Paris, 09 avril 2015, 18h

Masitinib dans le traitement du cancer du pancréas

Publication des résultats de la phase 3 dans les Annales de l'Oncologie

Identification de marqueurs pharmacogénomiques et cliniques prédictifs de l'efficacité du masitinib dans des sous-groupes de patients

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 la publication des résultats de sa première étude de phase 3 randomisée avec le masitinib, dans le traitement de l'adénocarcinome canalaire pancréatique avancé (PDAC). Cette publication intitulée *« Une étude randomisée de phase III, contrôlée par placebo évaluant le masitinib plus la gemcitabine dans le traitement du cancer du pancréas avancé »* ainsi que l'information complémentaire l'accompagnant sont librement accessibles en ligne sur le site des Annales de l'Oncologie, revue médicale évaluée par des pairs, à l'adresse suivante : http://annonc.oxfordjournals.org/lookup/doi/10.1093/annonc/mdv133. Une étude confirmatoire de phase 3 est actuellement en cours.

- **Les résultats ont démontré que l'expression de marqueurs de l'acyl-CoA oxydase-1 (ACOX1) dans le sang ainsi que l'intensité de la douleur liée au cancer avant l'initiation du traitement pourraient avoir une valeur pronostique, les patients de ces sous-groupes ayant une progression agressive de la maladie avec le traitement Gemzar® (gemcitabine, de Eli Lilly and Company).**

- **Chez les patients ayant une surexpression d'ACOX1 dans le sang, l'administration du masitinib en association avec Gemzar® a significativement prolongé la survie globale de 6,1 mois (Hazard Ratio=0,23[0,10;0,51]), en comparaison au placebo en association avec Gemzar®.**

- **Chez les patients ayant une douleur liée au cancer, l'administration du masitinib en association avec Gemzar® a significativement prolongé la survie globale de 2,6 mois (Hazard Ratio=0,62[0,43;0,89]), en comparaison au placebo en association avec Gemzar®.**

- **La tolérance de la combinaison est restée acceptable, sans détérioration globale de la qualité de vie des patients.**

- **Une nouvelle étude confirmatoire de phase III évaluant le masitinib dans le traitement du cancer du pancréas avancé a été lancée, avec comme objectif de répliquer d'une manière prospective ces résultats prometteurs.**

➢ Les marqueurs prédictifs de l'efficacité du masitinib

Le professeur Gaël Deplanque (Hôpital Saint Joseph, Paris, France) et des confrères de 73 centres cliniques situés pour la plupart en France, aux Etats-Unis et en République Tchèque présentent les résultats d'une étude de phase 3 dans cet article. Dans cette étude, 353 patients atteints d'adénocarcinome pancréatique non opérable et n'ayant pas reçu préalablement de chimiothérapie, ont reçu de la gemcitabine en association avec le masitinib ou un placebo, jusqu'à progression de la maladie. Le critère d'analyse principal de l'étude était la survie globale.

Les analyses secondaires sur la survie globale ont visé à identifier des sous-groupes de patients traités avec la gemcitabine seule et ayant une faible survie puis à évaluer si le masitinib apportait un bénéfice thérapeutique chez ces sous-groupes de patients.

Alors que la médiane de survie globale était similaire entre les deux traitements dans la population globale, les analyses secondaires ont permis d'identifier deux sous-groupes de patients ayant une survie significativement faible avec la gemcitabine seule. Un premier sous-groupe a été défini par une surexpression de l'acyl-CoA oxydase-1 (ACOX1) dans le sang, et le deuxième sous-groupe a été défini par une intensité de douleur à l'entrée de l'étude dépassant un seuil défini par une échelle analogue visuelle (EAV). Ces sous-groupes font l'objet d'un besoin médical non satisfait très important, comme le prouve la médiane de survie globale très faible de 5,5 mois, et représentent environ 63% des patients atteints d'un cancer du pancréas.

Dans ces sous-groupes, le traitement avec le masitinib a généré un effet significatif, avec une médiane de survie globale de 11,7 mois dans le sous-groupe « ACOX1 » (HR=0,23[0,10;0,51],*P*=0,001), et de 8,0 mois dans le sous-groupe « douleur » (HR=0,62[0,43;0,89],P=0,012). Bien que la tolérance de la combinaison soit moins bonne que la gemcitabine seule, les effets secondaires sont restés contrôlables.

- **Patients ayant une douleur liée au cancer**

Des publications scientifiques soutiennent la plausibilité de l'effet thérapeutique du masitinib chez les patients ayant de la douleur (EAV ≥ 20). On estime en effet que la douleur liée au cancer du pancréas est le signe d'une augmentation de l'activité des mastocytes dans le microenvironnement de la tumeur, ceux-ci contribuant à la progression de la maladie. Le masitinib étant capable de bloquer de façon sélective les mastocytes, il pourrait apporter un bénéfice thérapeutique en agissant sur les mastocytes.

- **Patients ayant une surexpression d'ACOX1**

Des publications scientifiques soutiennent la plausibilité de l'effet thérapeutique du masitinib chez les patients ayant une surexpression d'ACOX1 dans le sang. On estime en effet que la surexpression d'ACOX1 dans le sang chez les patients atteints d'un cancer du pancréas est le signe d'une prédominance de macrophages pro-tumoraux dans le microenvironnement de la tumeur. Le masitinib agit comme une thérapie immunitaire en induisant une accumulation des macrophages antitumoraux dans le microenvironnement de la tumeur, luttant ainsi contre les signaux favorisant la tumeur.

La découverte de ce biomarqueur a également initié le développement d'un test de diagnostic associé au masitinib. Le test développé par AB Science en collaboration avec Acobiom, une société de biotechnologie spécialisée dans la découverte de nouveaux biomarqueurs et le développement de diagnostics innovants axés sur la médecine personnalisée, permettra d'identifier les patients les plus susceptibles de réagir positivement au masitinib. Les marqueurs identifiés dans cette étude clinique de phase 3 sont la co-propriété d'AB Science et Acobiom, et ont fait l'objet d'un dépôt de brevet. AB Science conserve l'intégralité des droits sur le masitinib.

- **Commentaires**

"Un besoin médical non satisfait potentiel chez les patients atteints d'un cancer du pancréas recevant la gemcitabine seule a été mis en évidence avec les biomarqueurs d'expression d'ACOX1 dans le sang et l'intensité de la douleur, comme éléments clés du prognostic" a déclaré le Dr Gaël Delplanque de l'Hôpital Saint-Joseph, Paris, France et investigateur principal de cette étude. *"En outre, les deux biomarqueurs revêtent une valeur prédictive, l'association du masitinib avec la gemcitabine semblant montrer un rapport bénéfice-risque positif pour le traitement de ces sous-populations. Une nouvelle étude internationale et randomisée de phase 3 est actuellement en phase de recrutement dans cette indication, afin de confirmer ces résultats encourageants. En cas de succès de l'étude, la combinaison masitinib plus gemcitabine pourrait être une nouvelle option thérapeutique pour ces deux sous-groupes de patients atteints du cancer du pancréas".*

"Le cancer du pancréas est une maladie hétérogène, ce qui la rend très difficile à traiter et ce qui explique probablement pourquoi les taux de survie sont restés obstinément faibles pendant tant d'années. En effet, une telle hétérogénéité nécessite probablement des approches de thérapie ciblée afin d'améliorer la survie dans des sous-groupes de la population globale" a indiqué le Professeur Olivier Hermine, président du comité scientifique d'AB Science. *"Les résultats de cette étude de phase 3 sont cohérents avec le fait que l'hétérogénéité de la biologie et du microenvironnement de la tumeur pourrait être un élément déterminant dans la progression agressive ou lente de la maladie, ce qui conduit également à des disparités dans la sensibilité au traitement. On estime que la présence d'une douleur ou la surexpression d'ACOX1 permettent d'identifier efficacement ces patients avec une réponse immunitaire favorisant la progression tumorale. Les effets thérapeutiques du masitinib sont possiblement dus à son action sur cette réponse immunitaire, avec comme effet de prolonger la survie en contrôlant l'agressivité, la transformation et la diffusion des tumeurs."*

À propos du masitinib

Le masitinib a reçu le statut de médicament orphelin par la FDA et par l'EMA dans le cancer du pancréas.

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.

A propos de l'adénocarcinome canalaire pancréatique

L'incidence du cancer du pancréas a nettement augmenté au cours des dernières décennies. Le cancer du pancréas est à présent le douzième cancer le plus répandu dans le monde, avec 338 000 nouveaux cas diagnostiqués en 2012[1]. La prévalence à 5 ans des personnes atteintes d'un cancer du pancréas est estimée à 4,1 pour 100 000 dans le monde. Ce cancer est presque toujours fatal et est le septième cancer le plus mortel. Les patients diagnostiqués avec un cancer du pancréas ont souvent un moins bon pronostic par rapport à d'autres cancers, en partie parce que la détection précoce est difficile. Au moment du diagnostic, la plupart des patients atteints d'un adénocarcinome canalaire pancréatique présentent une maladie localement avancée ou métastatique et seulement 10-20% des cas sont des candidats à une chirurgie curative. Depuis plus de 10 ans, la gemcitabine en monothérapie est le traitement standard en première ligne chez les patients atteints d'adénocarcinome canalaire pancréatique localement avancé ou métastatique. La médiane de survie globale est de 6 à 7 mois et la survie à 1 an est comprise entre 17 et 25%[2, 3].

[1] http://globocan.iarc.fr/Pages/fact_sheets_population.aspx. Accessed 03 Mars 2015.
[2] Heinemann V, et al. BMC Cancer. 2008;8:82.
[3] Von Hoff DD, et al. N Engl J Med. Oct 31 2013;369(18):1691-1703.

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 1er 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