



Paris, 1er février 2016, 17h45

**AB Science annonce que les rapporteurs nommés par l'EMA recommandent de déposer le dossier de demande d'autorisation de mise sur le marché du masitinib dans la mastocytose systémique sévère**

**Le dépôt du dossier d'enregistrement est prévu à la fin du premier trimestre 2016**

**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 que suite à la réunion de pré-soumission de la demande d'autorisation de mise sur le marché (AMM) auprès de l'agence européenne du médicament (EMA), les rapporteurs acceptent d'examiner le dossier d'enregistrement du masitinib dans le traitement de la mastocytose systémique sévère chez l'adulte.

Une réunion préalable au dépôt du dossier s'est tenue début janvier 2016 avec le rapporteur, le co-Rapporteur et leurs équipes, ainsi que le Comité d'Evaluation des Risques en matière de Pharmacovigilance (PRAC), désignés par l'EMA pour évaluer la demande d'autorisation de mise sur le marché du masitinib dans le traitement de la mastocytose systémique sévère chez l'adulte.

Ce dépôt de dossier fait suite aux résultats de l'étude de phase 3 AB06006, qui est positive sur le critère principal d'efficacité prédéfini.

Sur la base de l'analyse des données d'efficacité et de tolérance de l'étude de phase 3 et après consultation d'experts médicaux, les Rapporteurs ont recommandé à AB Science de soumettre une demande d'autorisation de mise sur le marché pour le traitement de la mastocytose systémique indolente sévère, réfractaire aux traitements symptomatiques à l'optimal chez l'adulte.

AB Science a demandé aux rapporteurs si le dossier devait être soumis pour un enregistrement conditionnel ou définitif. Les rapporteurs ont indiqué qu'ils recommandaient de déposer un dossier pour un enregistrement définitif.

AB Science a demandé aux rapporteurs si une évaluation accélérée était possible. Les rapporteurs ont indiqué qu'une évaluation accélérée serait peu probable dans la mesure où la mastocytose systémique indolente n'est pas une maladie mortelle, bien que le besoin médical soit reconnu.

AB Science prépare actuellement le dossier d'enregistrement et prévoit de soumettre sa demande d'autorisation de mise sur le marché du masitinib dans le traitement de la mastocytose systémique indolente sévère chez l'adulte à la fin du premier trimestre 2016.

**Etude de phase 3 AB06006 : Résultats positifs sur les critères d'évaluation prédéfinis**

**Design de l'étude**

Le masitinib était comparé au placebo chez des patients recevant un traitement symptomatique optimal avant leur entrée dans l'étude et pendant toute la durée de l'étude. Au total, 222 patients ont été recrutés, dont 135 patients atteints de mastocytose systémique sévère pour analyse du critère principal et de la tolérance au produit et 87 autres patients atteints de mastocytose cutanée et mastocytose systémique non sévère, pour analyse descriptive de la tolérance au produit uniquement. La période de traitement était de 24 semaines, avec une extension possible.

Le critère d'efficacité principal prédéfini était le taux de réponse sur 4 symptômes sévères : le prurit, les bouffées de chaleur, la dépression (échelle de Hamilton HAMD-17) et la fatigue (échelle Fatigue Impact FIS). Le calcul statistique de la p-value est basée sur le modèle GEE (generalized estimating equation) qui prend en compte les corrélations entre les réponses sur les différents symptômes d'une part, et les réponses dans le temps d'autre part. Sur recommandation des conseils scientifiques de la FDA, la p-value du test statistique pour l'analyse principale a été obtenue avec un test de re-randomisation. Cette méthode implique la redistribution des données observées 10 000 fois.

### Résultats de l'étude

L'étude de phase 3 est positive sur le critère d'analyse principal prédéfini et sur les critères d'analyse secondaires.

L'analyse principale est positive. Une différence statistiquement significative a été observée entre les groupes de traitement masitinib et placebo sur le taux de réponse cumulée sur les quatre handicaps principaux ( $p=0,0076$ ). Le taux de réponse était significativement plus élevé chez les patients traités avec le masitinib par rapport à ceux traités par placebo. Le taux de réponse cumulé par patient x 4 handicaps (prurit, bouffées de chaleur, Hamilton et FIS) observé entre les semaines 8 et 24 était de 18,7% pour les patients traités avec le masitinib contre 7,4% pour les patients traités par placebo.

Il convient de noter que conformément au protocole, l'analyse d'efficacité principale a été effectuée dans la population en intention de traiter modifiée (mITT), mais l'étude est également positive sur la base de l'analyse de sensibilité effectuée sur la population en intention de traiter (ITT, respectivement 18,7% contre 7,6%,  $p=0,0079$ ).

L'étude est également positive sur les critères d'analyse secondaires.

- Le taux de réponse cumulée par patient x 3 handicaps (prurit, bouffées de chaleur et Hamilton) observé entre les semaines 8 et 24 était de 24,7% pour les patients traités avec le masitinib contre 9,8% pour les patients traités par placebo ( $p=0,0071$ ).
- Le taux de réponse cumulée par patient x 2 handicaps (prurit et bouffées de chaleur) observé entre les semaines 8 et 24 était de 27,2% pour les patients traités avec le masitinib contre 10,7% pour les patients traités par placebo ( $p=0,0380$ ).
- Le taux de réponse cumulée par patient x prurit observé entre les semaines 8 et 24 était de 22,0% pour les patients traités avec le masitinib contre 7,3% pour les patients traités par placebo ( $p=0,0322$ ).

L'étude a également généré des résultats positifs sur les marqueurs objectifs prédéfinis de l'activation des mastocytes.

- Le masitinib a entraîné une réduction du niveau de tryptase sérique, qui est un marqueur de l'excès et de l'activation des mastocytes. Pour les patients ayant un niveau pathologique de tryptase (supérieur à 20  $\mu\text{g/L}$ ), la variation relative moyenne du niveau de tryptase par rapport au niveau à l'initiation du traitement était de -18% pour les patients traités avec le masitinib contre +2,2% pour les patients traités par placebo ( $p=0,0001$ ).
- Le masitinib a entraîné une réduction de la surface corporelle couverte d'urticaire pigmentaire (UP). La variation relative moyenne de la surface corporelle par rapport au niveau à l'initiation du traitement était de -12,3% pour les patients traités avec le masitinib contre +15,9% pour les patients traités par placebo ( $p=0,0210$ ).
- Le masitinib a entraîné une disparition du signe de Darier, qui révèle la présence de mastocytes activés dans la peau. La disparition du signe de Darier pour les patients ayant ce symptôme à l'initiation du traitement était de +18,9% pour les patients traités avec le masitinib contre +2,7% pour les patients traités par placebo ( $p=0,0187$ ).

Les patients ayant terminé la période protocolaire de 24 semaines avaient la possibilité d'entrer en phase d'extension en double aveugle avec des évaluations régulières. Cela a permis de démontrer que les réponses au traitement sont durables sur une période de 2 ans.

- Le taux de réponse cumulé par patient x 4 handicaps observé entre les semaines 8 et 96 était de 17,2% pour les patients traités avec le masitinib contre 7,1% pour les patients traités par placebo (p=0,0102).
- Le taux de réponse cumulé par patient x 3 handicaps observé entre les semaines 8 et 96 était de 22,1% pour les patients traités avec le masitinib contre 8,6% pour les patients traités par placebo (p=0.0030).

#### Tableau récapitulatif

❖ Etude positive sur le critère principal	Masitinib	Placebo	p-value	Odd ratio
<b>75%4H</b> : Le taux de réponse cumulée à 75% sur les handicaps de prurit ou de bouffée de chaleur ou de dépression ou de fatigue	<b>18,7%</b>	<b>7,4%</b>	<b>0,0076</b>	<b>3,63</b>

❖ Etude positive sur les critères secondaires	Masitinib	Placebo	p-value	Odd ratio
<b>75%3H</b> : Le taux de réponse cumulée à 75% sur les handicaps de prurit ou de bouffée de chaleur ou de dépression	24,7%	9,8%	0,0071	3,06
<b>75%2H</b> : Le taux de réponse cumulée à 75% sur les handicaps de prurit ou de bouffée de chaleur	27,2%	10,7%	0,0380	2,63
<b>Prurit 75%</b> : Le taux de réponse cumulée à 75% pour le prurit	22,0%	7,3%	0,0322	3,13

❖ Etude positive sur les marqueurs objectifs de l'activation des mastocytes	Masitinib	Placebo	p-value
<b>Variation relative du niveau de tryptase par rapport au niveau de référence</b> (patients avec un niveau de tryptase $\geq 20$ $\mu\text{g/L}$ au moment de l'entrée dans l'étude). Moyenne $\pm$ Ecart-type	-18 $\pm$ 21,4	2,2 $\pm$ 26,9	0,0001
<b>Variation relative de la surface corporelle</b> couverte d'urticaire pigmentaire corrigée avec la formule de Wallace	-12,34 $\pm$ 26,41	15,91 $\pm$ 59,79	0,0210
<b>Disparition du signe de Darier</b> pour les patients ayant le signe de Darier au moment de leur entrée dans l'étude	18,92%	2,70%	0,0187

❖ Réponse durable à deux ans	Masitinib	Placebo	p-value	Odd ratio
75%4H sur la période semaine 8 – semaine 96	17.2%	7.1%	0.0102	3.37
75%3H sur la période semaine 8 – semaine 96	22.1%	8.6%	0.0030	3.10

**Une population ciblée par le masitinib de 10 000 patients adultes dans la mastocytose sévère systémique**

La mastocytose est une maladie orpheline caractérisée par une prolifération ou une activation anormale des mastocytes, dans la peau, la moelle osseuse ou d'autres organes. Il existe deux formes principales de mastocytose : indolente et agressive. La mastocytose indolente peut être cutanée ou systémique. La prévalence de la mastocytose indolente systémique est estimée à 1/26 000<sup>1</sup> de la population globale en Europe. Les symptômes et les handicaps sont sévères chez environ un tiers des patients, d'où une population cible estimée à 1/78 000 de la population globale pour le masitinib.

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.

1: Prévalence des maladies rares: Données bibliographiques, Orphanet Report Series, Rare Diseases collection, juillet 2015, Numéro 1 : Listé par ordre alphabétique de maladies ou groupes de maladies.

[http://www.orpha.net/orphacom/cahiers/docs/GB/Prevalence\\_of\\_rare\\_diseases\\_by\\_alphabetical\\_list.pdf](http://www.orpha.net/orphacom/cahiers/docs/GB/Prevalence_of_rare_diseases_by_alphabetical_list.pdf)

### **Désignation comme médicament orphelin**

Le masitinib a obtenu la désignation de médicament orphelin auprès de la FDA et de l'EMA.

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 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](mailto:investors@ab-science.com)