



RÉSUMÉ DE LA CONFERENCE VIRTUELLE SUR LE DÉVELOPPEMENT D'AB SCIENCE QUI S'EST TENUE LE 4 MARS 2024

Paris, le 7 mars 2024, 15h

AB Science SA (Euronext - FR0010557264 - AB) propose un résumé de la conférence virtuelle qui s'est tenue le 4 mars 2024, avec pour objectif de faire le point sur le développement d'AB Science.

La présentation de la conférence virtuelle est disponible sur le site internet de la société, dans la rubrique « Communiqués de presse » : <https://www.ab-science.com/fr/actualites-et-media/communiqués-de-presse/>

La présentation couvrait quatre sujets:

- Statut de la demande d'approbation conditionnelle du masitinib dans la SLA auprès de l'EMA et de Santé Canada
- État d'avancement du programme de développement clinique de la plateforme masitinib
- Statut du partenariat de licence du masitinib
- État d'avancement du programme de développement clinique de la plateforme microtubule
- Statut de la propriété intellectuelle du masitinib et de AB8939

Statut de la demande d'approbation conditionnelle du masitinib dans la SLA auprès de l'EMA et de Santé Canada

- Concernant l'EMA, la demande a été déposée en août 2022. Un *Oral Explanation* était prévu en janvier 2024, cependant, le CHMP a proposé qu'AB Science soumette une réponse écrite à la liste des questions restées en suspens à D195 de la procédure, au lieu de traiter ces questions par le biais de l'*Oral Explanation*, ce qui est inhabituel. Une décision est désormais attendue d'ici la fin du deuxième trimestre 2024.
- Concernant Santé Canada, un avis Avis d'insuffisance – Retrait (AI-R) a été émis et AB Science a l'intention de soumettre une demande de réexamen. Ce processus de réexamen implique de nouveaux évaluateurs et offre la possibilité d'avoir l'avis d'un panel d'experts. Une décision est désormais attendue d'ici la fin du troisième/quatrième trimestre 2024.

Il convient de noter que le communiqué de presse daté du 26 février 2024 indiquait à tort que Santé Canada avait émis un Avis de Non-Conformité – Retrait (ANC-R) alors que la décision émise était en fait un Avis d'insuffisance – Retrait (AI-R).

L'émission d'un AI-R ou d'un ANC-R indique des décisions réglementaires différentes. Un AI-R est délivré si, au cours de l'examen scientifique de la réponse à un avis d'insuffisance (AI), il s'avère que la soumission/demande reste insuffisante. En revanche, un Avis de Non-Conformité – Retrait est émis lorsque, lors de l'examen scientifique de la réponse à un avis de non-conformité (ANC), il est jugé que la soumission demeure non conforme.

Les trois objections cliniques majeures ainsi que les contre-arguments envisagés dans le cadre d'une procédure de réexamen ont été présentés, comme exposé ci-après:

- Amendements au protocole
 - De multiples amendements au protocole ont été apportés, ce qui crée une incertitude sur la fiabilité des données de l'étude. Plusieurs objections ont été résolues, notamment le

changement du statut de l'étude de la phase 2 à la phase 3, le fait que de nombreux amendements peuvent être inévitables, que les amendements n'étaient pas motivés par les données de l'étude, que l'étude avait des critères d'inclusion larges et qu'il était peut être nécessaire de limiter l'hétérogénéité de la population, et que le déclin de 1,1 point par mois après l'apparition des premiers symptômes pouvait être pertinent.

- Toutefois, l'agence a estimé que les amendements au protocole avaient été apportés tardivement et qu'ils n'étaient pas suffisamment justifiés. AB Science entend justifier que la distinction entre "Normal progressors" et "Fast Progressors" a été faite en aveugle et de manière suffisamment prospective puisque 88% des données n'avaient pas été collectées à ce moment-là, et que l'amendement était justifié pour limiter les données manquantes attendues en raison du taux d'arrêt de traitement chez les "Fast Progressors" (confirmé comme étant supérieur à 50 % à la semaine 48).
- Données manquantes
 - Le problème concernant la non-linéarité de la distribution des données ALSFRS-R utilisées pour l'analyse primaire (test ANCOVA) a été résolu.
 - Toutefois, Santé Canada a estimé que la méthode LOCF utilisée pour l'imputation des données manquantes pouvait potentiellement biaiser les résultats en faveur du masitinib.
 - AB Science entend justifier que les analyses de sensibilité de l'analyse primaire basées sur des méthodes non basées sur la méthode LOCF et reconnues par les agences sont positives et convergentes (imputation multiple, analyse *Jump To Reference*, analyse *Copy Of Increment*), et que le critère d'évaluation CAFS, dont l'agence a supposé à tort qu'il était basé sur la méthodologie LOCF, alors que ce n'est pas le cas, s'est approché du résultat conventionnellement statistiquement significatif de 5 % ($p=0,0776$), même si l'étude n'était pas prévue pour démontrer un effet statistiquement significatif sur ce critère d'évaluation secondaire.
- Application de la directive EMA sur les sous-groupes de patients
 - Santé Canada a estimé que la nouvelle population de patients proposée, à savoir les patients atteints de SLA avant toute perte de fonction, pouvait être considérée comme post hoc et que le bénéfice de survie global observé dans cette population de patients avait pu être biaisé par des facteurs confondants.
 - AB Science entend justifier que, dans la directive de l'EMA (EMA/CHMP/539146/2013) sur l'investigation de sous-groupes de patients dans les essais cliniques confirmatoires, il est écrit que cette directive est applicable à un sous-groupe qui n'a pas été prédéfini.
 - Dans population de patients, l'effet du traitement est exceptionnellement fort sur le CAFS ($p=0,029$) et la survie globale (+22 mois, $p=0,0192$). De plus, la survie globale est le critère d'évaluation de référence dans la SLA et elle n'est pas biaisée quelques soient les traitements postérieurs à l'étude, dans la mesure où aucun médicament n'a démontré de bénéfice sur la survie globale (à l'exception du riluzole qui était disponible pour tous les patients) et où tous les patients avaient la même possibilité de bénéficier d'une trachéotomie ou d'une ventilation permanente ou non permanente.

Sur la base des arguments et contre-arguments exposés ci-dessus, AB Science a l'intention de soumettre une demande de réexamen. D'autres points identifiés par l'agence feront également l'objet d'une réponse.

État d'avancement du programme de développement clinique de la plateforme masitinib

Le masitinib propose une plateforme de stade avancé et diversifiée de 8 indications, principalement centrées sur les maladies neuro-dégénératives (à savoir la sclérose latérale amyotrophique, les formes progressives de la sclérose en plaques, la maladie d'Alzheimer légère et modérée) et les maladies du mastocyte (mastocytose systémique indolente, syndrome d'activation des mastocytes), mais aussi la drépanocytose, le cancer de la prostate métastatique hormono-résistant (mCRPC) éligible au docetaxel et le COVID-19.

- Dans la sclérose latérale amyotrophique (SLA), aucun médicament n'a généré un consensus basé sur des preuves définitives d'efficacité. Le recrutement dans l'étude confirmatoire de phase 3 sur le masitinib (AB19001) est plus lent que celui de l'étude précédente (AB10015), en raison des caractéristiques du design de la phase 3 (période de pré-inclusion de 3 mois, éligibilité des patients limitée à une SLA de sévérité modérée, exclusion des médicaments récemment enregistrés et une période de prolongation en aveugle).
- Dans la sclérose en plaques (SEP), il n'existe aucun médicament approuvé pour la sclérose en plaques secondairement progressive non-active et un seul pour la sclérose en plaques progressive primaire. Le masitinib se démarque comme le seul inhibiteur non BTK en développement clinique de phase 3. L'étude confirmatoire de phase 3 du masitinib (AB20009) est autorisée par la FDA et les principaux pays européens et son lancement est prévu en 2024.
- Dans la maladie d'Alzheimer (MA), le masitinib se positionne dans les formes légères et modérées de la maladie d'Alzheimer, pour lesquelles aucun nouveau traitement n'a été approuvé. De nouveaux traitements ont été approuvés dans les formes précoces de la maladie d'Alzheimer. L'étude confirmatoire de phase 3 du masitinib (AB21004) est autorisée par la FDA et les principaux pays européens et son lancement est prévu en 2024.
- Dans la mastocytose systémique indolente (ISM), le masitinib a un positionnement différent des autres inhibiteurs du KIT-816 et ses bénéfices sont optimaux sur différents symptômes tels que les symptômes neurologiques, la dépression mais aussi le prurit et les bouffées vasomotrices. L'étude confirmatoire de phase 3 du masitinib (AB15003) est en cours et, en outre, une étude de phase 2 (AB20006) est également en cours sur le syndrome d'activation des mastocytes (MCAS), une autre maladie du mastocyte n'impliquant pas la mutation KIT-816.
- Dans la drépanocytose, il existe un intérêt croissant avec plusieurs nouveaux médicaments en cours de développement clinique ; cependant, contrairement au masitinib, aucun ne cible les mastocytes, impliqués dans la crise vaso-occlusive. Une étude de phase 1/2, financée par le programme RHU pour un budget de 10M€, est prévue, avec pour objectif d'identifier les biomarqueurs d'une signature mastocytaire et d'évaluer l'efficacité du masitinib dans le traitement des complications aiguës et chroniques. AB Science sera libre de poursuivre le développement du masitinib dans la drépanocytose sur la base des données de phase 2 avec des biomarqueurs.
- Dans le cancer de la prostate métastatique hormono-résistant (mCRPC) éligible au docétaxel, il n'existe aucun médicament enregistré en association avec le docétaxel et il existe un besoin médical non satisfait après échec de l'hormonothérapie et éligible au docétaxel. Une première étude de phase 3 avec le masitinib en association avec le docétaxel s'est révélée positive. La soumission d'une étude confirmatoire de phase 3 est prévue en 2024, suite aux avis scientifiques reçus de l'EMA et de la FDA, qui ont toutes deux recommandé de démontrer un bénéfice sur la survie sans progression radiographique sans qu'il soit nécessaire de prouver l'efficacité sur la survie globale.
- Dans le COVID-19, les résultats des deux études de phase 2 sont attendus en 2024, la première étude évaluant l'activité anti-inflammatoire du masitinib chez des patients hospitalisés ayant besoin d'oxygène atteints d'un COVID-19 modéré et sévère, et la seconde étude évaluant l'activité antivirale du masitinib chez les patients ambulatoires ou hospitalisés atteints d'un COVID-19 léger et modéré et présentant des comorbidités.

Statut du partenariat de licence du le masitinib

Les discussions en vue d'un partenariat de licence du masitinib avec une société pharmaceutique sont en cours et le processus devrait être achevé d'ici fin 2024.

Le partenariat de licence concerne principalement les indications neurodégénératives, dont la SLA.

Les discussions sont en cours avec des sociétés qui ne conditionnent pas la signature d'une offre ferme à un avis positif de l'EMA et de Santé Canada dans la SLA.

AB Science vise actuellement à développer une formulation liquide pour le masitinib dans la SLA. Une formulation liquide serait bénéfique pour les patients atteints de SLA car ils ont des difficultés à avaler. Une

formulation liquide est bénéfique pour le plan de développement du masitinib car une tarification différentielle sera facilitée entre l'ALS (formulation liquide) et d'autres indications (comprimés). Le développement de toute nouvelle formulation nécessitera des études de bioéquivalence et devrait prendre deux ans.

État d'avancement du programme de développement clinique de la plateforme microtubule

La plateforme d'agents déstabilisateurs de microtubules (MDA) est axée sur l'hémato-oncologie avec deux médicaments, AB8939 et AB12319.

AB8939 a le potentiel d'améliorer le traitement de la leucémie myéloïde aigüe (LMA) sur la base de trois caractéristiques différenciantes de son mécanisme d'action.

- AB8939 n'est pas métabolisé par une enzyme appelée myéloperoxydase, produite par la maladie elle-même, contrairement aux autres MDA.
- AB8939 évite la multirésistance aux médicaments car il ne se lie pas et n'est pas transporté par Pgp/BRCP, il n'est donc pas éliminé des cellules, contrairement aux autres MDA.
- AB8939 a un fort effet synergique avec le traitement de référence, l'azacitidine, appelé Vidaza.

L'étude de phase 1 avec AB8939 a terminé sa première étape (détermination de la dose maximale tolérée après 3 jours consécutifs de traitement par AB8939), et les principales agences ont autorisé cette étude à passer à l'étape suivante (détermination de la dose maximale tolérée après 14 jours consécutifs de traitement par AB8939).

La phase 1 devrait être achevée en 2024 et une phase 2 sera lancée en 2025 avec l'intention de définir le design de l'étude afin de bénéficier d'une procédure d'enregistrement accélérée.

Statut de la propriété intellectuelle du masitinib et de AB8939

Les droits de propriété intellectuelle du masitinib sont protégés jusqu'en 2036 dans la mastocytose, jusqu'en 2037 dans la SLA, et potentiellement jusqu'en 2041 dans la SEP et la maladie d'Alzheimer et 2042 dans le cancer de la prostate.

Les droits de propriété intellectuelle AB8939 dans la LMA sont protégés jusqu'en 2036 par un brevet de « composition de matière » et potentiellement jusqu'en 2044 dans la LMA avec anomalie chromosomique (MECOM) par le biais d'un brevet de « seconde utilisation médicale ».

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, dans les maladies inflammatoires et dans les maladies virales. 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 publiés par AB Science. 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