



Conférence virtuelle AB Science

**INTERRUPTION VOLONTAIRE DES
ETUDES CLINIQUES DU MASITINIB**

3 juin 2021

Disclaimer

This presentation, together with the material set forth herein, does not constitute an offer of securities for sale nor the solicitation of an offer to purchase securities in any jurisdiction. Distribution of such presentation in certain jurisdiction may constitute a breach of applicable laws and regulation. This document is solely for your information on a confidential basis and may not be reproduced, redistributed or sent, in whole or in part, to any other person, including by email or by any other means of electronic communication. In particular, neither this document nor any copy of it may be taken, transmitted or distributed, directly or indirectly, in the United States, Canada, Japan or Australia. The distribution of this document in other jurisdictions may be restricted by law and persons into whose possession this document comes should make themselves aware of the existence of, and observe, any such restrictions. Neither the Company, nor any of its advisors and representatives may accept any responsibility for any loss or damage incurred by the use of this document or the information set forth herein. Neither the Company, nor any of its advisors and representatives takes any undertaking nor guarantees, whether explicitly or tacitly, the accuracy or the completeness of the information set forth herein. Neither this document, nor any part of it, shall form the basis of, or be relied upon in connection with, any contract or commitment whatsoever. In particular, in France, any decision to purchase such securities shall rely solely on the documents that have been reviewed by the Autorité des Marchés Financiers (the “AMF”) and/or published by the Company. This document does not constitute an offer to purchase any financial instruments in the United States. Securities mentioned in this document have not been and will not be registered under the Securities Act of 1933, as amended (the “Securities Act”) and may not be offered or sold in the United States absent registration or an exemption from the registration requirements of the Securities Act. The Company does not intend to register any offering in all or in part or to make a public offer of securities in the United States. This document contains information on the objectives of the Company along with some projections and forward-looking statements. The reader’s attention is drawn to the fact that these objectives may not be fulfilled, and the forecasts or information provided may prove erroneous, and the Company is not required to update such information. Past performance is no guide to future performance and persons needing advice should consult an independent financial adviser.

Participants



Introduction

- ❖ **Alain MOUSSY: Président et cofondateur d'AB Science**



Cette conférence virtuelle sera animée par l'équipe médicale d'AB Science

- ❖ **Dr Christian FASSOTTE: Directeur médical**

Docteur en Médecine avec spécialisation en Médecine Pharmaceutique, 33 ans d'expérience dans l'industrie pharmaceutique en affaires médicales/réglementaires et en R&D dans des groupes tels que Roche et Sanofi (membre du comité de R&D)



- ❖ **Dr Peter DE VEENE : Directeur Safety & Pharmacovigilance**

Docteur en médecine, 18 ans d'expérience dans l'industrie pharmaceutique, notamment dans les domaines de la safety, la pharmacovigilance, la gestion des risques, EUQPPV, chez ALEXION Pharmaceuticals, Grunenthal GmbH, Daiichi Sankyo, après 10 ans d'expérience en safety chez Roche



- ❖ **Pr Olivier HERMINE : Président du comité scientifique d'AB Science, cofondateur d'AB Science**

Docteur en Médecine, Professeur d'Hématologie à l'Université de Paris, Chef du Service d'Hématologie Adulte - Hôpital Necker, Coordinateur et Fondateur du Centre National de Référence Mastocytose et Mastocytes, Chef du Laboratoire de Physiopathologie et Traitement des Maladies Hématologiques, INSERM U1163 Institut Imagine, Coordinateur du Labex sur les Globules Rouges (Grex), Membre de l'Académie des Sciences





Situation générale

Situation



- La priorité d'AB Science est d'améliorer la vie des patients et nous pensons donc qu'AB Science a pris la bonne décision de suspendre volontairement et temporairement le recrutement dans les études en cours
- Les données de tolérance ont été partagées de manière transparente et systématique avec les agences et les investigateurs
 - La Brochure Investigateur inclut déjà des données complètes sur le risque potentiel d'événements cardiovasculaires
 - De plus, des mesures de précaution sont mises en œuvre dans toutes les études pour atténuer ce risque
 - Jusqu'à récemment, aucune preuve supplémentaire n'était apparue pour corroborer ce risque potentiel
- Après la levée d'aveugle des études de phase 2B/3 avec le masitinib, nous avons effectué plusieurs analyses de *safety* dans un effort continu pour détecter des signaux. Dans l'une des analyses exploratoires, regroupant un sous-ensemble d'études et un sous-ensemble de patients, nous avons observé un déséquilibre des événements de cardiopathie ischémique (IHD) entre le masitinib et le bras témoin, ce qui pourrait être interprété comme un signal de risques accrus d'IHD
- En conséquence, la société a consulté des experts externes et a décidé d'effectuer une méta-analyse sur toutes les données disponibles à partir des données des études contrôlées et dont l'aveugle avait été levé
 - Cette méta-analyse n'a pas confirmé le signal
 - Ces résultats ont été partagés avec toutes les autorités nationales compétentes
 - L'autorité compétente française (ANSM) a demandé des analyses et des données supplémentaires afin de finaliser ses propres investigations
- Par prudence, AB Science a décidé de suspendre les inclusions dans les études en cours en attendant la fin de ces analyses
- AB Science estime avoir pris la bonne décision pour les patients et est prête à reprendre le recrutement, une fois les analyses sur ce risque terminées

Définitions (WHO, EMA)

- **Un signal (dans ce cas, une « cardiopathie ischémique ») est essentiellement une hypothèse de risque sur un médicament avec des données et des arguments qui la soutiennent**, dérivés de données provenant d'une ou plusieurs des nombreuses sources possibles
 - Basé sur des méthodes quantitatives (par ex. analyses statistiques)
 - Basé sur des méthodes qualitatives (par ex. jugement médical)
- La preuve dans un signal n'est pas définitive. Il est, au sens technique, incertain
- Un signal n'est qu'une indication précoce (préliminaire), car il peut changer considérablement au fil du temps à mesure que davantage de données s'accumulent
- **Risque potentiel (dans ce cas « risque potentiel d'événements cardiovasculaires »)**
- Un événement indésirable pour lequel il existe une base de suspicion d'une association avec le médicament mais où cette association n'a pas été confirmée
- Quelques exemples:
 - **résultats toxicologiques non cliniques** qui n'ont pas été observés ou résolus dans les études cliniques;
 - événements indésirables observés dans les **essais cliniques** pour lesquels l'ampleur de la différence par rapport au comparateur génère une suspicion, mais n'est pas suffisamment importante pour suggérer, une causalité;
 - un événement connu pour être associé à d'autres substances actives de la même classe ou qui pourrait être attendu
 - se produire en fonction des propriétés du médicament (par exemple son mode d'action)

Processus en cours – Activités déjà effectuées par AB Science

Analyses d'études regroupées dont l'aveugle a été levé pour détecter un signal dans le cadre des activités de pharmacovigilance

- Une analyse dans un sous-ensemble d'études et un sous-ensemble de patients montre un déséquilibre des événements de cardiopathie ischémique (IHD) entre le masitinib et le bras témoin
- Pourrait être interprété comme un signal de risques accrus de cardiopathie ischémique
- **Un signal n'est pas un risque mais une hypothèse de risque jusqu'à ce qu'il soit confirmé. C'est quelque chose à approfondir**

Meta-analyses basées sur les Risques Relatifs (RR) pour toutes les études et tous les patients

- Méta-analyses basées sur le RR des événements cardiovasculaires sur la base de plusieurs catégorisations d'événements de toutes les études
- Basée sur la méthodologie décrite par la Cochrane Library (*golden standard* selon les experts)
- **Sur la base de ces résultats actuels, aucune preuve d'un risque accru d'événements cardiovasculaires (y compris les cardiopathies ischémiques) n'est observée**
- Par conséquent, sur la base des analyses actuelles, il existe une faible probabilité d'un nouveau signal

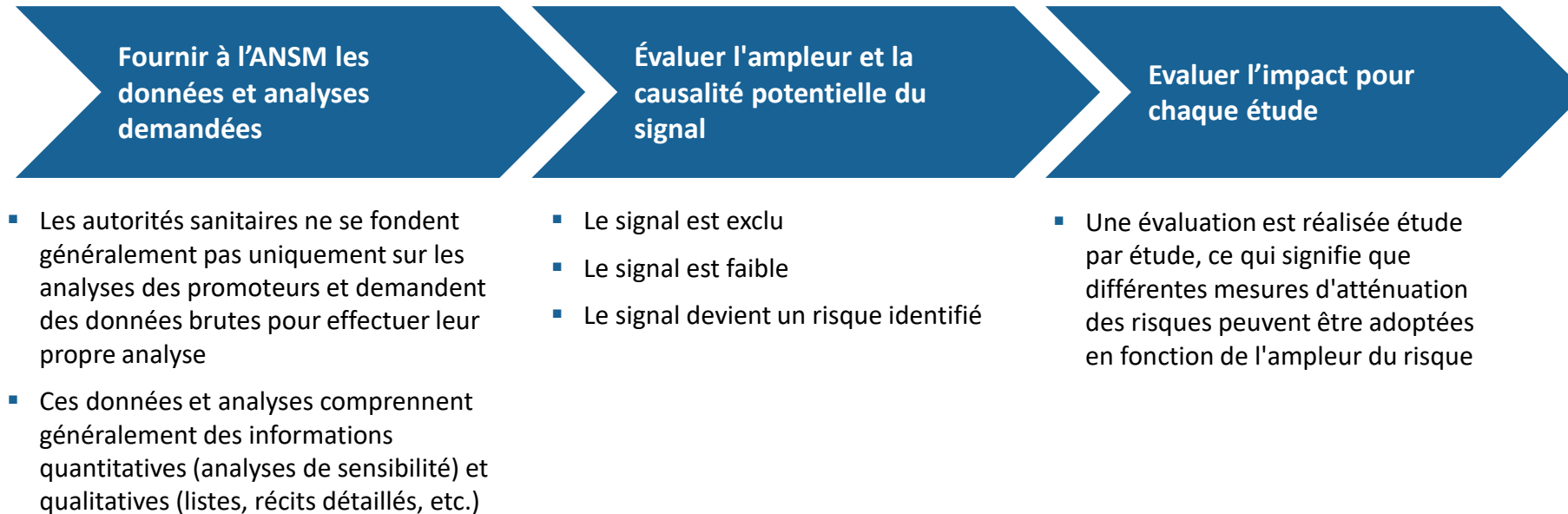
Communication à l'ANSM et toutes les autres agences de santé

- Une conclusion définitive ne peut être tirée
- Demande de données et d'analyses supplémentaires

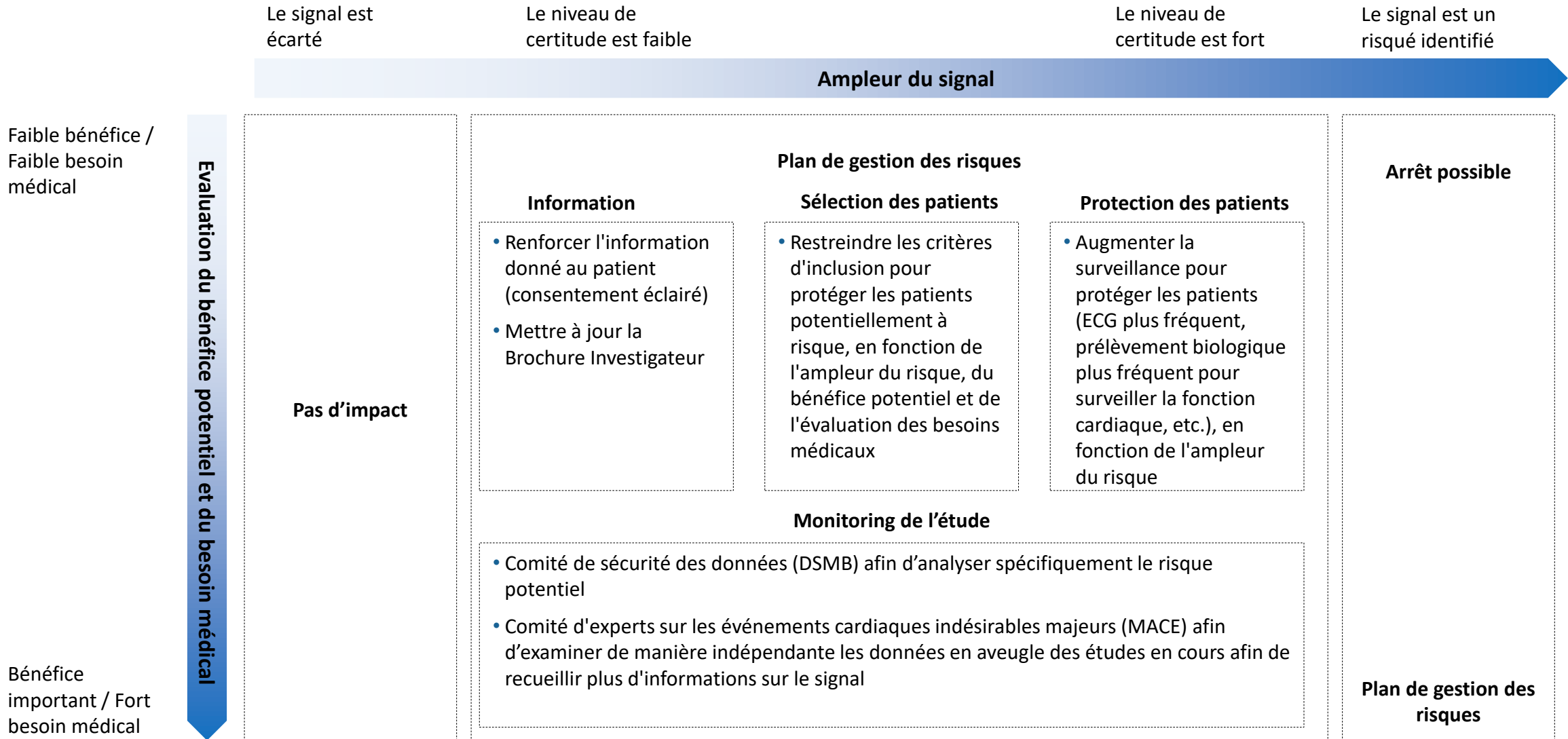
Interruption volontaire des inclusions le temps des analyses

- Suspendre l'inclusion de nouveaux patients
- Ne pas initier de traitement pour les patients déjà inclus
- Poursuivre le traitement pour les patients déjà sous traitement, sur décision de l'investigateur, à condition que le rapport bénéfice/risque individuel positif soit documenté

Processus en cours – Prochaines étapes



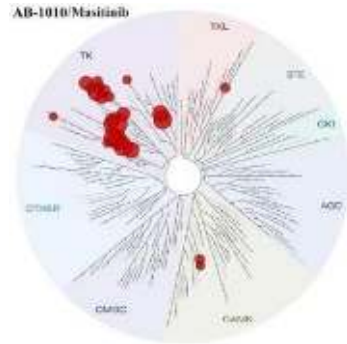
Pour tout risque potentiel, un plan de gestion des risques est mis en place



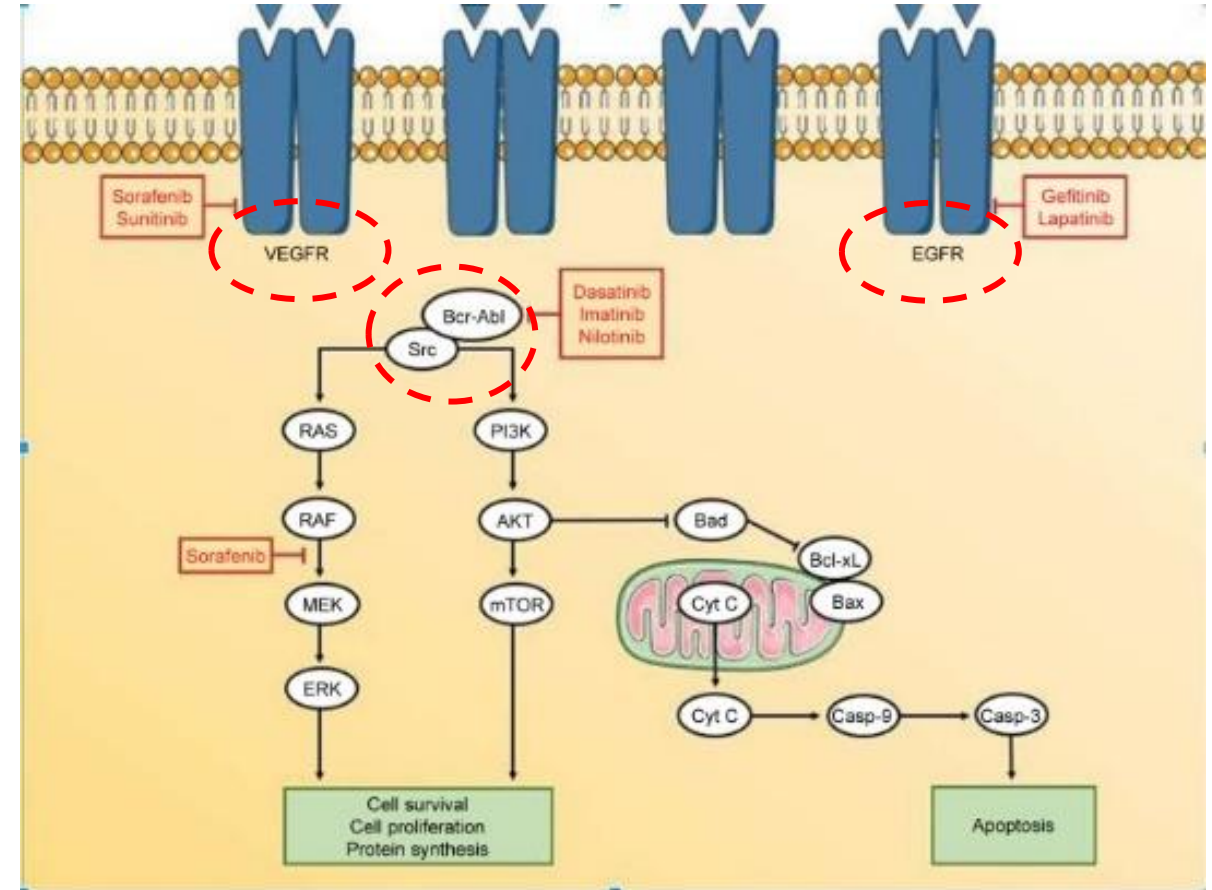
Toxicité cardiovasculaire du masitinib versus d'autres ITKs

Profil d'inhibition de la kinase du masitinib

Cible cellulaire	Cible moléculaire	IC ₅₀ [nM]	Kd [μM]
Mastocytes	KIT wild-type (WT)	20	0.008
	FYN	240	0.14
	LYN	225	0.061
Microglie	MCSFR-1	90	0.0076



Toxicités cardiovasculaires associées aux inhibiteurs de tyrosine kinase*



AKT, protein kinase B; Bad, Bcl-2-associated death protein; Bax, Bcl-2-associated X protein; Bcl-xL, B-cell lymphoma extra large protein; Bcr-Abl, breakpoint cluster region-Abelson protein; Casp-3, caspase 3 protein; Casp-9, caspase 9 protein; Cyt C, cytochrome C protein; EGFR, epidermal growth factor receptor; ERK, extracellular signal regulated kinase; MeK, aka MAPK – mitogen activated protein kinase; mTOR, mammalian target of rapamycin protein; PI3K, phosphoinositide 3 kinase; RAF, rapidly accelerated fibrosarcoma protein; Src, sarcoma proto-oncogene; Ras, Ras protein superfamily; VEGFR, vascular endothelial growth factor receptor.

* Source : Onco Targets Ther. 2018



Questions les plus fréquemment posées

Questions

Que se passe t-il pour les patients sous traitement ?

- Les patients déjà sous traitement au moment de la décision peuvent rester dans l'étude sur décision de l'investigateur, à condition que le rapport bénéfice/risque individuel positif soit documenté
- Cette demande a été approuvée par l'ANSM, dans l'attente de la finalisation des investigations en cours

Questions

Est-ce que ce risque potentiel est nouveau ?

Cardiotoxicité

- La cardiotoxicité est un risque identifié avec certains inhibiteurs de tyrosine kinase (ITK)
- Cela a été identifié au début du programme de développement clinique comme un risque potentiel avec le masitinib sur la base du risque de la classe des ITK et des données d'une étude de toxicologie animale
- Ce risque potentiel est déjà décrit dans la Brochure Investigateur et le consentement éclairé du patient

Cardiopathie ischémique (IHD)

- L'IHD est le nouveau signal que nous avons détecté et non un risque identifié

Questions

Des décès dus à une cardiopathie ischémique (IHD) ont-ils été signalés sous masitinib ?

- Des décès par IHD ont été signalés à la fois sous masitinib et sous placebo
- Certains patients présentent des comorbidités pouvant conduire à une IHD au cours de la maladie elle-même. Ainsi, lorsque les patients entrent dans une étude clinique, des événements tel une IHD peuvent survenir et parfois conduire à des événements cardiaques indésirables majeurs, parfois mortels, que ce soit avec le masitinib ou avec le placebo
- Le rôle de la pharmacovigilance est d'évaluer en continu ces événements lorsqu'ils surviennent, d'analyser les antécédents médicaux des patients et de nombreux autres paramètres pour savoir si le médicament peut être impliqué dans la survenue plus fréquente de ces événements.

Questions

Pouvez-vous quantifier le nombre de cas et la gravité des cas ?

- Le nombre de cas et la différence entre le masitinib et le contrôle varient selon les études
- Certains événements ischémiques sont de grade 1 comme les douleurs thoraciques et d'autres sont de grade 5 (décès), à la fois dans le bras masitinib et dans le bras contrôle
- C'est l'analyse de toutes les études et de tous les paramètres qui donnent un signal

Questions

Quelles analyses complémentaires demandées par l'ANSM doivent être réalisées ?

- Les autorités sanitaires ne se fondent généralement pas uniquement sur les analyses des promoteurs et demandent des données pour effectuer leur propre évaluation
- Ces données et analyses comprennent généralement des données brutes et des listes, des récits détaillés et des analyses de sensibilité
- AB Science coopère activement en toute transparence avec toutes les agences et fournira sans délai les informations demandées afin que les analyses en cours puissent être finalisées

Questions

Quand pensez-vous que les analyses sur ce risque potentiel seront terminées ?

- AB Science communiquera lorsque les analyses seront terminées. Par souci de prudence, nous ne communiquons aucun calendrier
- Nous travaillons en étroite relation avec l'ANSM mais aussi d'autres agences dans le monde
- Nous pensons que nous pourrions répondre rapidement aux demandes de l'ANSM
- La priorité des agences, comme nous, est la sécurité des patients, et ces dernières sont réactives sur ce sujet, en particulier dans des indications à fort besoin médical

Questions

Compte tenu de la nature de ce risque potentiel, modifie-t-il ou empêche-t-il que le rapport bénéfice/risque dans les indications en dehors de l'oncologie soit positif ?

- Premièrement, nous n'avons pas la position de l'agence
- Deuxièmement, il y a un bénéfice attendu dans chacune des indications sur la base des résultats cliniques positifs de phase 2B/3, et du mécanisme d'action attendu dans la COVID-19
- Par conséquent, si ce risque potentiel se matérialise, une évaluation sera faite indication par indication
- De plus, le plan d'atténuation des risques peut être adapté

Questions

La sécurité était l'un des points forts du masitinib. Cela signifie-t-il que le programme est compromis ?

- Les bénéfices attendus sont inchangés et toujours présents
- L'enjeu aujourd'hui est de déterminer s'il existe un risque accru et comment protéger les patients, y compris avec des mesures de gestion des risques telles que de nouveaux critères d'exclusion et des mesures de prévention cardiologique pendant les études.

Questions

Quelle est la probabilité que les études ne reprennent pas ?

- Il y aura une décision spécifique pour chaque étude
- La décision de levée de suspension pour chaque étude dépendra de la conclusion de l'investigation de ce risque
- Le rapport Bénéfice/Risque devra être analysé sur la base de ces conclusions, séparément pour chacun des programmes de développement en cours et futurs
- Le rapport Bénéfice/Risque prend en compte l'existence ou non d'un nouveau risque, le plan de gestion des risques, le besoin médical, et le bénéfice sur la base des résultats existants

Questions

Pourquoi vous n'avez pas vu ce risque potentiel dans les études précédentes ?

- Pour chaque étude, des analyses prédéfinies ont été réalisées et n'ont identifié aucun signal
- Lorsque l'aveugle a été levé sur les études de phase 2B/3 et qu'une grande quantité de données de tolérance a été rassemblée, une analyse dans un sous-ensemble d'études et un sous-ensemble de patients a pu être interprétée comme un signal de risque accru d'IHD
- Après avoir généré cette analyse exploratoire, nous avons effectué plusieurs autres analyses, qui n'ont pas confirmé le signal initial à ce stade
- La situation est donc contradictoire à ce stade et c'est pourquoi, puisqu'il y a un doute, nous faisons une pause dans le recrutement

Questions

Ce risque potentiel provient-il des études en cours ?

- Ce risque potentiel provient d'une analyse rétrospective d'un sous-ensemble d'études terminées, contrôlées et dont l'aveugle avait été levé. Ce risque ne provient pas des études en cours sur la SLA, la mastocytose et le COVID-19

Questions

Pourquoi ne prenez-vous ces mesures de précaution que maintenant ?

- Après une première analyse qui détecte un signal sur un groupe d'étude, les méta-analyses sur l'ensemble des études ne confirment pas ce signal. Ces analyses sont donc contradictoires.
- L'ANSM a demandé des données et des analyses supplémentaires. Nous avons donc conclu qu'un certain niveau d'incertitude subsistait et c'est pourquoi nous faisons une pause dans le recrutement.

Questions

Pourquoi ce risque potentiel n'a jamais été vu dans le passé. Vous n'avez jamais fait une telle analyse ?

- Des événements cardiovasculaires, y compris l'IHD, sont survenus dans les études cliniques avec le masitinib
- Ce risque potentiel a été analysé dans le passé mais n'a pas été détecté auparavant
- Ce signal potentiel intervient après la levée de l'aveugle des études de phase 2B/3

Questions

Cette situation affecte-t-elle les données des études antérieures ?

- Les données d'efficacité et de tolérance des études terminées et les résultats de ces études restent inchangés
- Le Bénéfice/Risque sera réévalué dans chaque indication si le signal est confirmé et en fonction de son amplitude

Questions

Dans quelle mesure la suspension de l'inclusion ou l'arrêt du traitement des patients retardera le programme ?

- Premièrement, le traitement des patients n'est pas interrompu, sous réserve de la documentation par l'investigateur du rapport bénéfice/risque individuel
- Le programme sera prolongé de la durée entre l'interruption et le redémarrage

Questions

Quelle est la position des autres agences en dehors de l'ANSM ?

- Nous avons partagé toutes les analyses avec toutes les agences et nous collaborerons avec ces agences de la même manière que nous le faisons avec l'ANSM

A microscopic view of a tissue sample, likely a histological section. The image shows numerous cells with distinct nuclei and cytoplasm. The cells are stained with a combination of blue and pink dyes, highlighting different cellular components. The overall appearance is that of a dense cellular structure, possibly from an epithelial or connective tissue origin. The text 'Pipeline d'AB Science' is overlaid in the bottom left corner.

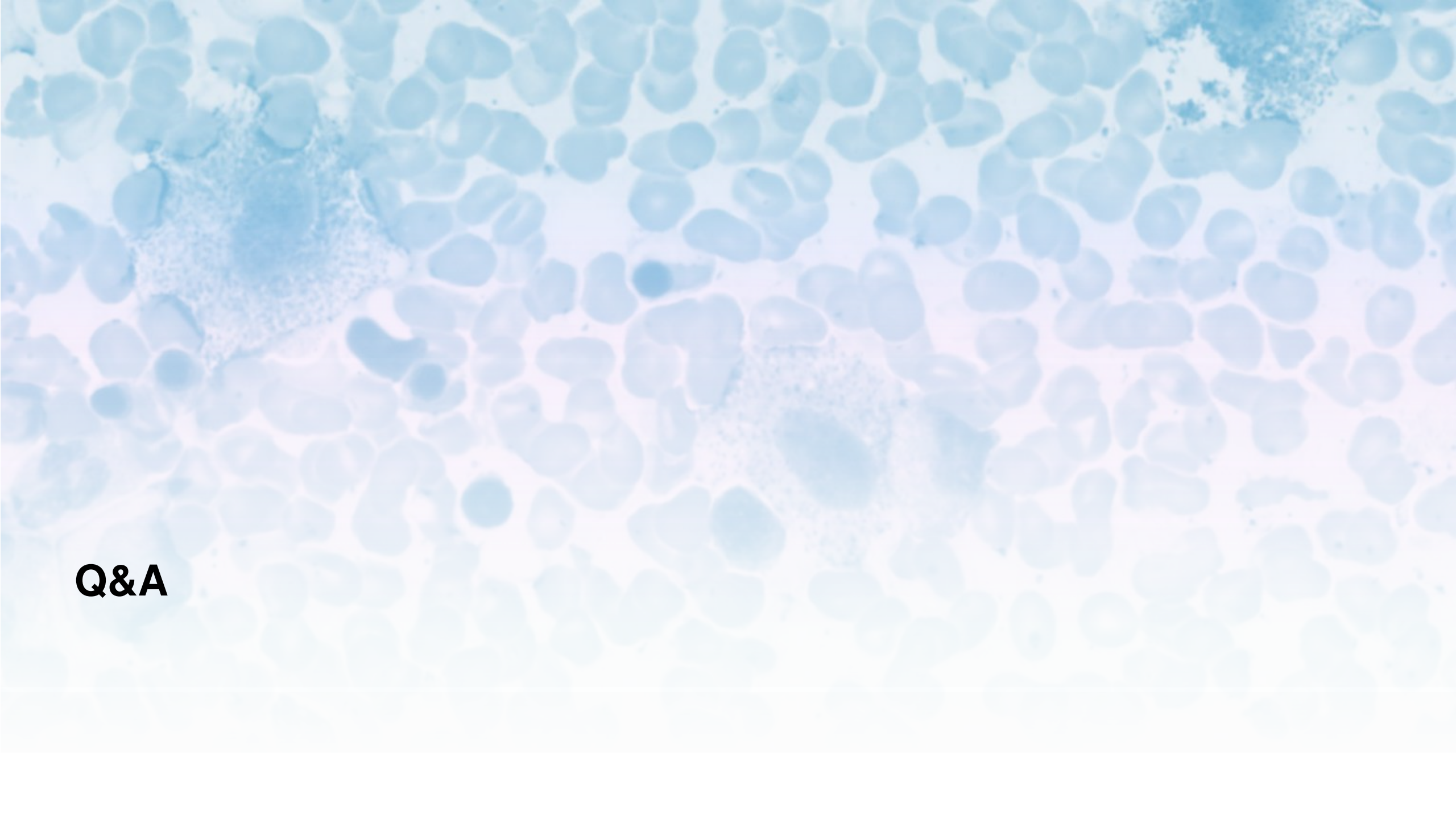
Pipeline d'AB Science

Diversified Portfolio in High Unmet Needs for Most Indications



Molécule	Aire thérapeutique	Indication	Préclinique	Phase 1	Phase 2	Phase 2B/3	Phase 3 confirmatoire
Masitinib	Maladies neurodégénératives	<u>1. Sclérose latérale amyotrophique*</u>	[Progression bar]				
		<u>2. Formes progressives de la sclérose en plaques*</u>	[Progression bar]				
		<u>3. Maladie d'Alzheimer*</u>	[Progression bar]				
	Maladies inflammatoires	<u>4. Mastocytose systémique indolente*</u>	[Progression bar]				
		<u>5. Asthme sévère non contrôlé avec OCS*</u>	[Progression bar]				
		<u>6. Asthme sévère non contrôlé avec ICS*</u>	[Progression bar]				
	Oncologie	<u>7. Cancer du pancréas*</u>	[Progression bar]				
		<u>8. Cancer de la prostate métastatique*</u>	[Progression bar]				
	Maladies virales	COVID-19 modéré et sévère (<i>anti-inflammatoire</i>)	[Progression bar]				
AB8939	Oncologie	Leucémie Myéloide Aigue	[Progression bar]				

* Résultats positifs de phase 2B/3



Q&A