



Paris, le 22 septembre 2010 – 19h15

**AB Science annonce avoir obtenu les autorisations réglementaires d'initier quatre phases 3 annoncées lors de son introduction en bourse, dans le myélome multiple, la polyarthrite rhumatoïde, l'asthme, et la sclérose en plaques**

**AB Science SA.** (Euronext : AB), annonce avoir obtenu les autorisations réglementaires pour initier quatre nouvelles études de phase 3 avec son produit phare le masitinib, études annoncées lors de son introduction en bourse.

Les études autorisées avec le masitinib sont une étude de phase 3 dans le myélome multiple en rechute après une première ligne de traitement, une étude de phase 2B/3 dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde, une étude de phase 3 dans le traitement de l'asthme permanent sévère, et une étude de phase 3 dans le traitement de la sclérose en plaques primaire progressive ou secondairement progressive sans poussées.

Préalablement à ces autorisations, le design de ces études a fait l'objet d'une validation par l'une des grandes agences réglementaires, Agence Européenne (EMA) ou Américaine (FDA) des Médicaments.

Ces autorisations sont un pré requis réglementaire pour procéder aux ouvertures des centres cliniques en vue de l'inclusion des premiers patients, ce sur quoi se concentre à présent la société.

Alain Moussy, Président Directeur général d'AB Science déclare : « *Nous sommes heureux de tenir les objectifs que nous avons annoncés lors de notre introduction en bourse et ce dans des délais courts. Les autorisations de démarrage de phase 3 et la validation des designs des études constituent des étapes significatives du développement clinique de notre produit phare, le masitinib. Nous rappelons que ces indications sont très prévalantes et représentent de plus un fort besoin médical.* ».

## **1 - Etude de phase 3 autorisée dans le myélome multiple**

### Caractéristiques de l'étude

Cette étude a reçu un avis favorable (IND) de la FDA et son design a fait l'objet d'un avis scientifique positif de l'EMA.

Il s'agit d'une étude prospective de phase 3, multicentrique, randomisée, en double aveugle, contrôlée versus placebo, en 2 groupes parallèles, comparant l'efficacité et la tolérance de masitinib à 9 mg/kg/jour en association avec bortezomib (Velcade®) et dexaméthasone versus placebo en association avec bortezomib (Velcade®) et dexaméthasone dans le traitement de patients atteints d'un myélome multiple en rechute après une première ligne de traitement.

300 patients seront randomisés dans l'un des deux groupes suivants :

- Groupe 1 : les patients recevront masitinib en association avec bortezomib et dexaméthasone,
- Groupe 2 : les patients recevront le placebo en association avec bortezomib et dexaméthasone.

Le critère principal pour évaluer l'efficacité est la survie sans progression et le critère secondaire la survie.

## Positionnement du masitinib dans le myélome multiple

L'incidence de ce cancer est de 50 000 nouveaux cas par an dans les pays industrialisés (Amérique du Nord, Europe du Nord, Europe de l'Ouest, Europe du Sud, Japon, République de Corée, Australie et Nouvelle Zélande). L'indication visée par le masitinib porte sur les patients en rechute, soit virtuellement tous les patients.

Dans le myélome multiple, la première ligne de traitement est constituée, pour les sujets jeunes, d'une poly-chimiothérapie suivie d'une autogreffe de moelle associée à de hautes doses de chimiothérapies. Les patients qui rechutent reçoivent en deuxième ligne de nouveau de la chimiothérapie, soit le Velcade® qui est considéré comme le traitement standard, soit le Revlimid®. Les sujets âgés qui ne peuvent pas recevoir d'autogreffe reçoivent en première ligne des combinaisons de chimiothérapies (melphalan, cyclophosphamide, corticoïdes) associées à du Thalidomide® ou du Velcade®.

Le masitinib se positionne en deuxième ligne mais en association avec le Velcade®. Par conséquent, le masitinib n'est pas concurrent du Velcade®, mais pourrait faire concurrence au Revlimid®.

Il n'y a pas d'autres thérapies ciblées en association avec le Velcade® en Phase 3 actuellement.

## **2 - Etude de phase 2B/3 autorisée dans la polyarthrite rhumatoïde**

### Caractéristiques de l'étude

Cette étude a reçu un avis favorable de l'Afssaps (Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé) et son design a fait l'objet d'un avis scientifique positif de l'EMA.

Il s'agit d'une étude prospective de phase 2b/3, multicentrique, randomisée, en double aveugle, contrôlée, avec trois groupes parallèles sur 24 semaines avec possibilité d'extension comparant l'efficacité et la tolérance de masitinib à 3 ou 6 mg/kg/jour à celles de méthotrexate, chez des patients atteints de polyarthrite rhumatoïde active après l'échec i). d'un traitement par méthotrexate, ou ii). d'un traitement de référence (DMARD) incluant au moins un agent biologique si le patient a déjà été en échec à méthotrexate ou iii). d'un traitement par méthotrexate en association avec un traitement de référence (DMARD) incluant les agents biologiques.

450 patients seront randomisés dans l'un des trois groupes suivants :

- Groupe 1 : 150 patients recevront masitinib à la dose de 3 mg/kg/jour et le placebo de méthotrexate,
- Groupe 2 : 150 patients recevront masitinib à la dose de 6 mg/kg/jour et le placebo de méthotrexate,
- Groupe 3 : 150 patients recevront le placebo de masitinib à la dose de 3 ou 6 mg/kg/jour et méthotrexate.

Le critère principal pour évaluer l'efficacité est le taux de répondeurs sur le critère ACR50 en semaine 24.

### Positionnement du masitinib dans la polyarthrite rhumatoïde

La polyarthrite rhumatoïde est une maladie inflammatoire chronique très répandue. On évalue sa prévalence à 0,8 % dans les pays industrialisés. Il s'agit de l'un des plus gros marchés de l'industrie pharmaceutique. L'indication visée par le masitinib porte sur le traitement des formes modérées et sévères de la polyarthrite rhumatoïde en échec au méthotrexate, soit environ un tiers des polyarthrites rhumatoïdes.

Le traitement de base traditionnel démarre par des anti-inflammatoires. La ligne de traitement standard après les anti-inflammatoires est un modificateur de l'inflammation comme la chloroquine, la salazopirine. En cas d'échec, le méthotrexate, un immunosuppresseur non dénué de toxicité à long terme est utilisé. Lorsque les patients résistent au méthotrexate, la deuxième ligne de traitement est constituée par le méthotrexate en association avec des anticorps monoclonaux dirigés contre le TNF alpha – les anti-TNF alpha. Il existe

plusieurs produits enregistrés, tous sous forme injectable et qui nécessitent la présence hebdomadaire du patient à l'hôpital ou la présence d'une infirmière. En résistance, la troisième ligne est composée du méthotrexate en combinaison avec un nouvel anticorps monoclonal dirigé contre le CD20, un antigène spécifique des cellules B (CD20), lui aussi en traitement injectable.

Le masitinib bloque le mastocyte qui est l'une des cellules de l'immunité impliquée dans la réponse immunitaire ainsi que dans l'inflammation associée à cette pathologie et les symptômes qui en découlent. Il n'est pas exclu que le masitinib agisse également au niveau du processus d'activation de certaines cellules de l'immunité par les cellules dendritiques (qui expriment c-kit). Le masitinib représente donc un produit oral différent des produits actuellement sur le marché, avec un mécanisme d'action unique et complémentaire des autres produits en bloquant le mastocyte.

Le masitinib se différencie également par le fait qu'il peut être donné seul sans méthotrexate limitant la toxicité à long terme associée à ce produit.

Le masitinib est l'un des rares inhibiteurs de tyrosine kinase en développement en Phase 2B/3 dans la polyarthrite rhumatoïde. La Société Rigel a cédé à la société AstraZeneca une licence sur le R788, un inhibiteur de la kinase Syk, en vue du développement en phase 3 de cette molécule dans la polyarthrite rhumatoïde.

### **3 - Etude de phase 3 autorisée dans l'asthme permanent sévère**

#### Caractéristiques de l'étude

Cette étude a reçu un avis favorable de l'Afssaps (Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé) et son design a fait l'objet d'un avis scientifique positif de l'EMA.

Il s'agit d'une étude de phase 3, prospective, multicentrique, randomisée, en double aveugle, placebo-contrôlée, en 2 groupes parallèles pour évaluer l'efficacité et la tolérance de masitinib à 6 mg/kg/jour chez des patients présentant un asthme permanent sévère traités par des corticoïdes par voie orale

300 patients seront randomisés dans deux groupes :

- Groupe 1 : 200 patients recevront du masitinib à 6 mg/kg/jour,
- Groupe 2 : 100 patients recevront le placebo correspondant.

Le critère principal pour évaluer l'efficacité est le nombre d'exacerbation de l'asthme (modérées et sévères) présentées par patient pendant 36 semaines.

#### Positionnement du masitinib dans la polyarthrite rhumatoïde

L'asthme est une maladie qui touche 4% à 7% de la population des pays industrialisés. L'indication visée par le masitinib porte sur le traitement de l'asthme permanent sévère, soit environ 10% des patients asthmatiques.

Le masitinib se positionne en traitement de l'asthme permanent sévère non contrôlé par la corticothérapie par voie orale.

Hormis les traitements de base comme les corticostéroïdes et les inhibiteurs des récepteurs beta-adrénergiques, un seul produit est enregistré dans les asthmes allergiques, il s'agit du Xolair® de Roche qui est un anticorps monoclonal, produit injectable qui présente toutefois des risques de chocs anaphylactiques rares mais potentiellement mortels.

Le masitinib présente un mécanisme d'action nouveau qui vise à bloquer le mastocyte qui joue un rôle prépondérant dans l'asthme.

Le masitinib est à la connaissance de la Société le seul IPK en développement en Phase 2B/3 dans les formes permanentes sévères de l'asthme. Une Phase 3 est en cours de réalisation par Pfizer dans la même indication, pour évaluer la Tiotropium®, un bronchodilatateur.

#### **4 - Etude de phase 3 autorisée dans la sclérose en plaques**

##### Caractéristiques de l'étude

Cette étude a reçu un avis favorable (IND) de la FDA et son design a fait l'objet d'un avis scientifique positif de l'EMA.

Il s'agit d'une étude de phase 3, prospective, multicentrique, randomisée, en double-aveugle, contrôlée versus placebo, en 2 groupes parallèles, sur 96 semaines, évaluant l'efficacité et la tolérance de masitinib à 6 mg/kg/jour versus placebo dans le traitement de patients souffrant de sclérose en plaques primaire progressive ou secondairement progressive sans poussées, et présentant à l'inclusion un score EDSS entre 2.0 et 6.0 inclus.

Au total, 450 patients seront randomisés en deux groupes :

- Groupe 1 : 300 patients recevront masitinib (6 mg/kg/jour),
- Groupe 2 : 150 patients recevront le placebo.

Le critère principal pour évaluer l'efficacité est la proportion de patients présentant une amélioration relative du score MSFC > 100% entre la baseline et la semaine 96. Auprès de la FDA, un co-critère principal portant sur l'évolution relative entre la baseline et la semaine 96 pour les composantes de santé physique et mentale du MSQOL-54 est ajouté.

##### Positionnement du masitinib dans la sclérose en plaques

La sclérose en plaques est la première cause de handicap chez le jeune adulte.

Le masitinib se positionne en première ligne de traitement des formes progressives de la sclérose en plaque.

Il existe deux formes de sclérose en plaque, la forme rechute/rémission et les formes progressives, ces dernières représentant environ 60% des patients. Dans la forme progressive, il existe deux sous-formes qui sont la forme secondairement progressive après avoir débuté en forme rechute/rémission et la forme progressive d'emblée.

Cinq produits tous sous forme injectable sont enregistrés dans la forme rechute/rémission : trois interférons, la copaxone et le tysabri. Aucun médicament n'est enregistré dans la forme progressive d'emblée. Dans la forme secondairement progressive aucun médicament n'est enregistré aux Etats-Unis et seule une chimiothérapie, la mithoxanthrone, qui comporte des risques non négligeables de cancer secondaire, est enregistrée en Europe.

Le masitinib est un traitement oral qui cible le mastocyte, cellule qui est indirectement impliquée dans la sclérose en plaque parce que :

- elle régule le passage de la barrière hémato encéphalique,
- le cerveau est l'organe qui contient le plus de mastocytes et que le mastocyte participe au recrutement des lymphocytes T,
- le mastocyte peut aussi par dégranulation contribuer à la dégradation de la myéline.

### **A propos du masitinib**

Le masitinib est un nouvel inhibiteur de tyrosine kinase, administré par voie orale, bloquant une cible cellulaire, le mastocyte, cellule clé de l'immunité, et un nombre limité de kinases jouant un rôle clé dans certains cancers.

En raison de son mode d'action original, le masitinib peut être développé dans un grand nombre de pathologies, en oncologie, dans les maladies inflammatoires, et certaines maladies du système nerveux central. Par son activité d'inhibiteur de certaines kinases essentielles dans certains processus oncogéniques, le masitinib peut avoir un effet sur la régression tumorale, seul ou en association avec la chimiothérapie. Par son activité sur le mastocyte et sur certaines kinases essentielles à l'activation des cellules inflammatoires et le remodelage tissulaire fibrosant, le masitinib peut avoir un effet sur les symptômes associés à certaines pathologies inflammatoires et du système nerveux central

### **A 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 nouvelle classe de molécules thérapeutiques ciblées dont l'action consiste à modifier les voies de signalisation au sein des cellules. A travers ces IPK, la société vise des pathologies à fort besoin médical (cancers, maladies inflammatoires et maladies du système nerveux central) aussi bien en médecine humaine qu'en médecine vétérinaire. Grâce à ses importantes capacités de recherche et développement, AB Science a développé en propre un portefeuille de molécules, dont le masitinib, qui a déjà fait l'objet d'un enregistrement en médecine vétérinaire en Europe et est développé dans sept phases 3 chez l'homme, dont trois en cours dans le cancer du pancréas, le GIST et la mastocytose.

Plus d'informations sur la Société sur le site internet : [www.ab-science.com](http://www.ab-science.com)

AB Science - Financial Communication & Press Relations

**Citigate**  
**Dewe Rogerson**

Contacts Citigate Dewe Rogerson :  
Agnès Villeret - Tel: +33 1 53 32 78 95 - [agnes.villeret@citigate.fr](mailto:agnes.villeret@citigate.fr)