

Le masitinib comme thérapie complémentaire dans la maladie d'Alzheimer: étude prévue de concept et résumé du plan d'étude de phase III

O. Hermine^{1,2}, François Piette³

¹CNRS UMR 8147, Assistance publique hôpitaux de Paris & Service d'hématologie adulte, centre de référence sur la mastocytose, Hôpital Necker, Université Paris V, Paris, France

²AB Science, Paris, France.

³Hôpital Charles Foix, Service de Médecine, Bâtiment Louis Ramond, 7 avenue de la République, 94205 Ivry-Sur-Seine, France.

Abstract

Introduction

On pense que l'inflammation neuronale est importante dans la pathogénèse de la maladie d'Alzheimer. Les mastocytes sont un composant clef du réseau inflammatoire et participent à la régulation de la perméabilité de la barrière hémato-encéphalique. Le masitinib, un inhibiteur sélectif de tyrosine kinase administré par voie orale, inhibe efficacement la survie, la migration et l'activité des mastocytes. Certaines études estiment que les mastocytes joueraient un rôle majeur pour permettre le passage des cellules de l'inflammation du sang vers le cerveau, susceptible de provoquer ainsi une destruction tissulaire. Par ailleurs, l'activation de kinases comme le PDGFR pourrait contribuer au processus dégénératif de la maladie d'Alzheimer en augmentant l'expression de la gamma-sécrétase. Si ces résultats étaient avérés, il est possible que l'inhibition des kinases c-Kit, Lyn, et PDGFR, que bloque le masitinib, puisse contribuer à l'amélioration de la condition des patients atteints de ces maladies.

Objectifs

Tester l'hypothèse selon laquelle l'action inhibitrice ciblée du masitinib sur les mastocytes peut réduire les symptômes de la maladie d'Alzheimer [1].

Méthodes

Une étude de phase II randomisée et contrôlée contre placebo, à été réalisée afin d'évaluer l'efficacité et la tolérance du masitinib administré par voie orale comme thérapie complémentaire au traitement de référence pendant 24 semaines, à des patients souffrant de maladie d'Alzheimer légère à modérée.

Résultats

35 patients au total ont été inclus dans cette étude. Comparé au placebo, une amélioration significative de la fonction cognitive et de la capacité fonctionnelle a été constatée dans le groupe traité avec masitinib, comme le montrent la diminution statistiquement significative et soutenue du score de l'ADAS-Cog ainsi que l'amélioration des scores moyens de l'ADAS-Cog, du MMSE, et de l'ADCS relativement aux valeurs mesurées à Baseline (voir tableau). Ces résultats sont par ailleurs étayés par la réponse favorable des analyses CIBIC-plus et CDR [1].

Conclusion

Les résultats valident la théorie selon laquelle masitinib administré par voie orale apporte des bénéfices thérapeutiques potentiels chez les patients atteints d'une forme légère à modérée de la maladie d'Alzheimer. En outre, les résultats apportent de nouvelles données scientifiques concernant l'utilisation d'agents anti-inflammatoires dans la prise en charge de la maladie d'Alzheimer. Sur la

base de ces résultats prometteurs, AB Science est à pied d'œuvre pour lancer une étude de phase III, menée par Le Centre Mémoire de Ressources et de Recherche (CMRR) de l'Hôpital Pitié-Salpêtrière, Paris. Cette étude, déjà approuvée par l'Agence Européenne du Médicaments (EMA), est une étude prospective, multicentrique, randomisée, contrôlée contre placebo, en double aveugle, en groupes parallèles, évaluant l'efficacité et la tolérance du masitinib à 6mg/kg/jour pendant 24 semaines dans le traitement des patients atteints d'une forme légère à modérée de la maladie d'Alzheimer. Trois cent patients seront inclus et recevront masitinib administré par voie orale en complément de leur traitement de référence.

[1] Piette F, Belmin J, Vincent H, Schmidt N, Pariel S, Verny M, Marquis C, Mely J, Hugonot-Diener L, Kinet J-P, Dubreuil P, Moussy A, Hermine O: Alzheimer's Research & Therapy 2011 3:16.

Semaine 24		Masitinib	Placebo	p-value
ADAS-Cog	Improvement (decrease ≥ 4)	6/16 (38%)	1/6 (17%)	0.616
	Worsening (increase ≥ 4)	1/16 (6%)	3/6 (50%)	0.046
	Mean absolute change \pm SD	-1.8 \pm 6.1	5.8 \pm 7.9	0.030
ADCS-ADL	Improvement (increase ≥ 3)	9/15 (60%)	1/6 (17%)	0.149
	Worsening (decrease < 0)	4/15 (27%)	3/6 (50%)	0.354
	Mean absolute change \pm SD	5.5 \pm 15.8	-1.8 \pm 7.0	0.128
MMSE	Mean absolute change \pm SD	-0.1 \pm 4.3	-3.3 \pm 3.3	0.031

Le masitinib comme thérapie complémentaire dans la maladie d'Alzheimer: étude prévue de concept et résumé du plan d'étude de phase III



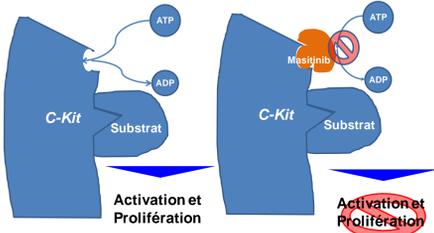
Olivier HERMINE¹, François PIETTE²

and J. Belmin, H. Vincent, N. Schmidt, S. Pariel, M. VERNY, C. Marquis, J. Mely, L. Hugonot-Diener, J.-P. Kinet, P. Dubreuil, A. Moussy.

¹CNRS UMR 8147, Service d'hématologie adulte, Hôpital Necker, Université Paris V, Paris, France. ²Service de Médecine, Hôpital Charles Foix, Ivry-sur-Seine, France.

Le mode d'action du masitinib dans la maladie d'Alzheimer

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 symptômes associés à des pathologies inflammatoires.



Cible	IC ₅₀	
	Prolifération Cellulaire	Analyse Enzymatique
c-Kit	150 nM	200 nM
PDGFR α	300 nM	540 nM
PDGFR β	30 nM	800 nM
FGFR3	5.5 μ M	> 10 μ M
LynB	-	510 nM
FAK	1 μ M de masitinib réduit l'activité FAK de 21%	

Par son activité sur le mastocyte et sur certaines kinases essentielles à l'activation des cellules inflammatoires, le masitinib peut améliorer la condition des patients atteints de certaines maladies inflammatoires et neurodégénératives du système nerveux central.

On pense que l'inflammation neuronale est importante dans la pathogénèse de la maladie d'Alzheimer.

Les mastocytes sont un composant clé du réseau inflammatoire et joueraient un rôle majeur dans le passage des cellules de l'inflammation du sang vers le cerveau, pouvant provoquer ainsi une destruction tissulaire.

Le masitinib inhibe efficacement la survie, la migration et l'activité des mastocytes, et pourrait, via l'inhibition de c-Kit et Lyn, réduire la neuroinflammation.

Les peptides amyloïde β (A β) véhiculés par le sang pourraient représenter une source importante et chronique de peptides A β exogènes. De plus, le foie semble être à l'origine des plaques amyloïdes impliquées dans la maladie d'Alzheimer.

Une altération de la barrière hémato-encéphalique (BHE), souvent présente chez les patients atteints de la maladie d'Alzheimer, pourrait expliquer un passage accru de substances dans le sang impliquées dans la physiopathologie de la maladie d'Alzheimer.

Les mastocytes participent à la régulation de la perméabilité de la BHE.

L'action du masitinib sur les mastocytes pourrait contribuer à maintenir ou renforcer l'intégrité de la BHE.

Les kinases Fyn et PDGFR, ainsi que les voies d'activation de FAK, sont impliqués dans la phosphorylation de la protéine Tau, dans la formation de la plaque A β ainsi que dans l'altération cognitive due à l'accumulation de peptide A β , respectivement.

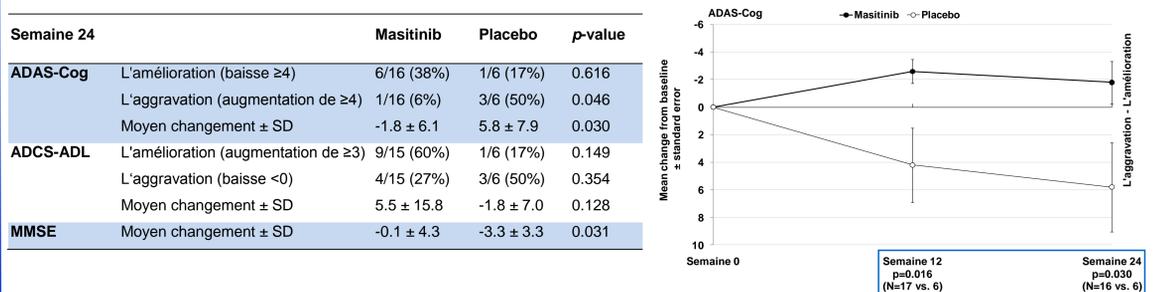
L'inhibition par le masitinib, des kinases Fyn, de PDGFR, et de la voie de signalisation FAK, pourrait contribuer à l'amélioration de la condition des patients atteints de la maladie d'Alzheimer.

Pour plus d'information au sujet du masitinib dans la maladie d'Alzheimer (phase II) se référer à: Piette F, Belmin J, et al. Alzheimer's Research & Therapy 2011 3:16. Accessible gratuitement en ligne à <http://alzres.com/content/3/2/16>

Résultats de l'étude de phase II

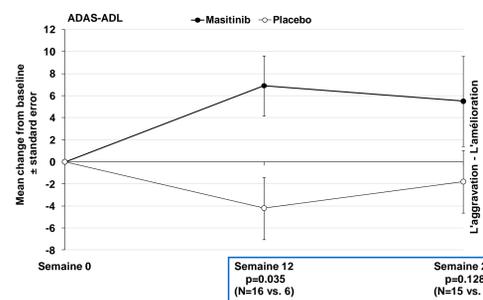
- Une étude de phase II, contrôlée contre placebo, a établi que le masitinib par voie orale apporte des bénéfices thérapeutiques potentiels chez les patients atteints de maladie d'Alzheimer d'une forme légère à modérée.
- Masitinib a été administré par voie orale comme thérapie complémentaire au traitement de référence pendant 24 semaines, à des patients souffrant de maladie d'Alzheimer légère à modérée. Un total de 35 patients a été inclus; 26 patients ont reçu masitinib (3 à 6 mg/kg/jour) et 8 patients ont reçu un placebo.
- La diminution statistiquement significative et soutenue du score de l'ADAS-Cog indique une amélioration significative de la fonction cognitive et de la capacité fonctionnelle dans le groupe traité par masitinib, comparé au placebo.

Changement dans ADAS-Cog

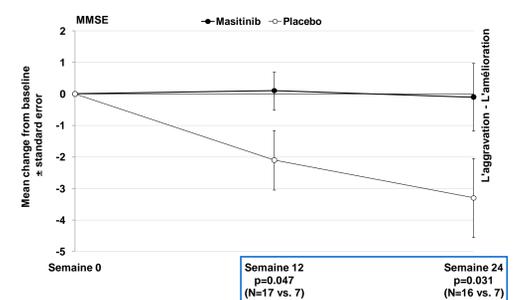


Il y a également une amélioration des scores moyens du MMSE, et de l'ADCS relativement aux valeurs mesurées à Baseline.

Changement dans ADCS-ADL



Changement dans MMSE



Le profil de tolérance de masitinib paraît acceptable dans cette étude, malgré le nombre élevé d'interruptions de traitement.

Les règles de tolérance actuellement appliquées n'étaient pas encore établies dans cette étude, les investigateurs étaient donc incités à interrompre le traitement afin de minimiser les risques. Si les règles de tolérance des études de phase III avaient été appliquées, le taux d'interruptions précoces ne serait plus que de 19% (5/26).

Les interruptions de traitement sont donc plus fréquentes que ne le voudraient les événements indésirables.

Caractéristiques de l'étude de phase III

AB Science décide de lancer une étude de phase III, menée par Le Centre Mémoire de Ressources et de Recherche (CMRR) de l'Hôpital Pitié-Salpêtrière, Paris. Cette étude est déjà approuvée par l'Agence Européenne des Médicaments (EMA).

Design: Phase III prospective, multicentrique, randomisée, en double-aveugle, contrôlée versus placebo en deux groupes parallèles.

Patients: 300 patients souffrant d'une forme légère à modérée de maladie d'Alzheimer, selon un ratio 2 : 1 (masitinib 6 mg/kg/jour : placebo).

Objectifs: Comparer l'efficacité et la tolérance de:

- Masitinib + inhibiteur de cholinestérase et/ou de mémantine.
- Placebo + inhibiteur de cholinestérase et/ou de mémantine.

Critères principaux:

- Proportion de patients présentant:
 - Un effet sur la cognition et la mémoire évalué par l'ADAS-Cog à la semaine 24.
 - Un effet sur l'autonomie et les activités de la vie quotidienne évalué par l'ADCS-ADL à la semaine 24.