



Paris, le 17 janvier 2011, 8h45

## **AB Science annonce l'autorisation d'initier une phase 2 dans le cancer de l'estomac avec le masitinib**

### **Le programme de développement clinique du masitinib dans les tumeurs solides compte désormais 11 indications**

**AB Science SA** (NYSE Euronext - FR0010557264 - AB), société pharmaceutique spécialisée dans la recherche, le développement et la commercialisation d'inhibiteurs de la protéine kinase (PKI), a annoncé aujourd'hui l'autorisation donnée par l'AFSSAPS pour débiter une étude de phase 2 dans le cancer de l'estomac.

AB Science évalue à ce jour le masitinib dans 11 indications dans des tumeurs solides, huit en phase 2 – en seconde ligne de traitement de la tumeur gastro-intestinale stromale (connue sous son acronyme anglais GIST), cancer du poumon, cancer de la prostate, cancer colorectal, cancer du sein triple négatif, cancer du sein métastaté, mélanome métastaté et cancer de l'estomac – et trois en phase 3 – dans le cancer du pancréas, en première ligne de traitement du GIST et dans le mélanome métastaté exprimant la mutation juxta-membranaire de c-Kit.

À l'exception du GIST et du mélanome métastaté porteur de la mutation juxta-membranaire de c-Kit – où le masitinib est testé en monothérapie parce que la cible principale est la mutation juxta-membranaire de c-Kit – dans les 8 indications restantes, le masitinib est testé en combinaison avec la chimiothérapie de référence. En effet, le masitinib a montré dans des essais *in vitro* et dans des modèles de souris greffées. Plusieurs chimiothérapie de référence dans des plusieurs lignées de tumeurs solides.

Alain Moussy, Président Directeur Général de AB Science a déclaré : *« Conjointement aux trois phase 3 déjà lancées dans le cancer du pancréas, le GIST en première ligne et le mélanome exprimant la mutation juxta-membranaire de c-Kit, l'objectif de ces études de preuves de concept de phase 2 dans des tumeurs solides est de définir pour quels cancers le masitinib peut améliorer la survie sans progression et la survie globale. Le masitinib se positionne dans les cas de résistance aux premières lignes de traitement et dans les tumeurs métastatées, là où le besoin médical est le maximum. En cas de succès, cet ensemble d'indications représente un potentiel très important car vaincre la résistance à la chimiothérapie reste un problème non résolu aujourd'hui. Ces huit études en phase 2 et ces études en phase 3 en oncologie sont entièrement financées. »*

*Détails du programme de développement clinique (page suivante).*

#### **À 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.

#### **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 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 aux États-Unis et est développé dans neuf phases 3 chez l'homme, dont quatre en cours dans le cancer du pancréas, le GIST, le mélanome métastatique exprimant la mutation c-Kit JM, et la mastocytose.

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 & Relation Presse

**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)

\* \* \*

## DÉTAILS DU PROGRAMME DE DÉVELOPPEMENT CLINIQUE DANS LES TUMEURS SOLIDES

### Statut du programme d'études cliniques du masitinib dans les tumeurs solides

Études Cliniques	Statut à l'introduction en bourse	Statu actuel
<b>Masitinib en monothérapie (mutation JM du c-Kit)</b>		
1 - GIST en première ligne (phase 3)	Recrutement en cours	Recrutement en cours
2- Mélanome métastaté porteur de la mutation JM du c-Kit	Non initié	Recrutement en cours
3 - GIST en deuxième ligne (phase 2)	Recrutement en cours	Recrutement en cours
<b>Masitinib en combinaison avec la chimiothérapie</b>		
4- Cancer du pancréas (phase 3)	Recrutement en cours	Recrutement terminé
5 - Cancer du poumon (phase 2)	Autorisé (AFSSAPS)	Recrutement en cours
6 - Cancer de la prostate (phase 2)	Autorisé (AFSSAPS)	Recrutement en cours
7 - Cancer colorectal (phase 2)	Autorisé (AFSSAPS)	Recrutement en cours
8 - Cancer du sein triple négatif (phase 2)	Autorisé (AFSSAPS)	Recrutement en cours
9 - Cancer du sein métastaté (phase 2)	Autorisé (AFSSAPS)	Recrutement en cours
10 - Mélanome métastaté (phase 2)	Non initié	Premier patient inclus
11 - Cancer de l'estomac (phase 2)	Non initié	Autorisé (AFSSAPS)

## **Rationnel scientifique pour développer le masitinib dans les tumeurs solides en combinaison avec la chimiothérapie**

Le masitinib est un inhibiteur de nouvelle génération qui cible spécifiquement c-kit, FAK, PDGFR, permettant ainsi de limiter la prolifération cellulaire, la migration cellulaire et/ou la vascularisation des tumeurs. Il a aussi été montré que le masitinib pouvait potentialiser des chimiothérapies et sensibiliser des cellules devenues résistantes à la chimiothérapie.

Le masitinib est un anti-mastocyte efficace, exerçant une action antiproliférative et pro-apoptotique sur les mastocytes et réduisant la sécrétion de médiateurs mastocytaires grâce à l'inhibition de la voie de signalisation Kit. Il a été montré que le recrutement de cellules inflammatoires, en particulier l'infiltration par des mastocytes, facilite la croissance et la propagation de certains cancers en produisant des molécules qui renforcent le caractère invasif des tumeurs. Par conséquent l'inhibition des fonctions du mastocyte peut avoir une bénéfice thérapeutique en freinant la croissance de nombreux cancers, même ceux sans lien directe avec la prolifération des mastocytes. En plus de ses propriétés antiprolifératives, le masitinib peut aussi réguler l'activation des mastocytes en ciblant Lyn et Fyn, des composants-clefs dans la voie de transduction conduisant à la dégranulation induite par IgE. Cela peut être observé avec l'inhibition de la dégranulation médiée par FcεRI des mastocytes provenant du sang du cordon ombilical humain. L'inhibition de l'activité de la kinase Lyn peut aussi inhiber la dégranulation indépendante des IgE et par donc présenter un avantage dans la défense contre la métastase et la résistance aux traitements.

Le masitinib pourrait également réduire l'angiogénèse, augmenter la sensibilité de la tumeur à la chimiothérapie et la disponibilité de la chimiothérapie dans la tumeur grâce à l'inhibition de PDGFR. Des études récentes suggèrent que l'inhibition de PDGFR-β réduit la pression interstitielle dans la tumeur, accroissant ainsi l'absorption des autres traitements concomitants. L'inhibition de l'activité de la kinase PDGFR pourrait aussi avoir pour conséquence l'arrêt de la croissance et l'apoptose de la cellule tumorale lorsque PDGFR est activé de manière constitutive.

FAK influence la prolifération, la survie et la migration des cellules et a été associé à la progression tumorale, aux métastases, et à la résistance à la chimiothérapie. Le masitinib peut bloquer la voie de signalisation FAK au niveau intracellulaire, en bloquant la phosphorylation de FAK, sans pour autant bloquer son activité enzymatique.

Au total, ces éléments peuvent expliquer les propriétés du masitinib de sensibilisation à la chimiothérapie, à travers la réduction de la progression tumorale et/ou l'amélioration de l'absorption de la chimiothérapie, et/ou l'inhibition de la migration de l'activation des mastocytes, ce qui expliquerait les bénéfices thérapeutiques observés du masitinib.

## **Caractéristiques de la phase 3 dans le cancer GIST (gastro-intestinal ) première ligne**

Etude de phase 3, multicentrique, randomisée, en ouvert, contrôlée, avec deux groupes parallèles pour comparer l'efficacité et la tolérance du masitinib à 7,5 mg/kg/jour *versus* imatinib à la dose 400 ou 600 mg chez des patients atteints d'une tumeur stromale gastro-intestinale en première ligne de traitement.

Les patients seront randomisés dans deux groupes :

- Groupe 1: les patients recevront masitinib à la dose de 7,5 mg/kg/j
- Groupe 2 : les patients recevront imatinib à la dose de 400 ou 600 mg/j

Le critère principal d'évaluation est la Survie sans progression (PFS) définie par le délai entre la date de la première prise de traitement et la date de la progression documentée ou toute cause de décès pendant l'étude. Le critère secondaire est la survie globale (OS).

### **Caractéristiques de la phase 3 dans le cancer du mélanome présentant une mutation juxta-membranaire de c-kit**

Etude prospective de phase 3, multicentrique, randomisée, ouverte, contrôlée, deux bras parallèles comparant l'efficacité et la tolérance de masitinib à 7.5 mg/kg/jour et de dacarbazine dans le traitement de patients atteints d'un mélanome non opérable ou métastatique de stade 3 ou stade 4, et présentant une mutation du domaine juxta-membranaire de c-kit.

Les patients seront randomisés dans deux groupes :

- Groupe 1: les patients recevront masitinib
- Groupe 2 : les patients recevront dacarbazine

Le critère principal d'évaluation est la Survie sans progression (PFS) définie par le délai entre la date de la première prise de traitement et la date de la progression documentée ou toute cause de décès pendant l'étude. Le critère secondaire est la survie globale (OS).

### **Caractéristiques de la phase 2 dans le cancer GIST (gastro-intestinal) seconde ligne**

Etude de phase 2, randomisée, multicentrique, ouverte, en 2 groupes parallèles, pour comparer l'efficacité et la tolérance du Masitinib à 12 mg/kg/jour au traitement par Sunitinib à 50 mg/jour chez les patients atteints d'une tumeur stromale du tractus gastro-intestinal (GIST), résistant à Imatinib.

- Groupe 1: les patients recevront masitinib à la dose de 12 mg/kg/j
- Groupe 2: les patients recevront Sunitinib à 50 mg/jour

Le critère principal d'évaluation est la Survie sans progression (PFS) définie par le délai entre la date de la première prise de traitement et la date de la progression documentée ou toute cause de décès pendant l'étude. Le critère secondaire est la survie globale (OS).

### **Caractéristiques de la phase 3 dans le cancer pancréatique**

Essai de phase 3, multicentrique, randomisée, en double aveugle, contrôlé avec placebo, en deux groupes parallèles pour comparer l'efficacité et la tolérance du masitinib à 9 mg/kg/jour en association avec la gemcitabine par comparaison avec la gemcitabine en association avec un placebo dans les traitements de patients atteints de cancer pancréatique avancé ou métastaté

- Groupe 1: les patients recevront masitinib à la dose de 9 mg/kg/j plus gemcitabine
- Groupe 2: les patients recevront du placebo plus gemcitabine

Le critère principal d'évaluation est la Survie Globale. Le critère secondaire est la Survie sans progression (PFS).

### **Caractéristiques de la phase 2 dans le cancer du poumon**

Etude de phase 2, multicentrique, randomisée, ouverte, avec 2 groupes parallèles, évaluant l'efficacité et la tolérance de masitinib à la dose de 9 mg/kg/jour en association avec docétaxel ou en association avec gemcitabine chez des patients atteints d'un cancer du poumon non à petites cellules métastaté et en progression après une première ligne de traitement.

Les patients seront randomisés dans deux groupes ::

- Groupe 1: les patients recevront masitinib à la dose de 9 mg/kg/j en association avec docetaxel
- Groupe 2: les patients recevront masitinib à la dose de 9 mg/kg/j en association avec gemcitabine

Le critère principal d'évaluation est la Survie sans progression (PFS) définie par le délai entre la date de la première prise de traitement et la date de la progression documentée ou toute cause de décès pendant l'étude. Le critère secondaire est la survie globale (OS).

### **Caractéristiques de la phase 2 dans le cancer de la prostate**

Etude prospective, multicentrique, randomisée, ouverte, en deux groupes parallèles, de phase 2 pour évaluer l'efficacité et la tolérance de masitinib (9 mg/kg/jour) en combinaison avec docétaxel ou gemcitabine chez des patients atteints d'un cancer de la prostate métastasé, réfractaire à l'hormonothérapie et en progression après une première ligne de traitement.

Les patients seront randomisés dans deux groupes ::

- Groupe 1: les patients recevront masitinib à la dose de 9 mg/kg/j en association avec docetaxel et prednisone
- Groupe 2: les patients recevront masitinib à la dose de 9 mg/kg/j en association avec gemcitabine

Le critère principal d'évaluation est la Survie sans progression (PFS) définie par le délai entre la date de la première prise de traitement et la date de la progression documentée ou toute cause de décès pendant l'étude. Le critère secondaire est la survie globale (OS).

### **Caractéristiques de la phase 2 dans le cancer colorectal**

Etude de phase 2, multicentrique, randomisée, ouverte avec trois groupes parallèles pour évaluer l'efficacité et la tolérance du traitement par masitinib (9 mg/kg/jour) en combinaison avec oxaliplatine, 5-fluorouracil et acide folinique (protocole FOLFOX) ou en combinaison avec irinotecan, 5-fluorouracil et acide folinique (protocole FOLFIRI) ou en combinaison avec gemcitabine chez les patients atteints d'un cancer colorectal métastatique en progression après une première ligne de traitement

Les patients seront randomisés dans 3 groupes :

- Groupe 1: les patients recevront masitinib en association avec oxaliplatine, 5-fluorouracil (5-FU) et acide folinique (protocole FOLFOX modifié);
- Groupe 2: les patients recevront masitinib en association avec irinotecan, 5-fluorouracil (5-FU) et acide folinique (protocole FOLFIRI);
- Groupe 3: les patients recevront masitinib en association avec gemcitabine.

Le critère principal d'évaluation est la Survie sans progression (PFS) définie par le délai entre la date de la première prise de traitement et la date de la progression documentée ou toute cause de décès pendant l'étude. Le critère secondaire est la survie globale (OS).

### **Caractéristiques de la phase 2 dans le cancer du sein triple négatif**

Etude de phase 2, prospective, multicentrique, ouverte, randomisée, pour évaluer l'efficacité et la tolérance du traitement par masitinib à la dose de 9 mg/kg/jour en association avec gemcitabine ou carboplatine ou gemcitabine plus carboplatine, chez des patientes atteintes d'un cancer du sein triple négatif (RP, RE et HER2) métastasé ou localement avancé.

Les patients seront randomisés dans trois groupes ::

- Groupe 1: les patients recevront masitinib à la dose de 9 mg/kg/j en association avec gemcitabine
- Groupe 2: les patients recevront masitinib à la dose de 9 mg/kg/j en association avec carboplatine
- Groupe 3 : les patients recevront masitinib à la dose de 9 mg/kg/j en association avec gemcitabine plus carboplatine

Le critère principal d'évaluation est la Survie sans progression (PFS) définie par le délai entre la date de la première prise de traitement et la date de la progression documentée ou toute cause de décès pendant l'étude. Le critère secondaire est la survie globale (OS).

### **Caractéristiques de la phase 2 dans le cancer du sein métastatique ou localement avancé**

Etude de phase 2, prospective, multicentrique, ouverte, randomisée, afin d'évaluer l'efficacité et la tolérance du traitement par masitinib en association avec gemcitabine, carboplatine ou capécitabine, chez des patientes atteintes d'un cancer du sein métastatique ou localement avancé (tous statuts hormonaux excepté les tumeurs triple négatif) et ayant rechuté à la suite d'une première ligne de traitement par chimiothérapie.

Les patients seront randomisés dans trois groupes ::

- Groupe 1: les patients recevront masitinib à la dose de 9 mg/kg/j en association avec gemcitabine
- Groupe 2: les patients recevront masitinib à la dose de 9 mg/kg/j en association avec carboplatine
- Groupe 3 : les patients recevront masitinib à la dose de 9 mg/kg/j en association capécitabine.

Le critère principal d'évaluation est la Survie sans progression (PFS) définie par le délai entre la date de la première prise de traitement et la date de la progression documentée ou toute cause de décès pendant l'étude. Le critère secondaire est la survie globale (OS).

### **Caractéristiques de la phase 2 dans le cancer du mélanome**

Etude prospective de phase 2, multicentrique, ouverte, 2 groupes parallèles, évaluant l'efficacité et la tolérance de masitinib à 9 mg/kg/jour en monothérapie et en association avec dacarbazine dans le traitement de patients atteints d'un mélanome non opérable ou métastatique de stade 3 ou stade 4, et ne présentant pas de mutation du domaine juxta-membranaire de c-kit.

Les patients seront randomisés dans deux groupes :

- Groupe 1: les patients recevront masitinib en association avec dacarbazine
- Groupe 2: les patients recevront masitinib

Le critère principal d'évaluation est la Survie sans progression (PFS) définie par le délai entre la date de la première prise de traitement et la date de la progression documentée ou toute cause de décès pendant l'étude. Le critère secondaire est la survie globale (OS).

### **Caractéristiques de la phase 2 dans le cancer de l'estomac**

Etude de phase 2, prospective, multicentrique, ouverte, randomisée, afin d'évaluer l'efficacité et la tolérance du traitement par masitinib en association avec le 5-fluorouracil (5-FU) ou capécitabine, ou par masitinib en association avec irinotecan, ou par masitinib en association avec irinotecan, 5-fluorouracil (5-FU) et l'acide folinique (FOLFIRI protocol), en seconde ligne de traitement, chez des patients atteints d'un adénocarcinome métastatique gastrique ou de la jonction oeso-gastrique.

Les patients seront randomisés dans 3 groupes :

- Groupe 1: les patients recevront masitinib à la dose 6 ou 9 mg/kg/j en association avec 5-fluorouracil (5-FU) ou masitinib à la dose 6 ou 9 mg/kg/j en association avec capécitabine
- Groupe 2: les patients recevront masitinib à la dose 6 ou 9 mg/kg/j en association avec irinotecan
- Groupe 3: les patients recevront masitinib à la dose 6 ou 9 mg/kg/j en association la chimiothérapie selon le protocole FOLFIRI.

Le critère principal d'évaluation est la Survie sans progression (PFS) définie par le délai entre la date de la première prise de traitement et la date de la progression documentée ou toute cause de décès pendant l'étude. Le critère secondaire est la survie globale (OS).