



Paris, 17 mai 2017, 19h15

**AB Science annonce que le CHMP a adopté un avis négatif pour l'enregistrement du masitinib dans le traitement de la mastocytose indolente systémique, principalement en raison d'écarts dans le respect des bonnes pratiques cliniques (BPC), observés durant l'inspection**

**AB Science a mis en place les actions afin de corriger ces écarts liés aux BPC**

**AB Science va demander un réexamen du dossier en demandant l'opinion d'un groupe consultatif scientifique (SAG) afin d'évaluer la balance bénéfico-risque du produit**

**AB Science SA** (NYSE Euronext – FR0010557264 – AB), société pharmaceutique spécialisée dans la recherche, le développement et la commercialisation d'inhibiteurs de protéines kinases (IPK), annonce que le Comité du Médicament à Usage Humain (CHMP, Committee for Human Medicinal Products) de l'Agence européenne des médicaments (EMA) a adopté une opinion négative pour l'enregistrement du masitinib dans le traitement de la mastocytose systémique sévère indolente réfractaire aux traitements symptomatiques administrés à l'optimal chez l'adulte.

Les principales raisons s'opposant à une recommandation d'autorisation de mise sur le marché par le CHMP sont les raisons suivantes:

- Le CHMP a questionné la fiabilité des résultats de l'étude, dans la mesure où une inspection de routine des bonnes pratiques cliniques (BPC) effectuée sur les centres cliniques de l'étude a révélé des écarts importants dans la façon dont l'étude avait été menée.
- En outre, des modifications importantes ont été apportées au protocole de l'étude alors que l'étude était en cours, ce qui a rendu difficile l'interprétation des résultats.
- Enfin, les données de tolérance du produit étaient limitées et des questions ont été soulevées concernant les effets secondaires du produit, notamment les neutropénies (faible taux de globules blancs) et les effets nocifs du produit sur la peau et le foie, plus importants dans la mesure où le produit était administré à long terme.

AB Science va demander un réexamen du dossier sur la base des motifs suivants :

#### Écarts BPC

Les écarts observés lors de l'inspection ont été corrigés par AB Science et ne modifient pas les conclusions de l'étude, tant en termes d'efficacité que de tolérance du produit.

Dans la procédure de réexamen, un audit indépendant de ces mesures correctives sera fourni.

#### Modifications du protocole de l'étude

Comme expliqué dans la publication des résultats de l'étude de phase 3 dans la revue The Lancet, des modifications au protocole ont été mises en œuvre entre 3 ans et demi et 2 ans avant la levée de l'aveugle des données, afin d'augmenter la balance bénéfico-risque de l'étude. Les principaux changements ont été les suivants :

- 1) L'étude a été limitée à la population de patients ayant le plus grand besoin médical, c'est-à-dire uniquement les patients atteints de mastocytose systémique indolente ayant des symptômes sévères lors de leur entrée dans l'étude, liés à la libération du médiateur des mastocytes;
- 2) Le seuil de réponse positive au traitement a été augmenté de 50% à 75%, renforçant ainsi la pertinence clinique de la réponse au traitement;
- 3) La méthodologie statistique de l'analyse du critère principal a été modifiée, passant d'une réponse par patient après 24 semaines de traitement à une réponse patient x handicaps entre les semaines 8 et 24.

Les deux premiers changements ont été examinés par le CHMP au cours d'une procédure de conseil scientifique et ont été jugés acceptables et souhaitables dans le principe.

Le troisième changement n'a pas été discuté dans le cadre d'une procédure de conseil scientifique, mais était conforme aux recommandations de la guidance de l'EMA sur les essais cliniques réalisés sur de petites populations de patients (CHMP / EWP / 83561/2005). Dans la procédure de réexamen, AB Science mettra en évidence que l'analyse initiale sur la réponse par patient à 75% en semaine 24 est restée positive sur la base de la taille de l'échantillon initial (25,8% avec le masitinib versus 13,1% avec le placebo, p-value = 0,0238), apportant la preuve que ce troisième changement n'a pas modifié le résultat de l'étude.

#### Réévaluation du bénéfice-risque et groupe consultatif scientifique (SAG)

La taille de la base de données de tolérance est acceptable pour une maladie orpheline. Dans la procédure de réexamen, AB Science fournira au CHMP des données actualisées de 2017 provenant des autres études, démontrant que le profil de tolérance à long terme du produit est acceptable.

Le profil de risque du masitinib doit être réévalué à la lumière de son bénéfice, après correction des écarts BPC.

La balance bénéfice-risque du produit a été évaluée positive par de nombreux experts de la communauté scientifique, sur la base des résultats de cette étude pivot.

Le professeur Michel Arock, actuel président de l'European Competence Network on Mastocytosis (ECNM), a déclaré: *"La balance bénéfice-risque du traitement avec le masitinib chez les patients atteints de mastocytose systémique indolente sévère est positive sur la base des résultats de l'étude pivot de phase 3. Le masitinib est absolument essentiel compte tenu du besoin médical urgent dans cette indication dans laquelle la population de patients ciblée souffre de symptômes sévères et récurrents, non contrôlés par les traitements symptomatiques administrés à l'optimal"*.

Une publication récente dans la revue *The Lancet* des résultats de l'étude de phase 3 du masitinib dans la mastocytose a conclu que le masitinib est un produit efficace et bien toléré pour le traitement de la mastocytose systémique sévère indolente ou la forme latente de la mastocytose systémique indolente.

Aucun groupe consultatif scientifique (SAG) n'a été convoqué lors de la première phase d'évaluation. Dans la procédure de réexamen, AB Science demandera un SAG afin d'apporter une opinion supplémentaire sur l'évaluation de la balance bénéfice-risque du produit ainsi que sur l'urgence d'un traitement pour les patients atteints de mastocytose systémique sévère indolente qui ne répondent pas aux traitements symptomatiques administrés à l'optimal.

#### Processus de fabrication

Il est à noter que le CHMP n'a soulevé aucune objection, majeure ou mineure, concernant le processus de fabrication du masitinib, ce qui signifie que toutes les objections précédemment soulevées par le CHMP lors des précédentes évaluations ont été corrigées par AB Science.

#### Prochaine étape

Le réexamen du dossier devrait conduire le CHMP à donner une seconde opinion au quatrième trimestre 2017.

### **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, 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 13 phases 3 chez l'homme, dans le cancer de la prostate métastatique, le cancer du pancréas métastatique, le cancer colorectal métastatique en rechute, le cancer de l'ovaire métastatique en rechute, le GIST, le mélanome métastatique exprimant la mutation c-Kit JM, le lymphome périphérique à cellule T en rechute, l'asthme sévère, la sclérose latérale amyotrophique, la maladie d'Alzheimer et la sclérose en plaques progressive. 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](http://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 et relations presse

[investors@ab-science.com](mailto:investors@ab-science.com)