



Paris, 04 décembre 2020, 8h30

AB Science annonce que l'étude confirmatoire de phase 3 AB12005 avec le masitinib dans le cancer du pancréas en première ligne avec douleur est positive et a atteint son objectif de démontrer une augmentation statistiquement significative de la survie

AB Science SA (Euronext - FR0010557264 - AB) annonce aujourd'hui que son étude de phase 3 (AB12005 - NCT03766295) a atteint son objectif principal de démontrer une augmentation de la survie dans le cancer du pancréas avec douleur.

L'étude AB12005 a évalué le masitinib à la dose de 6,0 mg/kg/jour en association avec la gemcitabine dans le traitement en première ligne chez les patients atteints d'un cancer du pancréas avec douleur, non opérable localement avancé ou métastatique. L'objectif principal de l'étude était considéré comme atteint en cas d'augmentation statistiquement significative de la survie (niveau d'importance statistique de 2,5%), soit dans la population globale présentant une douleur, soit dans la population présentant une douleur et une tumeur localement avancée non opérable.

Dans la population de patients avec douleur ayant une tumeur localement avancée non opérable, le masitinib a montré une amélioration significative de la survie globale par rapport au contrôle. La différence de médiane de survie entre les deux groupes est de 1,8 mois ($p=0,007$) en faveur du masitinib (13,0 mois pour le masitinib versus 11,2 mois pour le contrôle), avec un Hazard Ratio (HR) de décès de 0,46, ce qui représente une réduction du risque de décès de 54% pour les patients traités avec le masitinib par rapport au contrôle. Le résultat sur le critère principal est cohérent avec l'analyse secondaire sur la survie sans progression (SSP), qui mesure le temps jusqu'à la progression de la tumeur ou le décès depuis le début du traitement. La différence entre les groupes sur la médiane de la survie sans progression est de 1,8 mois ($p=0,039$) en faveur du masitinib (7,4 mois pour le masitinib versus 5,6 mois pour le contrôle), avec un Hazard Ratio de 0,47 représentant une réduction du risque de progression ou de décès de 53%.

Le masitinib a également réduit la douleur par rapport au contrôle chez les patients ayant une tumeur localement avancée non opérable, avec une différence entre les deux groupes statistiquement significative ou proche d'être statistiquement significative. Dans le cancer du pancréas, il est prouvé que la douleur est un facteur prédictif de mauvais pronostic [1]. L'étude AB12005 a démontré que les mastocytes sont associés à la douleur et que le blocage des mastocytes, que cible le masitinib, est capable d'inverser le mauvais pronostic des patients avec douleur atteints de tumeurs non opérables localement avancées.

Dans la population globale comprenant les patients atteints d'un cancer du pancréas avec douleur à la fois localement avancée et métastatique, aucun bénéfice de survie n'a été détecté, ce qui suggère que le traitement avec le masitinib doit être initié à un stade précoce de la maladie, et avant l'apparition de métastases.

D'après les données de la première étude de phase 3 AB07012 [2] et les publications scientifiques [3], environ 50% des patients atteints d'un cancer du pancréas présentent une douleur (EVA > 20) et 25% à 50% des patients atteints d'un cancer du pancréas sont des patients atteints de tumeurs localement avancées et non opérables.

La tolérance du masitinib à la dose de 6,0 mg/kg/jour en association avec la gemcitabine s'est comparée favorablement à celle de la gemcitabine en monothérapie, avec moins d'événements indésirables et d'événements indésirables graves rapportés dans le bras masitinib par rapport au bras contrôle :

- 96,3% des patients ont eu au moins un événement indésirable dans le bras masitinib versus 99,3% dans le bras contrôle

- 18,7% des patients ont eu un événement indésirable mortel dans le bras masitinib versus 19,1% dans le bras contrôle
- 19,1% des patients ont eu au moins un événement indésirable grave (non mortel) dans le bras masitinib versus 21,3% dans le bras contrôle
- 74,8% des patients ont eu au moins un événement indésirable de grade 3 ou 4 dans le bras masitinib versus 83,1% dans le bras témoin

L'étude AB12005 est une étude confirmatoire de phase 3. La première étude de phase 3 (AB07012) était une étude génératrice d'hypothèses et a identifié que les patients présentant une douleur avaient une médiane de survie augmentée de 2,6 mois ($p=0,012$) avec le masitinib par rapport au contrôle. L'étude AB12005 a démontré qu'il existe bien un bénéfice généré par le masitinib pour les patients atteints d'un cancer du pancréas avec douleur, mais à condition que le traitement soit initié avant l'apparition de métastases.

Le Dr Joël Ezenfis, MD, chercheur principal coordinateur de l'étude, a déclaré : « *Nous sommes très heureux que cette étude soit un succès. L'augmentation de 1,8 mois de la survie globale médiane des patients traités avec le masitinib est cliniquement pertinente car les options de traitement sont très limitées dans le cancer du pancréas et le taux de survie est resté obstinément faible malgré des décennies de recherche clinique* ».

Julien Taieb, MD, PhD, Chef du service de gastro-entérologie et d'oncologie gastro-intestinale de l'hôpital européen Georges Pompidou a déclaré : « *Le masitinib n'est pas un agent cytotoxique mais un médicament ciblé bloquant deux cellules du système immunitaire inné, les mastocytes et les macrophages. L'étude AB12005 a démontré pour la première fois que cette approche ciblée est bénéfique dans une population ciblée du cancer du pancréas, constituée de patients avec douleur atteints de tumeurs localement avancées non opérables* ».

Le Pr Olivier Hermine, président du comité scientifique d'AB Science et membre de l'Académie des Sciences a déclaré : « *Cette étude est particulièrement importante car elle confirme la pertinence de cibler les mastocytes et les macrophages en oncologie. Nous avons précédemment observé dans mon laboratoire le bénéfice du masitinib ciblant les mastocytes et les macrophages dans le cancer grâce à des tests in vitro et sur des animaux. Cette étude démontre le bénéfice du masitinib chez l'homme dans le cancer le plus difficile à traiter. Nous pouvons maintenant affirmer que le masitinib est un médicament anti-métastatique qui pourrait être utile chez les patients à haut risque de développer des métastases. De plus, il valide le rôle des mastocytes dans la douleur et le profil de risque acceptable du masitinib même en association avec une chimiothérapie* ».

Alain Moussy, co-fondateur et président d'AB Science a déclaré : « *C'est un succès majeur pour le masitinib en oncologie. La prochaine étape va être de discuter avec les autorités de santé d'un éventuel dépôt de demande d'autorisation de mise sur le marché du masitinib dans le traitement en première ligne du cancer du pancréas avec douleur localement avancé non opérable* ».

Les résultats détaillés seront présentés lors d'un prochain congrès scientifique.

Design de l'étude AB12005

L'étude AB12005 est une étude confirmatoire internationale, randomisée, contrôlée par placebo, de phase 3 chez des patients atteints d'un cancer du pancréas localement avancé ou métastatique non opérable, en première ligne de traitement et ayant une douleur à l'inclusion ou prenant des opioïdes.

Le critère principal de l'étude est la survie globale (OS). L'évaluation de l'efficacité est planifiée dans la population globale de l'étude et chez les patients atteints de tumeurs localement avancées non opérables, avec une répartition du risque alpha de 5%, qui correspond au seuil de facteur chance en dessous duquel le test statistique est considéré significatif pour les autorités réglementaires, de 2,5% pour la population globale

et de 2,5% pour le sous-groupe de patients atteints de tumeurs localement avancées. La distinction entre la forme de la maladie non opérable localement avancée ou métastatique était un facteur de stratification, garantissant ainsi que les bras de traitement étaient sans biais pour ce facteur pronostique connu. Les critères d'évaluation secondaires incluaient la survie sans progression selon les critères centraux RECIST et la modification de la douleur par rapport à l'inclusion.

L'étude a recruté 383 patients (randomisation 2:1 entre le masitinib et le placebo) présentant i) un adénocarcinome du pancréas confirmé histologiquement ou cytologiquement, de stade localement avancé ou métastatique non opérable, ii) une douleur liée à la maladie (échelle visuelle analogue > 20 mm ou analgésiques opioïdes à une dose ≥ 1 mg / kg / jour), et iii) n'ayant pas reçu de chimiothérapie pour la maladie avancée métastatique. 92 patients avaient une forme de la maladie localement avancée non opérable, avec douleur.

Une analyse d'efficacité a été réalisée dans la population en intention de traiter modifiée (mITT), qui comprenait tous les patients randomisés ayant pris au moins une dose de traitement (masitinib/ placebo) et présentant une douleur (échelle visuelle analogue > 20 mm ou analgésiques opioïdes à une dose ≥ 1 mg/kg /jour à l'inclusion). Il y avait une différence de 4 patients entre la population ITT et la population mITT, 1 patient n'ayant reçu aucun traitement et 3 patients ne présentant pas de douleur.

Rationnel scientifique du développement du masitinib chez les patients atteints d'un cancer du pancréas avec douleur

Une première étude de phase 2/3 (AB07012) a permis d'identifier un sous-groupe basé sur l'intensité de la douleur à l'inclusion, et dans lequel la survie était statistiquement augmentée (+2,6 mois, $p=0,012$, Hazard Ratio = 0,62). L'intensité de la douleur a été évaluée à l'aide d'une échelle visuelle analogique (EVA) à l'inclusion. Cette échelle linéaire fournit une représentation visuelle de la douleur telle que perçue par le patient. L'intensité de la douleur est représentée par une ligne continue de 100 mm de long, exempte de tout repère interne. L'un des extrémités indique une absence de douleur (valeur 0) et l'autre extrémité une douleur très intense (valeur 100). Le seuil EVA pour le sous-groupe « douleur » était fixé à EVA ≥ 20 mm, ce qui est conforme aux publications scientifiques [3-6].

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. Il semble que l'inhibition hautement sélective du masitinib de l'activation des mastocytes apporte un bénéfice thérapeutique en agissant sur le remodelage du microenvironnement tumoral lié aux mastocytes.

A propos du cancer du pancréas

On estime la prévalence du cancer du pancréas à 21 pour 100 000 [7]. Au moment du diagnostic, la plupart des patients atteints d'un adénocarcinome pancréatique présentent une maladie localement avancée ou métastatique et seulement 10-20% des cas sont des candidats à une chirurgie curative. Chez les patients atteints d'adénocarcinome 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% [8,9]. Par conséquent, la population atteinte d'un cancer du pancréas non opérable en première ligne est estimée à 100 000 en Europe et 60 000 aux Etats-Unis.

D'après les données de la première étude de phase 3 AB07012 [2] et les publications scientifiques [3], environ 50% des patients atteints d'un cancer du pancréas présentent une douleur (EVA > 20) et 25% à 50% des patients atteints d'un cancer du pancréas sont des patients atteints de tumeurs localement avancées et non opérables.

Références

- [1] Okusaka T, et al. Abdominal pain in patients with resectable pancreatic cancer with reference to clinicopathologic findings. *Pancreas*. 2001;22(3):279-284.
- [2] Deplanque 2015, *Ann Oncol*. doi: 10.1093/annonc/mdv133. <http://annonc.oxfordjournals.org/content/26/6/1194>
- [3] Balaban EP, et al. Locally Advanced Unresectable Pancreatic Cancer: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Summary. *J Oncol Pract*. 2017 Apr;13(4):265-269. doi: 10.1200/JOP.2016.017376.
- [3] Khazaie K, Blatner NR, Khan MW, et al. The significant role of mast cells in cancer. *Cancer Metastasis Rev*. Mar 2011;30(1):45-60.
- [4] Theoharides TC. Mast cells and pancreatic cancer. *N Engl J Med*. Apr 24 2008;358(17):1860-1861.
- [5] Maltby S, Khazaie K, McNagny KM. Mast cells in tumor growth: angiogenesis, tissue remodelling and immune-modulation. *Biochim Biophys Acta*. Aug 2009;1796(1):19-26.
- [6] Christy AL, Brown MA. The multitasking mast cell: positive and negative roles in the progression of autoimmunity. *J Immunol*. Sep 1 2007;179(5):2673-2679
- [7] National Cancer Institute, Pancreatic Cancer statistics, 2015
- [8] Heinemann V, et al. *BMC Cancer*. 2008;8:82.
- [9] Von Hoff DD, et al. *N Engl J Med*. Oct 31 2013;369(18):1691-1703.

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 les cellules microgliales 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.

AB Science a développé en propre un portefeuille de molécule et la molécule phare d'AB Science, le masitinib, a déjà fait l'objet d'un enregistrement en médecine vétérinaire et est développée chez l'homme en oncologie, dans les maladies neurodégénératives et dans les maladies inflammatoires. 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

Déclarations prospectives – AB Science

Ce communiqué contient des déclarations prospectives. Ces déclarations ne constituent pas des faits historiques. Ces déclarations comprennent des projections et des estimations ainsi que les hypothèses sur lesquelles celles-ci reposent, des déclarations portant sur des projets, des objectifs, des intentions et des attentes concernant des résultats financiers, des événements, des opérations, des services futurs, le développement de produits et leur potentiel ou les performances futures.

Ces déclarations prospectives peuvent souvent être identifiées par les mots « s'attendre à », « anticiper », « croire », « avoir l'intention de », « estimer » ou « planifier », ainsi que par d'autres termes similaires. Bien qu'AB Science estime que ces déclarations prospectives sont raisonnables, les investisseurs sont alertés sur le fait que ces déclarations prospectives sont soumises à de nombreux risques et incertitudes, difficilement prévisibles et généralement en dehors du contrôle d'AB Science qui peuvent impliquer que les résultats et événements effectifs réalisés diffèrent significativement de ceux qui sont exprimés, induits ou prévus dans les informations et déclarations prospectives. Ces risques et incertitudes comprennent notamment les incertitudes inhérentes aux développements des produits de la Société, qui pourraient ne pas aboutir, ou à la délivrance par les autorités compétentes des autorisations de mise sur le marché ou plus généralement tous facteurs qui peuvent affecter la capacité de commercialisation des produits

développés par AB Science ainsi que ceux qui sont développés ou identifiés dans les documents publics déposés par AB Science auprès de l'AMF, y compris ceux énumérés dans le chapitre 4 « Facteurs de risques » du document de référence d'AB Science enregistré auprès de l'AMF le 22 novembre 2016, sous le numéro R. 16-078. AB Science ne prend aucun engagement de mettre à jour les informations et déclarations prospectives sous réserve de la réglementation applicable notamment les articles 223-1 et suivants du règlement général de l'AMF.

Pour tout renseignement complémentaire, merci de contacter :

AB Science

Communication financière

investors@ab-science.com

Relations Médias France

NewCap

Arthur Rouillé

arouillé@newcap.fr

+33 (0)1 44 71 00 15

Relations Médias Etats-Unis

RooneyPartners

Jeffrey Freedman

jfreedman@rooneyco.com

+1 646 532 0191