



**Clarifications concernant le compte rendu de la Commission française
d'évaluation initiale des produits de santé, lors de son évaluation de la demande
d'ATU de cohorte du masitinib dans le GIST**

AB Science SA (NYSE Euronext – FR0010557264 – AB), société pharmaceutique spécialisée dans la recherche, le développement et la commercialisation d'inhibiteurs de protéines kinases (IPK), souhaite apporter des précisions au compte rendu de la Commission française d'évaluation initiale des produits de santé, lors de son évaluation de la demande d'ATU de cohorte du masitinib dans le GIST en échec de deux lignes de traitement.

1. Bénéfice en survie

Le compte rendu mentionne qu'aucune différence n'a été observée entre le masitinib et le sunitinib en terme de survie.

« Aucune différence [...] sur les objectifs secondaires de survie avec un suivi médian de 14 mois pour masitinib et 15 mois pour sunitinib, donc pas de différence ».

Cette donnée n'est pas exacte puisque sur l'analyse de survie réalisée après un suivi médian de 26 mois, la médiane de survie était de 29.8 mois avec masitinib, versus 17.4 mois avec sunitinib, sur un écart en survie supérieur à douze mois (HR = 0.40 (95% CI = [0.16; 0.96]; *p*-value = 0.033).

2. Profil de toxicité cutanée différent de celui du sunitinib

Le compte rendu mentionne que le masitinib génère des atteintes cutanées sévères de type syndrome de Lyell, que l'on ne retrouve pas avec les autres produits.

« en terme de sécurité, il y avait avec masitinib au cours de nombreux essais cliniques des atteintes cutanées sévères de type syndrome de Lyell et que l'on ne retrouve pas avec les autres produits [...] ».

Cette donnée n'est pas exacte puisque :

- Aucun syndrome de Lyell n'est survenu avec masitinib.
- Des atteintes cutanées graves ont été reportées avec le masitinib, mais aucune dans l'étude clinique supportant la demande d'ATU de cohorte.
- Des atteintes cutanées graves ont été reportées avec le sunitinib, comme l'indique la notice du sunitinib *« des douleurs ou irritations de la bouche ont été rapportées chez environ 14 % des patients. Quelques rares cas de pyoderma gangrenosum, généralement réversibles après l'interruption du traitement, ont été rapportés. De rares cas de réactions cutanées sévères ont été signalés, notamment des cas d'érythème polymorphe (EP) et des cas suggérant un syndrome de Stevens-Johnson (SSJ) et une nécrolyse épidermique toxique (NET) ».*

3. Etude de carcinogénéicité

Le compte rendu mentionne qu'aucune étude de cancérogénèse n'avait été conduite avec le masitinib.

« Un évaluateur souhaite préciser qu'aucune étude de cancérogénèse n'a été menée chez l'animal. »

Cette donnée n'est pas exacte puisque deux études de cancérogénèse ont bien été conduites, l'une chez la souris et l'autre chez le rat.

4. Conclusion des études de carcinogénicité

Le compte rendu mentionne que le masitinib est cancérigène.

« Les animaux peuvent développer des tumeurs spontanées : il apparaît que le produit est cancérigène dans les deux souches de rongeurs étudiées »

Cette donnée est imprécise, et ne peut être interprétée sans un complément d'information :

- Les résultats des études de cancérogénèse sont connus de longue date des autorités de santé.
Les études de cancérogénèse dans deux espèces de rongeurs sont obligatoires uniquement pour autoriser l'enregistrement d'un médicament administré à long terme, le plus souvent pour des pathologies en dehors de l'oncologie. Ces deux études menées par AB Science ont été terminées il y a plus de cinq ans et les résultats ont été transmis à toutes les agences du médicament des pays qui ont autorisé l'initiation des études cliniques de grande échelle en dehors de l'oncologie, y compris l'ANSM.
- Les études de cancérogénèse chez les rongeurs peuvent générer des résultats non transposables à l'homme.
Dans près de 50% des études de carcinogénicité de nouvelles molécules chez le rongeur, une augmentation de l'incidence des tumeurs est observée (voir bibliographie* ci-dessous). Ces tumeurs sont généralement considérées comme étant propres aux rongeurs et non représentative d'un risque chez l'homme. Ce point est bien établi et accepté des autorités de santé, et beaucoup de médicaments utilisés quotidiennement chez l'homme ont généré une hausse des tumeurs dans ces études de cancérogénèse chez les rongeurs.
- L'Agence Européenne du Médicament considère que les données des études de carcinogénicité ne représentent pas un risque de carcinogénicité dans l'indication visée.
Le masitinib en soi n'est pas génotoxique.
Les deux études ont été réalisées chez deux espèces de rongeurs dont les fonctions métaboliques se comportent de manière très différentes de celles de l'homme avec une production de métabolites potentiellement génotoxiques jusqu'à trente fois supérieure à celle de l'homme.
Les études de cancérogénèse ont montré un risque uniquement pour les groupes d'animaux recevant le masitinib à la plus forte dose testée qui correspond à des concentrations supérieures à celles observées chez l'homme.
- Il n'y a pas de signe de risque de cancer sur la base des données cliniques.
Aucun signal de cancer secondaire lié au masitinib n'est observé chez plus de 1600 patients exposés au masitinib à ce jour

François Bellamy, ancien directeur de Drug Discovery des Laboratoires Fournier et responsable du développement préclinique chez AB Science, qui possède une expérience de plus de 30 ans dans le développement non-clinique de nouvelles molécules affirme : « *Le fait que des tumeurs puissent survenir à des doses élevées dans les études de toxicité chez l'animal ne signifie pas que le même phénomène se produira chez l'homme, qui plus est à des doses inférieures* ».

En conclusion, les données de cancérogénèse du masitinib ne sont pas en soi de nature à empêcher un enregistrement dans les indications en oncologie ainsi que les indications en dehors de l'oncologie, d'autant plus, comme dans le cadre des indications qui sont visées, s'il s'agit de pathologies graves ou avec peu ou pas d'alternatives thérapeutiques et pour lesquelles le masitinib aura démontré un bénéfice clinique.

*** Bibliographie**

Davies TS and A Munro (1995) Marketed Human Pharmaceuticals Reported to be Tumorigenic in Rodents, International Journal of Toxicology Vol. 14 pp 90-107

Friedrich A, Olejniczak K. (2011) Evaluation of carcinogenicity studies of medicinal products for human use authorised via the European centralised procedure (1995-2009). Regulatory Toxicology and Pharmacology. Vol 60 pp 225-48.

Van Oosterhout, J.P.J., van der Laan, J.W., de Waal, E.J., Olejniczak, K., Hilgenfeld, M., Schmidt, V., Bass, R., (1997). The utility of two rodent species in carcinogenic risk assessment of pharmaceuticals in Europe. Regulatory Toxicology and Pharmacology Vol 25, pp 6–17.

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 de nouvelles thérapies ciblées pour les patients atteints de cancer ou d'autres pathologies importantes avec un besoin médical non satisfait, y compris des maladies inflammatoires et des maladies du système nerveux central.

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 cancer colorectal métastatique, le cancer de la prostate métastatique, le cancer du pancréas, la mastocytose, l'asthme sévère persistant, la polyarthrite rhumatoïde, 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