



Paris, 25 novembre 2019, 8h15

Résumé de la conférence web dans la mastocytose systémique indolente avec les principaux leaders d'opinion

AB Science SA (NYSE Euronext - FR0010557264 - AB) fournit le résumé de la conférence web du 20 novembre 2019 sur la mastocytose systémique indolente avec les principaux leaders d'opinion de cette maladie et sur le rôle du masitinib comme possible traitement dans cette indication.

La présentation de la conférence web est disponible sur le site internet d'AB Science.

Un replay audio de la conférence est disponible à l'adresse suivante :

https://viaavid.webcasts.com/starthere.jsp?ei=1269879&tp_key=e0397d61a9

Durant cette web conférence, les éléments suivants ont été présentés :

- La mastocytose de manière générale
- Les traitements actuels ainsi que les nouveaux traitements en phase de développement dans cette indication
- Le profil du masitinib et les résultats antérieurs du produit dans la mastocytose systémique indolente (publiés dans la revue *The Lancet* en 2017)

Opinions des principaux experts

Il existe deux formes de mastocytose : la mastocytose cutanée et la mastocytose systémique. La mastocytose systémique (SM) peut être classée en mastocytose systémique indolente, en mastocytose systémique latente et en mastocytose systémique agressive (ASM, SM-AHN, MCL). Les patients atteints de mastocytose systémique indolente ou latente ont une espérance de vie (presque) normale, tandis que les patients atteints de mastocytose systémique agressive ont une survie globale médiane d'environ quatre ans. Environ 90% des patients expriment une mutation spécifique de c-kit (D816V), ce qui active les mastocytes.

Le masitinib est développé dans la mastocytose systémique indolente (ISM) et la mastocytose systémique latente (SSM), qui sont les formes de mastocytose les plus courantes et représentent approximativement 60% des patients.

Les patients atteints de mastocytose systémique indolente ou de mastocytose systémique latente présentent des symptômes multiples, qui peuvent être graves et considérés par certains patients comme intolérables. La qualité de vie des patients atteints de mastocytose est globalement sévèrement détériorée. Les patients souffrent de démangeaisons, de bouffées de chaleur, de nausées, de diarrhée, de troubles cognitifs, d'anxiété, de dépression et d'anaphylaxie aiguë, parmi d'autres symptômes invalidants. Les troubles cognitifs et la dépression sont les caractéristiques principales de la maladie.

Alors que la thérapie pour la mastocytose systémique agressive est basée sur des traitements cytoréducteurs enregistrés (cladribine, midostaurine), le traitement de la mastocytose systémique indolente et de la mastocytose systémique latente reste un défi, dans la mesure où les thérapies conventionnelles ne parviennent pas à diminuer les symptômes sévères.

Il existe donc un important besoin médical pour de nouveaux traitements dans la mastocytose systémique indolente et dans la mastocytose systémique latente, avec une activité démontrée sur les symptômes sévères et un profil de tolérance adéquat pour un traitement tout au long de la vie.

Le masitinib représente le principal programme de recherche clinique dans la mastocytose systémique indolente et est une approche sérieuse pour atteindre cet objectif. Il est actuellement le seul médicament en phase 3 dans la mastocytose systémique indolente. Les principaux facteurs de différenciation du masitinib sont les suivants :

- Profil de tolérance : Les effets indésirables les plus fréquents survenant au début du traitement (éruption cutanée, diarrhée, nausée) peuvent être gérés par une augmentation progressive de la dose au cours des deux premiers mois de traitement. Sur la base des données existantes, il n'y a pas de toxicité cumulative apparente sur le long terme avec le masitinib, ni de toxicité vasculaire. La midostaurin et l'avapritinib, deux inhibiteurs de tyrosine kinase actifs dans les formes agressives de la mastocytose systémique génèrent de nombreux effets secondaires, parfois menaçant le pronostic vital, ce qui rend difficile une utilisation chez les patients atteints de mastocytose systémique indolente ou latente et résistants au traitement. De nombreux patients restent sous masitinib pendant des années sans présenter d'effets indésirables significatifs.
- Efficacité sur les symptômes neurologiques : Les patients se plaignent d'abord de symptômes neurologiques et le masitinib a prouvé son efficacité sur ces symptômes neurologiques, à savoir la dépression et l'asthénie.
- Le masitinib s'est déjà révélé très efficace chez les patients atteints de mastocytose systémique indolente ou latente sévèrement handicapés dans deux études de preuve de concept bien menées et dans une étude de phase 3.
- Un profil de tolérance favorable sur le long terme est essentiel car le patient a besoin d'un traitement à vie. Le masitinib répond à cette exigence sur la base des données actuellement disponibles, contrairement à d'autres médicaments.

De l'avis de certains experts, il existe suffisamment de preuves pour défendre l'utilisation du masitinib dans le traitement de la mastocytose systémique indolente ou latente chez les patients présentant des symptômes sévères. Les écarts concernant le respect des Bonnes Pratiques Cliniques (BPC) observés durant l'inspection de la première étude AB06006 n'affectent pas l'évaluation globale de la balance bénéfice/risque du masitinib.

Le Réseau Européen de Compétences sur la Mastocytose (ECNM), le plus grand réseau d'experts travaillant sur la mastocytose, considère que le masitinib, grâce à sa sélectivité sur l'activation des mastocytes et son profil de tolérance, est parfaitement adéquat pour contrôler les handicaps sévères chez les patients atteints de mastocytose systémique indolente ou latente.

Programme clinique du masitinib dans la mastocytose

Le masitinib est un inhibiteur de kinase sélectif qui cible les mastocytes et les macrophages/la microglie. Le masitinib inhibe les mastocytes, quel que soit le statut de mutation de c-Kit, par l'inhibition des kinases c-Kit, Lyn et Fyn. Le profil de tolérance du masitinib est bien connu avec plus de 6 000 patients recrutés dans les études cliniques avec le masitinib.

Le programme clinique du masitinib dans la mastocytose comprend deux études de preuve de concept, une étude de phase 3 (publiée dans la revue The Lancet) et une étude confirmatoire de phase 3.

- Une preuve de concept clinique a été établie chez les patients avec et sans mutation c-Kit D816V. Dans ces deux études de preuve de concept, le masitinib a montré une réduction significative des symptômes associés aux bouffées de chaleur (réduction allant de -60% à -74%), au prurit (réduction allant de -36% à -45%), à la fatigue (réduction allant de -30% à -38%) et la dépression (réduction allant de -43% à -49%). La majorité des patients a choisi de continuer le traitement avec le masitinib sur long terme, et certains ont été traités plus de 7 ans. Le masitinib a également eu un effet sur les mastocytes dans la peau, comme le montre la réduction de l'urticaire pigmentaire. En outre, l'imagerie a montré que le masitinib pouvait être en mesure d'inverser l'hypoperfusion cérébrale chez un patient atteint de mastocytose, en corrélation avec l'amélioration de la fonction cognitive.
- Dans la première étude de phase 3 (AB06006) évaluant le masitinib par rapport au placebo chez 135 patients atteints de mastocytose systémique indolente et présentant des symptômes sévères au moment de leur entrée dans l'étude, les analyses primaires et secondaires prédéfinies des symptômes étaient

positives et démontraient l'efficacité du traitement sur la base du odds ratio. Les résultats de l'étude ont montré la supériorité du masitinib à la dose de 6 mg/kg/jour par rapport 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 4H75% était de 18,7% pour le masitinib contre 7,4% pour le placebo ($p=0,0076$, $\text{Odd ratio}=3.63$) dans la population mITT (population en intention de traiter modifiée, critère d'analyse primaire). Le masitinib a également démontré une activité significative sur les marqueurs objectifs prédéfinis de l'activation des mastocytes (niveau de tryptase, réduction de la surface corporelle couverte d'urticaire pigmentaire, présence du signe de Darier). Les effets indésirables graves les plus fréquents étaient liés à des troubles gastro-intestinaux et à des troubles cutanés de la peau. Aucune toxicité mettant la vie en danger n'a été observée.

Une étude confirmatoire de phase 3 (AB15003) est prévue afin de demander une autorisation de mise sur le marché. L'étude confirmatoire de phase 3 a fait l'objet de trois optimisations par rapport à la première étude de phase 3, ce qui augmente la probabilité de succès de l'étude.

- Ajustement de la dose : Dans la première étude de phase 3, la dose initiale du traitement était de 6 mg/kg/jour. Cela a conduit à un arrêt du traitement chez 20% des patients, sachant que l'arrêt du traitement est considéré comme un échec du traitement dans l'analyse, ce qui a pénalisé le masitinib. Avec un ajustement de la dose de 3,0 à 4,5 puis à 6,0 mg sur une période de deux mois, la proportion de patients qui arrêtent le traitement devrait être très faible, ce qui favorisera l'analyse de l'efficacité du masitinib.
- Prise en charge des traitements adjuvants : Dans la première étude de phase 3, les patients pouvaient prendre un traitement adjuvant en cas d'aggravation des symptômes, ce qui favorisait le groupe placebo. Dans la nouvelle étude, l'administration de traitements adjuvants sera considérée comme un échec du traitement dans l'analyse.
- Période de pré-inclusion : Lors de la première étude de phase 3, il n'y avait pas de période de pré-inclusion pour s'assurer que les patients suivaient un traitement symptomatique optimal au moment de leur évaluation lors de l'entrée dans l'étude. Dans la nouvelle étude, une période de pré-inclusion d'un mois a été mise en place afin de contrôler l'échec du traitement symptomatique.

Cette étude confirmatoire de phase 3 est en cours de lancement et le recrutement des patients devrait débuter au premier trimestre 2020. Le design de l'étude confirmatoire de phase 3 a bénéficié d'avis scientifiques et de recommandations des autorités de santé, ainsi que de la précédente procédure d'enregistrement de l'étude AB06006. L'étude devrait recruter ses premiers patients au premier trimestre 2020 et prévoit d'inclure 140 patients dans environ 30 centres spécialisés.

Les droits de propriété intellectuelle du masitinib sont protégés jusqu'en 2031 aux Etats-Unis et potentiellement jusqu'en 2036 en Europe dans la mastocytose systémique indolente.

Biographie des principaux leaders d'opinion

Les leaders d'opinion suivants ont participé à la web conférence :

Cem AKIN, MD, PhD : Le Dr Akin est actuellement professeur d'allergie et d'immunologie au département de médecine interne de l'Université du Michigan. Il est coprésident du comité de direction de l'American Initiative in Mast Cell Diseases (AIM) et membre du comité médical consultatif de la Mastocytosis Society (TMS).

Michel AROCK, PharmD, PhD : Le Dr Arock est professeur de physiologie et d'hématologie à l'Ecole Normale Supérieure de Paris-Saclay. Il dirige actuellement l'unité fonctionnelle des urgences biologiques au sein de l'hôpital Pitié-Salpêtrière Charles-Foix à Paris. Il a mené des recherches sur la physiologie des mastocytes ainsi que sur la physiopathologie et le traitement de la mastocytose pendant de nombreuses années. Il a également co-écrit plus de 180 publications référencées dans Medline et est actuellement président (2015-2020) du European Competence Network on Mastocytosis (ECNM).

Mariana CASTELLS, MD, PhD : Mariana Castells est professeur à la Harvard Medical School. Elle est clinicienne/enseignante/chercheuse à la Division Rhumatologie, Immunologie et Allergie de l'Hôpital Brigham and Women's, où elle dirige les centres Drug Hypersensitivity and Rapid Desensitization et Mastocytose. En 2005, le Dr Castells a été le président fondateur du groupe de travail sur les troubles des mastocytes de l'Académie américaine des Allergies, de l'Asthme et de l'Immunologie. Le Dr Castells est également membre du comité organisateur de l'American Initiative in Mast Cell Diseases (AIM) et membre du comité médical consultatif de la Mastocytosis Society (TMS).

Olivier HERMINE, MD, PhD : Olivier Hermine est professeur d'hématologie à l'Université Paris V-René Descartes, chef du service d'hématologie adulte de l'hôpital Necker (Paris), membre de l'Académie des Sciences et auteur de 365 publications internationales. Il est fondateur et coordinateur du centre de référence de la mastocytose (CEREMAST). Il est membre du comité médical consultatif de la Mastocytosis Society (TMS), une organisation américaine à but non lucratif dédiée au soutien des patients atteints de mastocytose ou de maladies avec activation de mastocytes. Olivier Hermine est également co-fondateur d'AB Science et responsable de son comité scientifique.

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.

AB Science a développé en propre un portefeuille de molécule et la molécule phare d'AB Science, le masitinib, a déjà fait l'objet d'un enregistrement en médecine vétérinaire et est développée chez l'homme en oncologie, dans les maladies neurodégénératives et dans les maladies inflammatoires. 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