



Paris, 12 mai 2017, 3h

AB Science annonce que l'ANSM a demandé la suspension temporaire des études conduites en France suite à des écarts dans le respect des bonnes pratiques cliniques (BPC)

AB Science a corrigé ces écarts et un plan d'audit attestant la conformité aux BPC se déroulera dans les mois qui viennent

L'ANSM a accepté le principe de reprendre les études cliniques sur la base de la réalisation de cet audit indépendant

AB Science SA (NYSE Euronext – FR0010557264 – AB), société pharmaceutique spécialisée dans la recherche, le développement et la commercialisation d'inhibiteurs de protéines kinases (IPK), a reçu hier la notification que l'Agence Nationale de la Sécurité des Médicaments (ANSM) a demandé la suspension des études clinique en France, jusqu'à ce que leur mise en conformité soit attestée par la réalisation d'un audit indépendant.

AB Science collabore activement avec l'ANSM afin de permettre le redémarrage du recrutement des patients dans les études cliniques en France.

Cette décision fait suite aux conclusions du rapport d'inspection conduit dans le cadre de la procédure d'enregistrement du masitinib dans la mastocytose, qui a montré des écarts par rapport au référentiel des bonnes pratiques cliniques (BPC) dans la conduite de l'étude pivot dans la mastocytose (AB06006) et des écarts concernant le système de pharmacovigilance.

Respect des BPC et système de pharmacovigilance

L'inspection de l'EMA portait sur l'étude AB06006 conduite entre 2009 et début 2015, et ne reflète pas le système qualité en place depuis mi-2015. En effet, depuis mi-2015, la société a mis en place un nouveau système qualité afin de respecter le référentiel BPC.

Pour preuve que les autres études n'ont pas d'événements indésirables sous-reportés, les 11 dernières inspections de sites réalisées depuis mi-2015 par plusieurs autorités de santé nationales en dehors de la France n'ont pas révélé d'événements indésirables graves ou sévères non rapportés. En particulier, une inspection de sites conduite par l'autorité de santé canadienne dans l'étude de phase 3 dans la sclérose latérale amyotrophique a conclu au respect des BPC.

Par ailleurs, tous les écarts observés dans le système de pharmacovigilance ont été corrigés à la suite de l'inspection et le système de pharmacovigilance en place actuellement est respectueux des BPC.

Un audit indépendant sera réalisé dans les prochains mois afin d'apporter à l'ANSM la confirmation que ce système est conforme au référentiel BPC. L'ANSM a confirmé que les études cliniques pourraient reprendre en France dès la communication des conclusions jugées satisfaisantes de ce plan d'audit.

Fiabilité des données de tolérance et d'efficacité

Dans le cadre du nouveau système qualité, l'ensemble des études, des centres cliniques et des patients a fait l'objet d'une re-vérification des données reportées à partir de mi-2015. Cette re-vérification des

données concerne les variables clés d'efficacité et les effets indésirables pour l'ensemble des études. Cette re-vérification des données a été réalisée entre mi-2015 et novembre 2016 pour toutes les études hors mastocytose et suite à l'inspection EMA entre janvier 2017 et mars 2017 pour l'étude mastocytose. Le profil de sécurité du masitinib n'a pas été modifié suite à cette re-vérification. La brochure investigateur (IB) 2017 qui intégrera cette re-vérification des données sera envoyée aux autorités de santé dans les prochains mois.

De plus, des audits indépendants de la qualité des variables clés d'efficacité et des effets indésirables dans la mastocytose et la sclérose latérale amyotrophique (SLA) seront conduits dans les prochains mois pour garantir leur fiabilité et sécuriser l'enregistrement dans ces 2 indications.

Des dossiers de lots cliniques, intégrant des listes de correspondance des numéros de traitement, ont été reçus par le département des opérations pharmaceutiques d'AB Science en préparation d'une inspection, sans qu'AB Science soit informé de cette présence, découverte lors de l'inspection de l'EMA. Ces listes ne concernent qu'une infime partie des patients inclus dans l'étude mastocytose et restent sans impact sur les autres études, notamment l'étude dans la SLA. Dans la mastocytose, l'inspection a montré qu'aucune modification du protocole n'était intervenue postérieurement à la réception de ces listes et n'a montré aucune utilisation de ces données avant la levée de l'insu.

Profil de sécurité du masitinib

Le profil de sécurité du masitinib est connu sur la base de plus de 5000 patients et n'a pas augmenté, et est acceptable dans les pathologies visées.

Le profil de sécurité du masitinib a été évalué comme acceptable dans toutes les indications en cours par les IDMC (Independent Data Monitoring Committee) des études qui ont accès aux données après levée de l'aveugle, ainsi que par les agences de santé de plus de 25 pays dans lesquels le masitinib est développé et par les comités d'éthiques qui ont autorisé les études.

Concernant le risque de toxicité cutanée sévère, depuis la mise en place des nouvelles règles de gestion des risques en 2012, les cas suspectés de syndrome de Stevens Johnson sont revus par deux experts indépendants et aucun cas de syndrome de Stevens Johnson n'est survenu sur 3500 patients recrutés, prouvant le contrôle de ce risque. 2 cas de syndrome de Stevens Johnson, possible ou probable, ont été reportés avant 2012 chez des patients cancéreux, recevant le masitinib à forte dose (7.5 mg et 9 mg) en combinaison avec de la chimiothérapie.

De même, le risque de neutropénie sévère a été minimisé par les règles de gestion des risques en 2012, autour de 1% et est resté stable.

L'analyse des risques cliniques ne témoigne pas d'un risque identifié de décès ou de toxicité rénale ou de toxicité cardiaque. Ce dernier risque fait l'objet d'un plan de vigilance compte tenu de l'effet de classe, mais le masitinib semble se distinguer compte tenu de son profil d'inhibition de kinases très sélectif et aucun signal de toxicité n'a été identifié dans les études cliniques. Un suivi sur 250 patients de la fraction d'éjection ventriculaire gauche ne montre aucune augmentation du risque. De même une étude QT/QTc ne montre pas d'augmentation de ce risque.

Par ailleurs, le risque cancérigène observé dans les études non cliniques chez l'animal a été évalué en détail par l'EMA lors de la procédure d'enregistrement du masitinib dans la mastocytose et cette évaluation fait ressortir que le risque de tumeurs est spécifique aux espèces animales évaluées et non transposable à l'humain, et que le risque génotoxique est inférieur aux limites acceptables dans les guidelines de l'EMA pour un traitement à vie dans une indication ne mettant pas en cause le pronostic vital. Il est donc présent établi que ce risque résiduel n'est pas un obstacle à l'enregistrement du masitinib dans les indications en dehors de l'oncologie.

Impact sur le recrutement des études cliniques

Les études cliniques ne sont pas arrêtées. Cette mesure ne concerne que la France. En France, les études ne sont pas interdites, seul le recrutement est suspendu. La suspension des études en France affecte peu le recrutement des études en cours, la France représentant moins de 5% du recrutement des études en cours. En outre, les patients dont le traitement pourrait être interrompu représentent moins de 1% du nombre de patients à recruter dans les études de phase 3, ce qui ne menace pas l'interprétation des données. Pour ces patients, la discontinuation n'est pas certaine car l'ANSM a informé AB Science que la décision d'interruption de traitement pour les patients en cours de traitement était susceptible d'un recours gracieux et d'un examen du bénéfice individuel pour chaque patient.

Impact sur l'étude dans la sclérose latérale amyotrophique (SLA)

Les écarts constatés par cette inspection n'affectent pas l'étude dans la SLA, dans la mesure où :

- Cette étude a été conduite entre mi-2013 et début 2017 et a donc bénéficié du système qualité mis en place depuis mi 2015.
- Cette étude n'a pas été conduite en France
- Les audits montrant le respect des BPC seront disponibles avant la conduite des inspections par l'EMA dans le cadre de la procédure d'enregistrement

Webcall :

Un webcall se tiendra le vendredi 12 mai 2017 à 16h30 (heure de paris) pour les francophones et à 18h30 (heure de paris) pour les anglophones. Pour participer, merci d'envoyer un email à linda.carlet@ab-science.com.

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

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