



Paris, 25 juin 2015, 19h

Point de situation sur le programme d'études de phase 1/2 du masitinib dans les tumeurs solides

AB Science SA (NYSE Euronext – FR0010557264 – AB), société pharmaceutique spécialisée dans la recherche, le développement et la commercialisation d'inhibiteurs de protéines kinases (IPK), présente un point de situation de son programme de phases 1/2 du masitinib dans les tumeurs solides.

AB Science a développé un important programme de phase 1/2 du masitinib dans les tumeurs solides afin d'identifier quelles indications devaient être poursuivies dans le cadre d'une étude de phase 3. Ce programme arrive à son terme, le statut de chaque étude étant indiqué ci-dessous :

Statut des études de phase 1/2 du masitinib dans les tumeurs solides

Indication	Statut	Patients	A passé avec succès le test statistique primaire pré-planifié	Décision de passer en phase 3
Cancers de l'appareil digestif				
Cancer du pancréas (phase 3)	Terminée	<ul style="list-style-type: none"> • 348 (global) • Sous-groupes <ul style="list-style-type: none"> ○ 137 ○ 40 	<ul style="list-style-type: none"> • Non dans la population globale • Gain de survie dans les sous-groupes <ul style="list-style-type: none"> ○ Sous-groupe douleur ○ Sous-groupe ACOX-1 	Oui
GIST en seconde ligne	Terminée	44	Oui	Oui
Cancer gastrique métastatique en seconde ligne	Terminée	45	Oui	Oui
Cancer colorectal métastatique en seconde ligne	Terminée	54	Oui	Oui
Cancer du foie métastatique	En cours	34	-	-
Cancers hormonaux				
Cancer de la prostate en seconde ligne	Terminée	60	Oui	Oui
Cancer du sein triple négatif métastatique	Terminée	45	Oui	Décision en attente de la fin de l'étude de phase 2 dans le cancer du sein
Cancer du sein métastatique	En cours	54	-	-
Autres				
Lymphome périphérique à cellules T	Terminée	45	Résultats de la phase 2 non dévoilés et étude transformée en phase 3	Oui
Glioblastome multiforme	Terminée	36	Non	Non
Cancer du poumon non à petites cellules métastatique	Terminée	30	Non	Non
Mélanome métastatique	Terminée	42	Non	Non
Cancer de la tête et du cou métastatique	En cours	32	-	-

Chacune de ces phases 2 inclut un test statistique prédéfini afin de détecter une tendance de supériorité sur la survie globale entre le masitinib associé à une chimiothérapie standard et les données historiques issues de la méta-analyse. Le résultat de ce test détermine si une étude de phase 3 doit être lancée. Ce test statistique est considéré comme positif sur la base de la limite supérieure de l'intervalle de confiance du Hazard Ratio inférieur à 1, ce qui correspond à un bénéfice de survie relatif chez les patients traités avec le masitinib.

Parmi les études de phase 2 qui ont été lancées:

- Quatre études ont passé avec succès le test statistique prédéfini, déclenchant le lancement d'une étude de phase 3 randomisée et contrôlée dans chacune de ces indications. Ces indications incluent les cancers de l'appareil digestif tels que le GIST, le cancer gastrique et le cancer colorectal, ainsi que le cancer de la prostate.
- L'étude du cancer du sein triple négatif a passé avec succès le test statistique prédéfini. La décision de lancer une étude de phase 3 est en attente des résultats de l'étude de phase 2 en cours dans le cancer du sein métastatique.
- L'étude du lymphome périphérique à cellules T a été accélérée en étude de phase 3 randomisée, contrôlée et validée par les autorités mondiales de santé.
- Trois études ont échoué au test statistique prédéfini et la décision de ne pas lancer une étude de phase 3 dans ces indications a été prise. Ces études sont le cancer du poumon non à petites cellules, le mélanome métastatique ne présentant pas une mutation du domaine juxta-membranaire de c-kit et le glioblastome.
- Trois études sont toujours en cours, dans le cancer du sein, le cancer du foie et le cancer de la tête et du cou.

Ce programme clinique de phase 1/2 appelle les commentaires suivant:

Le masitinib semble être particulièrement efficace dans les cancers de l'appareil digestif, les résultats de phase 2 étant encourageants en comparaison avec les données historiques. Par conséquent, des études de phase 3 sont actuellement en cours ou sont sur le point d'être lancées dans le GIST, le cancer du pancréas, le cancer colorectal et le cancer gastrique (adénocarcinome oeso-gastrique).

Pour rappel, dans les études de phase 1/2 précédemment citées, l'amélioration de la médiane de survie globale pour les patients traités avec le masitinib comparé aux données historiques était respectivement :

- GIST seconde ligne – 29,8 vs. 17,4 mois¹
- Cancer du pancréas
 - Sous-population avec le biomarqueur ACOX-1 – 11,7 vs. 5,6 mois²
 - Sous-population avec douleur – 8,0 vs. 5,4 mois²
- Cancer colorectal métastatique en seconde ligne – 17,6 vs. 10,0 mois³
- Cancer gastrique métastatique en seconde ligne – 11,0 vs. 7,5 mois⁴

Ces résultats sont cohérents avec le mécanisme d'action connu du masitinib. Les données précliniques ainsi que l'expérience clinique cumulée ont montré que le masitinib pourrait générer un bénéfice de survie important dans différents cancers en ciblant les mastocytes et les macrophages. Le masitinib agit comme un modulateur du microenvironnement de la tumeur. La conséquence attendue de ces actions est de prolonger la survie en contrôlant l'agressivité, la transformation et la diffusion des tumeurs. Les publications ont montré qu'il y a une prévalence plus importante des mastocytes^A et des macrophages associés aux tumeurs^B dans les cancers de l'appareil digestif, par rapport à d'autres cancers. En outre, ces cellules ont été identifiées comme facteur de pronostic négatif sur la survie. Ainsi, le masitinib pourrait ralentir l'évolution agressive de la progression tumorale chez certains patients atteints de cancer de l'appareil digestif.

Les cancers hormonaux tels que le cancer de la prostate et le cancer du sein constituent un second groupe de cancers susceptibles d'être traités par le masitinib. Il est cependant trop tôt pour l'affirmer avec certitude, les résultats de l'étude du cancer du sein métastatique n'étant pas encore connus.

Les résumés des résultats des études de phase 1/2 pour le cancer colorectal³, le cancer gastrique⁴ et le cancer du sein triple négatif⁵ ont été présentés à la réunion annuelle 2015 de l'American Society of Clinical Oncology (ASCO).

Enfin, le lymphome périphérique à cellules T reste une exception. Le mécanisme d'action du masitinib dans cette indication implique également le ciblage de PDGFR. La décision de lancer ce programme a été motivée par des cas de réponse complète observés en médecine vétérinaire, chez des chiens atteints de lymphome T traités avec le masitinib. L'effet de ce traitement a été confirmé dans une étude sur 11 chiens présentant 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 prolongée⁶.

AB Science continuera à communiquer sur les résultats du programme d'études de phase 1/2, ainsi que sur toute décision de lancer ou non des études confirmatoires de phase 3.

- [1] Adenis 2014, Ann Oncol. doi:10.1093/annonc/mdu237. <http://annonc.oxfordjournals.org/content/25/9/1762>
- [2] Deplanque 2015, Ann Oncol. doi: 10.1093/annonc/mdv133. <http://annonc.oxfordjournals.org/content/26/6/1194>
- [3] Taieb 2015, ASCO Annual Meeting Abstract: #3526.
- [4] Zaanen 2015, ASCO Annual Meeting Abstract: #4027.
- [5] Campone 2015, ASCO Annual Meeting Abstract: #1070.
- [6] Voir le communiqué de presse: www.ab-science.com/file_bdd/content/1432745180_PressReleasePhase3TCellEn.pdf

- [A] Liste de publications sur l'implication des mastocytes dans les tumeurs solides :
 - Sharon A. Oldforda, Jean S. Marshalla 2014, Mast cells as targets for immunotherapy of solid tumors
 - Xiaosun Liu et al. 2014, Intratumor IL-17-Positive Mast Cells Are the Major Source of the IL-17 That Is Predictive of Survival in Gastric Cancer Patients
 - Ribatti 2010, Int J Exp Pathol. 91(4):350-6
 - Ammendola 2013, Gastroenterol. Res. Pract. ID 703163
 - Liu 2014, PLoS ONE. 9(9):e106834
 - Wu 2013, Int J Surg Pathol 21(2):111-20
 - Malfettone 2013 J Cell Mol Med. 17(8):1025-37
 - Gounaris 2007, Proc Natl Acad Sci USA 104:19977-19982
 - Blatner 2010, PNAS 6;107(14):6430-5
- [B] Liste de publications sur l'implication des macrophages associés aux tumeurs dans les tumeurs solides
 - Laurent P 1965, Acta Pathol Microbiol Scand. 1965;64:41-49, The two histological main types of gastric carcinoma: diffuse and so-called intestinal-type carcinoma
 - Tong Ding et al. 2008, High tumor-infiltrating macrophage density predicts poor prognosis in patients with primary hepatocellular carcinoma after resection
 - Xiao-Dong Zhu et al. 2008, High expression of macrophage colony-stimulating factor in peritumoral liver tissue is associated with poor survival after curative resection of hepatocellular carcinoma
 - Pippa Newell et al. 2012, Circulating and intratumoral macrophages in patients with hepatocellular carcinoma: correlation with therapeutic approach

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^{er} ligne et en 2nd 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

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