



Paris, 11 avril 2016, 8h

Le masitinib dans le traitement de la Sclérose Latérale Amyotrophique (SLA)

Compte-rendu de la conférence Web

AB Science SA (NYSE Euronext – FR0010557264 – AB), société pharmaceutique spécialisée dans la recherche, le développement et la commercialisation d'inhibiteurs de protéines kinases (IPK), fournit un résumé des points clés de la conférence web tenue le 08 avril 2016 sur le masitinib dans le traitement de la sclérose latérale amyotrophique avec les leaders d'opinion de cette maladie.

La sclérose latérale amyotrophique (SLA), aussi connue sous le nom de maladie de Lou Gehrig ou maladie de Charcot, est une maladie neurologique mortelle qui entraîne une faiblesse musculaire, une invalidité et finalement la mort. Seuls environ 10% des patients survivent au-delà de 10 ans, avec 80% des patients qui meurent dans les 5 ans. Il existe un fort besoin médical non satisfait dans le traitement de la SLA, avec une population estimée à 50 000 patients aux Etats-Unis et en Union Européenne.

Le seul médicament enregistré dans cette indication est le Riluzole, qui a été enregistré en 1996. Aucun agent thérapeutique efficace n'a été mis sur le marché au cours des 20 dernières années. Toutes les études dans cette indication ont échoué.

Design de l'étude AB10015

L'étude a été initiée comme une phase 2, transformée à un stade précoce en phase 3. L'étude est restée aveugle. Une augmentation du nombre de patients dans l'étude a été réalisée mais les critères d'évaluation ainsi que les hypothèses sur les effets du traitement sont restées identiques. L'étude a suivi un design classique et les critères d'évaluations qui sont ceux recommandés ont été utilisés.

L'étude AB10015 est une étude en aveugle, contrôlée par placebo, avec 3 bras de traitement (randomisation 1:1:1), testant 2 doses de masitinib (3 et 4,5 mg/kg/jour) en association avec le riluzole, contre le placebo en association avec le riluzole. La durée de traitement est de 48 semaines. L'analyse d'efficacité est basée sur des critères d'évaluation validés par les autorités réglementaires.

- Critère d'évaluation principal : ALSFRS-R (Functional Rating Scale de la Sclérose Latérale Amyotrophique)
- Critères d'évaluation secondaires : FVC (Forced Vital Capacity) , CAFS (Combined Assessment of Function and Survival)
- Autres critères d'évaluation: ALS-AQ40 (qualité de vie), survie

L'analyse intérimaire était basée sur 192 patients dans 3 bras, soit 64 patients par bras. L'objectif de l'analyse intérimaire était de conclure sur l'efficacité avant la fin de l'étude et de discuter avec les autorités réglementaires sur un dépôt de dossier d'enregistrement anticipé, sur la base des résultats de l'analyse intérimaire ou d'ajuster la taille de l'échantillon si la puissance de l'étude était trop faible. Le protocole ne précise pas d'arrêter l'étude dans le cas où l'analyse intérimaire est positive.

L'hypothèse principale était de détecter une différence dans la variation moyenne du score ALSFRS-R entre le groupe placebo et le groupe masitinib après 48 semaines avec un niveau de puissance statistique de 0,0311, en utilisant la méthode Pocock pour la répartition du risque alpha. Les analyses d'efficacité ont été menées de façon séquentielle. Une méthode de séquence fixe a été utilisée pour contrôler le risque alpha au niveau 0,0311 de l'analyse principale pour chaque dose. Les analyses secondaires (FVC, CEFA, ALS-AQ40, survie globale) étaient réalisées uniquement si l'analyse principale était positive, donc à un niveau de

puissance statistique de 0,05. L'ensemble de données a été analysé dans la population en intention de traiter (ITT), en utilisant la méthode LOCF (last observation carried forward).

Statut de l'étude AB10015

Les patients ont été recrutés dans des sites situés en Europe, en Argentine et au Canada (pas aux Etats-Unis).

Le recrutement s'est terminé en décembre 2015 avec 392 patients. A la date des analyses intérimaires et finales, 2/3 du recrutement a été réalisé en Europe et 1/3 en dehors de l'Europe.

Prochaines étapes

AB Science va entamer des discussions avec l'EMA et la FDA sur la possibilité de déposer un dossier d'enregistrement pour une autorisation de mise sur le marché.

Résultats de l'analyse intérimaire

L'étude n'est pas arrêtée à ce stade pour les raisons suivantes :

- Obtenir des données de survie plus matures
- Obtenir des données de tolérance de long terme
- Protéger le scénario d'une autorisation conditionnelle avec la condition que l'analyse sur les 392 patients après 48 semaines de traitement soit confirmatoire.

Le recrutement est terminé, il n'y a donc pas d'impact sur le recrutement. Les données de suivi seront disponibles au premier trimestre 2017.

Afin de protéger la phase de suivi de l'étude, aucune donnée comme la valeur exacte de la valeur p, l'effet du traitement ou l'effet dose ne peut être divulguée à ce stade, dans la mesure où cela est considéré par les autorités comme introduisant un biais potentiel.

Toutes les précautions ont été prises afin de s'assurer que la phase de suivi de l'étude est non biaisée. Une procédure a été documentée, indiquant qui a effectué l'analyse et qui a eu connaissance des résultats de l'analyse intérimaire. En outre, il n'est pas possible pour les investigateurs ou les patients de prédire si le traitement reçu est masitinib + riluzole ou placebo + riluzole, sur la base des événements indésirables du masitinib ou du riluzole. En effet, les événements indésirables les plus fréquents observés avec le masitinib sont des troubles gastro-intestinaux (diarrhée, nausées, vomissements) et troubles cutanés et sous-cutanés (rougeurs, prurit, érythème) et plus rarement des neutropénies. Le riluzole génère les mêmes troubles (diarrhée, nausées, vomissements et rougeurs, prurit, érythème) et rarement des neutropénies.

L'analyse intérimaire de l'étude de phase 2/3 est positive sur la base du score ALSFRS-R qui est le critère d'évaluation principal pré-défini. Le score ALSFRS-R est un critère d'évaluation validé¹ de la progression du handicap chez les patients atteints de SLA, qui prend en compte à la fois la qualité de vie et la survie. L'analyse principale dans la population ITT est positive avec une valeur p inférieure à 1%. Une valeur p inférieure à 1% peut être considérée comme une preuve d'efficacité significative pour un enregistrement dans le cadre d'une seule étude pivot. L'hypothèse de l'étude était de détecter une différence d'environ 3 points du score ALSFRS-R à la semaine 48 entre les deux bras de traitement avec un niveau d'importance statistique de 0,0311. Dans les études menées dans la SLA, le placebo se détériore généralement de 1 point par mois, donc 12 points en 12 mois. L'objectif était donc de détecter une différence de 25% dans la détérioration, différence considérée comme cliniquement pertinente. Compte tenu du fait que la valeur p est inférieure à 1%, cela signifie que l'effet du traitement est cliniquement significatif.

L'analyse primaire a été confortée par toutes les analyses de sensibilité. La première méthode d'analyse de sensibilité était basée sur les raisons d'interruption de traitement et est positive. Différentes méthodes

1

d'imputation de données manquantes basées sur les raisons d'interruption de traitement ont été utilisées, conformément à la "Guideline. EMA/CPMP/EWP/1776/99 Rev. 1". La deuxième méthode d'analyse de sensibilité était basée sur le modèle d'imputation multiple et est positive. Le modèle d'imputation multiple est une technique statistique basée sur le modèle de régression permettant d'analyser des ensembles de données qui sont incomplets, en raison d'entrées manquantes, telles que l'interruption de traitement. Les valeurs à la semaine 48 pour les patients qui ont interrompu le traitement sont calculées à partir des valeurs des patients qui ont atteint la semaine 48. La simulation est répétée 500 fois.

L'analyse intérimaire de l'étude de phase 2/3 est positive sur la base du score forced vital capacity (FVC). Le score FVC est la capacité vitale mesurée lorsque le patient expire avec une vitesse et un effort maximal. Un avantage significatif a été confirmé par des analyses de sensibilité avec différentes méthodes de censure des données, basée sur la raison de l'interruption de traitement.

L'analyse intérimaire de l'étude de phase 2/3 est positive sur la base du score CAFS². Le score CAFS classe tous les patients parmi tous les autres patients sur la base de la durée de survie et sur la variation du score ALSFRS-R. Le score CAFS est reconnu comme étant un critère d'évaluation valide par la FDA.

L'analyse intérimaire de l'étude de phase 2/3 est positive sur la base du questionnaire ALS-AQ40, qui permet d'estimer la qualité de vie.

Il n'y a pas eu de biais à l'analyse intérimaire.

- Il n'y a pas eu de biais sur les caractéristiques des patients au moment de leur entrée dans l'étude
- Il n'y a pas eu d'effet placebo inattendu
- Il n'y a pas eu de biais dû à un effet centre ou un effet pays

Le profil de tolérance du masitinib en association avec le riluzole semble acceptable.

- Le Comité Indépendant de Revue des Données (DSMB) a revu les données de tolérance fréquemment durant l'étude et a toujours recommandé la poursuite de l'étude sur cette base
- La fréquence des effets indésirables est comparable entre les deux bras de traitement (pour la première dose testée)
- La fréquence des effets indésirables sérieux est comparable entre les deux bras de traitement (pour la première dose testée)
- La fréquence des effets indésirables conduisant à une interruption du traitement est comparable entre les deux bras de traitement (pour la première dose testée)
- Un cas isolé de toxicité hépatique auto-immune a été signalé. Le masitinib peut générer une augmentation de l'ALT et le riluzole semble avoir potentiellement des effets hépatotoxiques avec des effets cytolytiques et cholestatiques et peut provoquer un dysfonctionnement du foie.
- La SLA est une maladie mortelle

De plus, le profil de risque du masitinib est bien connu. La base de données sur la tolérance du produit inclut plus de 4000 patients recrutés dans plusieurs études cliniques, avec notamment 2500 patients traités avec le masitinib.

Rationnel de l'étude

- Les cellules gliales sont une cible thérapeutique clé dans la SLA. En effet, il y a une prolifération de la microglie et de la microglie anormale chez les patients atteints de SLA, et le dysfonctionnement des cellules gliales contribue à la destruction progressive des motoneurones.

² A new endpoint for ALS clinical trials., Berry JD1, Miller R, Moore DH, Cudkowicz ME, van den Berg LH, Kerr DA, Dong Y, Ingersoll EW, Archibald RRY & al 2013

- Le masitinib cible la microglie via le récepteur CSF-1R. L'IC50 du masitinib sur le récepteur M-CSFR1 est de 90nM et une dose de masitinib de 3mg/kg/jour ou de 4,5 mg/kg/jour entraîne une concentration supérieure à l'IC50.
- Des données *in vivo* et *in vitro* montrent que le masitinib réduit la prolifération des cellules gliales, la migration des astrocytes et réduit potentiellement la microgliose (accumulation de cellules gliales) dans des modèles de rat avec mutation SOD1^{G93A}. Chez les modèles de rat avec mutation SOD1^{G93A}, le masitinib réduit la destruction des motoneurons et les protège de l'atrophie.
- Des résultats précliniques positifs ont été observés pour le masitinib aux doses thérapeutiques utilisées chez l'homme. Le masitinib a retardé l'apparition de symptômes et a amélioré la force de préhension dans des modèles de rat avec mutation SOD1^{G93A}. Dans deux études randomisées et en aveugle, le masitinib a amélioré la survie dans des modèles de rat avec mutation SOD1^{G93A}, qu'il soit donné immédiatement à l'apparition des troubles de la mobilité ou 7 jours après l'apparition des troubles.

L'étude de phase 2/3 du masitinib suggère que la microglie est une cible pertinente dans la SLA.

Propriété intellectuelle

La propriété intellectuelle sur l'utilisation du masitinib dans le traitement de la SLA est protégée jusqu'à 2028, et potentiellement jusqu'à 2036 suite au dépôt récent d'un brevet de phase 3.

Le masitinib a obtenu la désignation de médicament orphelin auprès de la FDA dans le traitement de la SLA (la demande auprès de l'EMA est prévue). Ce statut confère une période de 7 ans d'exclusivité commerciale aux Etats-Unis et de 10 ans en Europe

Population ciblée avec le masitinib dans la SLA

L'incidence de la SLA est élevée, mais la prévalence est faible en raison de la mortalité élevée. Il y a environ 50 000 personnes atteintes de SLA dans l'Union européenne et aux États-Unis, avec plus de 16.000 nouveaux cas diagnostiqués chaque année en Europe et aux États-Unis.

Stratégie commerciale en case de mise sur le marché

En cas d'enregistrement, AB Science adoptera une stratégie autonome pour la commercialisation aux Etats-Unis et en Europe.

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^{er} ligne et en 2nd 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

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*