



***Les simulations basées sur les données regroupées de deux études de phase 2 dans la mastocytose systémique sévère pour une comparaison future avec la population de l'étude de phase 3 seront présentées ce mois-ci à deux conférences scientifiques internationales***

***La levée de l'insu des résultats de phase 3 est prévue pour novembre 2015***

**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 communication de nouvelles données de phase 2 dans la mastocytose systémique sévère visant à simuler la réponse dans la population ciblée et selon les critères d'évaluation de l'étude de phase 3. Sur la base de données regroupées issues des deux études de phase 2 dans la mastocytose, les résultats sont indicatifs du résultat attendu de l'étude de phase 3 en cours.

Les conclusions de cette simulation seront présentées au prochain congrès de l'European Competence Network on Mastocytosis (ECNM) (8-10 octobre 2015 à Munich, Allemagne) ainsi qu'à la réunion de l'International European Mast Cell and Basophil Research Network (EMBRN) (21-23 octobre à Marseille, France).

**Définition du critère d'analyse principal pour l'étude de phase 3 dans la mastocytose sévère systémique**

AB Science est sur le point de terminer le premier essai clinique de phase 3 jamais lancé dans la mastocytose. L'étude vise à évaluer l'efficacité du masitinib chez les patients atteints de mastocytose systémique sévère, avec ou sans mutation D816V de c-Kit. L'objectif (critère d'analyse principal) de l'étude de phase 3 est 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, nommés handicaps.

Au moment de leur entrée dans l'étude de phase 3, les patients recrutés peuvent présenter un à quatre des symptômes suivants liés au degré de sévérité de la mastocytose:

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

A chaque évaluation du patient entre les semaines 8 et 24, chacun des 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.

L'analyse primaire 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.

Ce critère est désigné ci-après par «Réponse 75% sur 4 Handicaps» ou «Réponse-75%4H».

## **Simulation de la population ciblée et des critères de réponse de l'étude de phase 3, basée sur les données regroupées d'études de phase 2**

Avant de lancer cet essai de phase 3, AB Science a réalisé deux études de phase 2, une première étude sur des patients atteints de mastocytose systémique exprimant la mutation D816V de c-Kit, et une seconde étude sur des patients atteints de mastocytose systémique sans la mutation D816V de c-Kit dans au moins un organe.

Ces deux études ont inclus 46 patients au total, dont 28 patients ayant une mastocytose systémique sévère ce qui correspond à la population de l'analyse d'efficacité de l'étude de phase 3.

Les résultats clés de ces données regroupées de phase 2 sont les suivants:

- Le taux de réponse cumulée à 75% (Réponse 75% sur 4 Handicaps) était de 26,1% dans la population regroupée de patients systémiques ayant des symptômes sévères au moment de l'entrée dans l'étude. Le taux de réponse à 75% (non cumulée) à la semaine 24 était de 23,5% dans la même population.
- 52,8% des patients souffrant de bouffées de chaleur sévères liées à la mastocytose, et 28,6% des patients souffrant de prurit sévère liés à la mastocytose, ont répondu positivement au traitement du masitinib (sur la base du taux de réponse cumulé à 75%), avec une réduction des symptômes d'au moins 75% par rapport à leur état initial.
- Il n'y avait pas de différence significative dans la réponse au masitinib entre les patients atteints de mastocytose avec ou sans la mutation D816V de c-Kit.
- 78% de la population globale des deux études est allée au terme de la période définie dans le protocole de l'étude et a participé à la phase d'extension après la semaine 24. De plus, 24% des patients recevaient encore du masitinib après 6 ans, ce qui suggère que le masitinib pourrait avoir un bénéfice sur le long terme.

### **Effet placebo et différence attendue avec le masitinib**

Les conclusions suivantes peuvent être tirées de cette nouvelle analyse des données visant à simuler la réponse dans la population et selon les critères de l'étude de phase 3 :

- a) Pour que la phase 3 confirme la phase 2, la Réponse 75% sur 4 Handicaps doit être d'environ 20%.
- b) L'effet placebo n'est pas connu dans la mesure où il n'y a eu aucune étude contrôlée précédemment dans la mastocytose indolente systémique.
- c) L'objectif de l'étude de phase 3 est de détecter une différence statistique sur le critère Réponse-75%4H entre le masitinib et placebo avec une p-value < 0,05. L'objectif serait atteint avec une différence de 10%.
- d) Une Réponse-75%4H d'environ 20% avec le masitinib et une différence avec le placebo d'environ 10% peut être interprétée comme un bénéfice clinique pertinent, comme en témoigne la comparaison avec un critère de réponse similaire pour un médicament enregistré récemment dans la polyarthrite rhumatoïde.
  - Le critère Réponse-75%4H utilisé dans l'étude de phase 3 dans la mastocytose signifie une disparition presque totale des symptômes
  - Les études dans la polyarthrite rhumatoïde utilisent les critères ACR20, ACR50, et ACR70, qui mesurent respectivement une réduction des symptômes de la maladie de 20%, 50% et 70%. Le critère ACR70 est un critère comparable au critère Réponse-75%4H

- Le dernier médicament enregistré dans la polyarthrite rhumatoïde a généré<sup>1</sup> un ACR70 allant de 13,2 à 19,9 (moyenne de 15,3) alors que le placebo a généré un ACR70 allant de 1,3 à 5,8 (moyenne de 2,7)

### **Commentaire d'un expert de la mastocytose**

Olivier Hermine est président du comité scientifique d'AB Science et coordinateur du centre de référence des Mastocytoses en France (CeReMast), l'un des centres les plus importants dans le monde dans la mastocytose. Il a commenté ces conclusions : *«Une réduction de 75% des symptômes observés au moment de l'entrée dans l'étude représente un bénéfice clinique pertinent. La réponse significative observée sur les bouffées de chaleur et le prurit est intéressante car cela prouve que le masitinib a une forte activité biologique contre l'activation des mastocytes, dans la mesure où ces deux symptômes sont largement reconnus comme étant associés à l'activation des mastocytes dans la mastocytose. En outre, les données de suivi à long terme suggèrent que l'effet du traitement observé se maintient au fil du temps. »*

### **Statut de l'étude de phase 3**

Le recrutement de l'étude est terminé. La levée de l'insu des résultats de phase 3 est prévue pour novembre 2015, une fois que toutes les données auront été collectées et le contrôle qualité de la base de données effectué. Les résultats seront communiqués peu après.

### **Population ciblée par le masitinib dans la mastocytose**

La mastocytose est une maladie orpheline caractérisée par une prolifération anormale des mastocytes, soit dans la moelle osseuse uniquement ou dans de nombreux tissus. Il existe deux formes principales de mastocytose : indolente et agressive. La mastocytose indolente peut être cutanée ou systémique. La prévalence de la mastocytose indolente est estimée entre 1/20 000 et 1/10 000 de la population globale. Les formes systémiques de la mastocytose représentant environ 50% des mastocytoses indolentes, la prévalence de la mastocytose indolente systémique est estimée entre 1/40 000 et 1/20 000<sup>2</sup> de la population globale. Les symptômes et les handicaps sont sévères chez environ un tiers des patients, d'où une population cible estimée pour le masitinib allant de 1/120 000 à 1/60 000 de la population globale.

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.

### **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.

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

---

<sup>1</sup> <http://www.fda.gov/downloads/AdvisoryCommittees/CommitteesMeetingMaterials/Drugs/ArthritisAdvisoryCommittee/UCM304200.pdf>

<sup>2</sup> <http://www.orpha.net> (Mastocytose indolente et systémique)

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 lymphome T, le cancer colorectal métastatique, le cancer de la prostate métastatique, le cancer du pancréas, la mastocytose, l'asthme sévère persistant, 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*