte les corrélations entre les réponses sur les différents symptômes d'une part, et les réponses dans le temps d'autre part.

Objectifs secondaires:

Les analyses secondaires étaient basées sur les critères suivants :

- Le taux de réponse cumulée à 75% pour le prurit (Réponse-75%1H)
- Le taux de réponse cumulée à 75% sur les handicaps prurit ou bouffée de chaleur (Réponse-75%2H)
- Le taux de réponse cumulée à 75% sur les handicaps prurit, bouffée de chaleur ou dépression (Réponse-75%3H)
- Variation moyenne du niveau du tryptase en semaine 24 par rapport à la valeur initiale, pour les patients ayant un niveau ≥ 20 $\mu\text{g/L}$ au moment de leur entrée dans l'étude

Les symptômes du prurit et des bouffées de chaleur sont bien reconnus comme étant associés à l'activation des mastocytes dans la mastocytose.

La dépression est un symptôme qui a un impact important sur la qualité de vie des patients souffrant de mastocytose et présente donc un intérêt clinique important.

La tryptase est un produit biologique libéré par les mastocytes et un marqueur reconnu de l'activité et de l'excès des mastocytes.

Population ciblée par le masitinib dans la mastocytose

La mastocytose est une maladie orpheline caractérisée par une prolifération ou une activation anormale des mastocytes, dans la peau, la moelle osseuse ou d'autres organes. Il existe deux formes principales de mastocytose : indolente et agressive. La mastocytose indolente peut être cutanée ou systémique. La prévalence de la mastocytose indolente systémique est estimée à 1/26 000² de la population globale en Europe. Les symptômes et les handicaps sont sévères chez environ un tiers des patients, d'où une population cible estimée à 1/78 000 de la population globale pour le masitinib.

La prévalence de la mastocytose indolente systémique étant considérée comme homogène dans le monde, la taille de population cible pour le masitinib pourrait atteindre un total de 10 000 patients adultes par an aux Etats-Unis et en Europe.

2 : Prévalence des maladies rares : Données bibliographiques, Orphanet Report Series, Rare Diseases collection, juillet 2015, Numéro 1 : Listé par ordre alphabétique de maladies ou groupes de maladies.

http://www.orpha.net/orphacom/cahiers/docs/GB/Prevalence_of_rare_diseases_by_alphabetical_list.pdf

Désignation comme médicament orphelin

Le masitinib a obtenu la désignation de médicament orphelin auprès de la FDA et de l'EMA dans le traitement de la mastocytose.

Actuellement, il n'y a pas de médicament enregistré dans le traitement de la mastocytose indolente.

Le masitinib est le premier médicament à être évalué dans le cadre d'une étude de phase 3 dans la mastocytose indolente, systémique ou non, sévère ou non.

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 microgiales 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 ciblent 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 treize phases 3 chez l'homme, dans le GIST en 1^{er} ligne et en 2nd ligne de traitement, le mélanome métastatique exprimant la mutation c-Kit JM, le myélome multiple, le lymphome T, le cancer colorectal métastatique, le cancer de la prostate métastatique, le cancer du pancréas, la mastocytose, l'asthme sévère résistant à la corticostérone en prise orale, la maladie d'Alzheimer, la sclérose en plaques dans ses formes progressives, et la sclérose latérale amyotrophique. 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

Le présent document contient des informations prospectives. Aucune garantie ne peut être donnée quant à la réalisation de ces prévisions qui sont soumises à des risques dont ceux décrits dans les documents déposés par la Société auprès de l'Autorité des marchés financiers, à l'évolution de la conjoncture économique, des marchés financiers et des marchés sur lesquels AB Science est présente.

* * *

AB Science - Communication financière & Relations Presse
investors@ab-science.com