



Paris, 27 mai 2015, 18h30

## **L'étude de phase 2 du masitinib dans le lymphome T périphérique accélérée en étude de phase 3**

**L'accélération en étude de phase 3 a été autorisée par les agences de santé dans 14 pays**

**Les premiers patients de l'étude de phase 3 ont été recrutés**

**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 que l'étude de phase 2 du masitinib dans le traitement du lymphome T périphérique en rechute ou réfractaire a été accélérée en une étude randomisée et contrôlée de phase 3.

Cette étude de phase 2-3 est une étude prospective, multicentrique, ouverte, en trois groupes parallèles et randomisée visant à évaluer l'efficacité et la tolérance du masitinib en association au dexaméthasone avec ou sans gemcitabine, par rapport au contrôle actif de dexaméthasone avec gemcitabine, chez les patients atteints de lymphome T périphérique en rechute ou réfractaire. Le critère d'analyse principal de l'étude est la survie globale.

Le programme de développement clinique du masitinib dans le lymphome T périphérique a démarré avec le lancement d'une étude de phase 2, ouverte, randomisée, en trois groupes parallèles, devant recruter 45 patients. Les autorités de santé de 14 pays ont donné leur accord pour transformer cette étude de phase 2 directement en une étude de phase 3, avec le recrutement de 270 nouveaux patients.

La décision d'accélérer l'étude de phase 2 en une étude de phase 3 s'est appuyée sur le bénéfice de survie observé avec le masitinib, par comparaison au contrôle (données masquées au sponsor et à l'investigateur), ainsi que sur la bonne tolérance du produit, ayant conduit le Comité Indépendant de Revue des Données à valider le passage à une étude de phase 3.

Alain Moussy, président et co-fondateur d'AB Science a déclaré: *«Nous avons décidé d'accélérer le développement du masitinib dans le lymphome T car comme la sclérose latérale amyotrophique (SLA), le lymphome T est une maladie rare qui présente un besoin médical largement insatisfait, il existe un fort rationnel biologique à développer le masitinib dans cette indication et il n'y a pas eu de problème de tolérance du produit. Le fait que de nombreuses agences dans le monde autorisent l'accélération du programme en une étude de phase 3 confirme cette analyse. En outre et contrairement à la SLA, la transformation de l'étude de phase 2 en étude de phase 3 est appuyée par des données cliniques encourageantes du masitinib chez le chien, où des cas de réponses complètes ont été observés quand le masitinib était administré seul. »*

### **Précédentes études de cas et publication en médecine vétérinaire**

Les chiens souffrent aussi du lymphome T. L'avantage d'étudier des cas en médecine vétérinaire réside dans le fait que ces cas ne sont pas des modèles, mais reflètent la maladie naturelle telle qu'elle se présente chez l'homme. L'étude de cas chez le chien est pertinente dans la mesure où le masitinib est enregistré en médecine vétérinaire.

La réponse au traitement du lymphome T multicentrique canin est généralement décrite comme étant faible, notamment dans les formes pléomorphes et lymphoblastiques, avec une durée de survie médiane inférieure à 8 mois dans la plupart des études axées sur l'intérêt de la chimiothérapie traditionnelle.

Deux cas prometteurs de chiens atteints de lymphome T et traités avec le masitinib ont été rapportés. Deux femelles ont été diagnostiquées d'un lymphome T. Les deux chiens avaient été traités auparavant avec des glucocorticoïdes. Le premier chien avait initialement reçu de la vincristine (dans le cadre d'un protocole CHOP), mais le traitement n'avait pas été bien toléré. Le second chien avait reçu une première dose de L-asparaginase. Les deux chiens ont ensuite reçu du masitinib après cette période initiale. Chez les deux chiens, le masitinib a été bien toléré. Une rémission progressive et totale a été observée chez le premier chien. Après plus de 16 mois de suivi, l'animal était toujours en vie avec une rémission totale et une bonne tolérance au masitinib. Une rémission rapide et totale a été observée chez le second chien. Après plus de 8 mois de suivi, l'animal était toujours en vie avec une rémission totale et une bonne tolérance au masitinib.

Une étude vétérinaire récente effectuée sur 11 chiens a fait état des signes spectaculaires de l'efficacité du traitement avec le masitinib sur le lymphome T canin, avec des chiens recevant le masitinib en monothérapie et montrant un taux de réponse de 72%, avec notamment une réponse totale observée chez 3 chiens et une réponse partielle observée chez 5 chiens sur une période prolongée. Dans d'autres cas, le masitinib en monothérapie a été suffisant pour maintenir une rémission totale ou clinique lorsqu'il était administré en chimiothérapie d'entretien à des chiens atteints du lymphome T. De manière générale, ces cas ainsi que d'autres cas similaires apportent des arguments convaincants pour le développement du masitinib dans le lymphome T périphérique.

Ces observations sont cohérentes avec une publication récente sur le lymphome canin, concluant que l'utilisation d'inhibiteurs PDGFR dans le traitement des lymphomes T agressifs est une option thérapeutique valable. Cette publication est accessible via le lien PubMed suivant : <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25172054>.

## **Rationnel scientifique**

Les lymphomes T périphériques non spécifiés et les autres formes de lymphomes T sont des tumeurs à croissance rapide, caractérisées par une expression aberrante et constante du récepteur de facteur de croissance dérivé des plaquettes de type alpha (PDGFRA). Une publication récente a démontré que l'activité du PDGFRA encourage la prolifération du lymphome T par une boucle autocrine. Cette publication est accessible via le lien PubMed suivant : <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24480986>.

Le masitinib est un inhibiteur de tyrosine kinase, administré par voie orale, qui cible un nombre limité de kinases jouant un rôle clé dans certains cancers. Le masitinib a deux mécanismes d'action possibles dans le traitement du lymphome T. Premièrement, le masitinib est un puissant inhibiteur du récepteur de facteur de croissance dérivé des plaquettes, une cible importante dans le lymphome T. Deuxièmement, les données précliniques et l'expérience clinique cumulée ont montré que le masitinib agit également comme une thérapie immunitaire, en ciblant le système immunitaire naturel par les mastocytes et les macrophages et dont le bénéfice est de prolonger la survie en contrôlant l'agressivité, la transformation et la diffusion des tumeurs.

Le professeur Olivier Hermine, président du comité scientifique d'AB Science et chef du département d'hématologie de l'hôpital Necker à Paris a expliqué : « *Le lymphome T reste une maladie difficile à traiter. Les facteurs oncogéniques dans le lymphome T ne sont pas totalement élucidés. Cependant, parmi ces facteurs, il a été montré que dans environ 80% des cas, le récepteur de la kinase PDGF a une taille anormalement élevée dans les cellules T du lymphome. Le récepteur peut être activé par son ligand naturel, le PDGF, et déclenche une prolifération des cellules T, qui sont résistantes à la chimiothérapie. Nous avons donc fait l'hypothèse que l'inhibition du récepteur PDGF dans le lymphome T réfractaire pouvait augmenter*

*la survie des patients. Le masitinib est un inhibiteur puissant du récepteur PDGF. Etant donné que nous savons déjà que le masitinib peut améliorer la survie par le contrôle des mastocytes et des macrophages, celui-ci devient un candidat sérieux dans le traitement du lymphome T réfractaire, avec deux bonnes raisons de s'attendre à une amélioration de la survie. »*

### **A propos du lymphome T réfractaire**

Les lymphomes T périphériques représentent environ 15% de l'ensemble des lymphomes non hodgkiniens, ce qui correspond à 25 000 nouveaux cas par an aux Etats-Unis et dans l'Union Européenne. Ces lymphomes sont souvent diagnostiqués en stade III ou IV et sont souvent agressifs. Le lymphome T résistant à la chimiothérapie présente un besoin médical largement insatisfait.

Les patients atteints de lymphome T en rechute ou réfractaire ont un mauvais pronostic, avec une médiane de survie globale de 6 mois environ et une durée de survie sans progression de 3 mois environ. Aucun médicament n'est enregistré en Europe dans cette indication et les patients sont traités avec une chimiothérapie traditionnelle, comme la gemcitabine.

### **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 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 treize phases 3 chez l'homme, dans le GIST en 1<sup>er</sup> ligne et en 2<sup>nd</sup> ligne de traitement, le mélanome métastatique exprimant la mutation c-Kit JM, le myélome multiple, le cancer colorectal métastatique, le cancer de la prostate métastatique, le cancer du pancréas, la mastocytose, l'asthme sévère persistant, la polyarthrite rhumatoïde, 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](http://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*