



Paris, 9 Février 2015, 21h

L'étude de phase 3 en cours du masitinib dans la maladie d'Alzheimer a passé avec succès le test de futilité

Le Comité Indépendant de Revue des Données recommande la poursuite de l'étude de phase 3 sur la base des dernières données d'efficacité et de tolérance

Conférence Web sur le masitinib dans le traitement de la maladie d'Alzheimer

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 sur la base de l'analyse de futilité positive de l'étude de phase 3 du masitinib dans le traitement de la maladie d'Alzheimer légère à modérée, le Comité Indépendant de Revue des Données a recommandé la poursuite de l'étude.

Statut de l'étude de phase 3

Il s'agit d'une étude de phase 3 (AB09004) en double aveugle, randomisée, contrôlée par placebo qui vise à évaluer l'efficacité et la tolérance du masitinib chez des patients souffrant d'une forme légère à modérée de la maladie d'Alzheimer. La durée de traitement est de 24 semaines et le masitinib est donné en complément d'un inhibiteur de cholinestérase (donépézil, rivastigmine ou galantamine et/ou mémantine). L'étude a pour objet d'évaluer l'effet du masitinib sur deux marqueurs cliniques couramment utilisés : le score ADCS-ADL, qui mesure l'autonomie et les activités de la vie quotidienne et le score ADAS-Cog, qui évalue la cognition et la mémoire. L'étude doit recruter environ 600 patients.

Le comité indépendant de revue des données a récemment conclu que l'étude était non futile. Une analyse de futilité teste l'incapacité d'une étude clinique à atteindre son objectif d'efficacité. Ainsi, une conclusion de non futilité indique qu'une étude clinique a le potentiel pour atteindre cet objectif. La recommandation du comité indépendant de revue des données a été formulée après qu'un tiers des patients a été recruté dans l'étude et a atteint la durée de traitement de 24 semaines.

Précédemment, le comité indépendant de revue des données avait toujours recommandé la poursuite de l'étude sur la base des données de tolérance, ce qui signifie qu'il n'y avait pas de problème de tolérance majeur ou inattendu avec le masitinib dans cette population de patients.

Précédents résultats

Pour rappel, la preuve de concept de l'efficacité du masitinib dans le traitement de la maladie d'Alzheimer a été établie par une étude de phase 2, menée en double aveugle, contrôlée par placebo et incluant 35 patients. Dans cette étude, le taux de détérioration des fonctions cognitives, mesuré par la variable première (augmentation ≥ 4 points de l'ADAS-Cog) était statistiquement plus faible chez les patients recevant le masitinib que chez les patients recevant du placebo après 12 et 24 semaines (6% contre 50% aux deux périodes; $p=0.040$ and $p=0.046$, respectivement). De plus, alors que les patients recevant du placebo enregistraient une détérioration des scores ADAS-Cog, ADCS-ADL, et MMSE, les patients recevant du masitinib enregistraient une amélioration, avec une différence statistiquement significative par rapport au bras placebo après 12 et 24 semaines (respectivement, $p=0.016$ et 0.030 ; $p=0.035$ et 0.128 ; et $p=0.047$

et 0.031). Les événements indésirables étaient plus fréquents chez les patients recevant le masitinib (65% contre 38%) mais étaient majoritairement faibles à modérés et transitoires. Ces résultats de phase 2 ont fait l'objet d'une publication ([Alzheimers Res Ther.](#) 2011 Apr 19;3(2):16. doi: 10.1186/alzrt75).

Rationnel scientifique

Le rôle du masitinib dans la maladie d'Alzheimer est lié à deux mécanismes d'action possibles : le rôle des mastocytes dans la neuro-inflammation et la régulation de la perméabilité de la barrière hématoencéphalique (BHE) d'une part ; et l'inhibition de la protéine kinase Fyn qui est impliquée dans la signalisation de bêta-amyloïde (A β) et la phosphorylation de la protéine Tau d'autre part.

On estime que la neuro-inflammation joue un rôle majeur dans la pathogenèse de la maladie d'Alzheimer^{1,2,3}. Les mastocytes libèrent de grandes quantités de médiateurs pro-inflammatoires et jouent donc un rôle important dans le maintien du réseau inflammatoire du système nerveux central. En outre, les mastocytes sont localisés des deux côtés de la barrière hématoencéphalique (BHE) et ont également la capacité de traverser rapidement la BHE, augmentant ainsi leur nombre en réponse à des stimuli physiologiques. Etant donné que le bassin neuronal des mastocytes est influencé par leur capacité à traverser rapidement la BHE, l'inhibition des mastocytes périphériques à la BHE pourrait avoir un impact sur l'issue de cette maladie. Par conséquent, le masitinib pourrait être un médicament utile dans le traitement de la maladie d'Alzheimer puisqu'il bloque les mastocytes par l'inhibition des tyrosines kinases c-Kit et Lyn.

En plus de bloquer l'activité des mastocytes, le masitinib pourrait exercer un effet grâce à son inhibition de la tyrosine kinase Fyn^{4,5,6}. La maladie d'Alzheimer est associée à l'agrégation pathologique de plaques de bêta-amyloïde (A β) et aux enchevêtrements neurofibrillaires Tau-positifs. Plusieurs sources impliquent la kinase Fyn dans la pathogenèse de la maladie d'Alzheimer par son double rôle dans la signalisation de bêta-amyloïde (A β) et la phosphorylation de la protéine Tau. En inhibant la kinase Fyn, le masitinib pourrait perturber la cascade de signalisation de bêta-amyloïde (A β) et moduler la phosphorylation de la protéine Tau, et ainsi empêcher les enchevêtrements neurofibrillaires.

Population cible

La méta-analyse d'études épidémiologiques indique qu'entre 5 et 10 millions de personnes sont touchées par la maladie d'Alzheimer aux Etats-Unis et en Europe. La maladie d'Alzheimer est la forme de démence la plus commune dans les pays occidentaux, correspondant à environ 60% des cas. La maladie d'Alzheimer est déjà la sixième cause de décès aux Etats-Unis et la cinquième cause chez les américains âgés de plus de 65 ans^{7,8,9}. On estime que plus de 15 millions de personnes souffrent de la maladie d'Alzheimer dans le monde⁸.

Actuellement, seuls cinq produits sont enregistrés dans le traitement de la maladie d'Alzheimer, dont quatre appartenant à la classe pharmacologique des anticholinestérasiques, le cinquième étant un inhibiteur de NMDA. Par conséquent, il existe un important besoin médical non satisfait dans le traitement de cette maladie. Par conséquent, la FDA a récemment publié une nouvelle recommandation (21 CFR 149.314.510), permettant la possibilité d'un enregistrement conditionnel.

Conférence Web

AB Science organisera dans les prochains jours une conférence web sur le masitinib dans le traitement de la maladie d'Alzheimer avec les leaders d'opinion clés de cette maladie. Les détails de cette conférence seront communiqués dès qu'ils seront disponibles.

[1] Skaper SD, et al. *Immunology*. 2014 Mar;141(3):314-27. doi: 10.1111/imm.12170.

[2] Silver R, et al. *Trends Neurosci*. 2013 Sep;36(9):513-21. doi: 10.1016/j.tins.2013.06.001.

[3] in t'Veld BA, et al. *N Engl J Med* 2001;345:1515-21. doi: 10.1056/NEJMoa010178.

- [4] Nygaard HB et al. *Alzheimers Res Ther.* 2014 Feb 5;6(1):8. doi: 10.1186/alzrt238.
- [5] Lee G, et al. *J Neurosci* 2004; 24:2304-2312. doi: 10.1523/JNEUROSCI.4162-03.2004
- [6] Rizzi L, et al. *Biomed Res Int.* 2014;2014:908915. doi: 10.1155/2014/908915.
- [7] Launer LJ, et al. *Neurology.* 1999 Jan 1;52(1):78-84. doi:10.1155/2014/908915.
- [8] Weili Xu et al. *Epidemiology of Alzheimer's Disease, Understanding Alzheimer's Disease.* 2013. doi: 10.5772/54398

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*