



AB SCIENCE ANNONCE QUE SANTÉ CANADA A ÉMIS UN AVIS DE NON-CONFORMITÉ-RETRAIT (ANC-R) POUR LE MASITINIB DANS LA SCLÉROSE LATÉRALE AMYOTROPHIQUE

AB SCIENCE A L'INTENTION DE DÉPOSER UNE DEMANDE DE RÉEXAMEN

Paris, 26 février 2024, 18h15

AB Science SA (Euronext - FR0010557264 - AB) annonce aujourd'hui que Santé Canada a émis un Avis de Non-Conformité-Retrait (ANC-R) concernant le dossier de soumission du masitinib dans le traitement de la sclérose latérale amyotrophique (SLA).

Santé Canada a indiqué qu'une demande de réexamen pouvait être déposée dans les 30 jours suivant la réception de l'avis de non-conformité.

AB Science a l'intention de soumettre une demande de réexamen. La procédure de réexamen permettra de réexaminer, avec de nouveaux évaluateurs, la décision de l'agence sur la base des données du dossier initial. Au cours de cette procédure, le demandeur peut avoir l'occasion d'être entendu pour la première fois par un groupe d'experts. La procédure de réexamen peut durer jusqu'à six mois.

Les principales objections cliniques majeures considérées comme non résolues à la fin de la procédure et la justification de la demande de réexamen sont les suivantes:

- 1) De multiples amendements au protocole ont été apportés, ce qui crée une incertitude quant à la fiabilité des données de l'étude

Une demande de réexamen pourrait être déposée sur la base des points suivants:

L'agence a reconnu que:

- Le changement de statut d'une étude, d'une phase 2 à une phase 3 n'est pas rare, en particulier dans le cas de maladies rares ou mortelles.
- Les nombreux amendements au protocole peuvent être inévitables dans certaines études, notamment pour des raisons stratégiques, et le nombre d'amendements apportés à l'étude AB10015 (3) est conforme au nombre moyen d'amendements (3,3 par étude) mis en évidence dans un récent rapport du *Tufts Center for the Study of Drug Development* [1].
- Les amendements de protocole de l'étude AB10015 n'ont pas été motivés par les données de l'étude.
- L'étude AB10015 avait des critères d'inclusion larges avec une population hétérogène, et l'agence n'a pas contesté la nécessité de limiter l'hétérogénéité de la population.
- Un déclin de 1,1 point par mois après l'apparition des premiers symptômes peut être un facteur pronostique pertinent et, par conséquent, la distinction entre les "Normal progressors" et les "Fast progressors" peut être moins arbitraire qu'envisagé initialement.

Toutefois, l'agence a estimé que les amendements au protocole ont été apportés tardivement et qu'ils n'étaient pas suffisamment justifiés. Les contre-arguments pourraient être les suivants:

- La distinction entre "Normal progressors" et "Fast progressors" a été faite en aveugle et de manière suffisamment prospective, en termes de calendrier (2,5 ans avant la levée de l'aveugle) et en termes d'accumulation de données (12 % des patients recrutés qui auraient pu atteindre le point d'analyse primaire de l'étude, ce qui signifie que 88 % des données n'étaient pas collectées et que seuls 8 patients "Fast progressors", répartis dans les 3 bras de traitement, auraient pu atteindre le point d'analyse primaire de l'étude).

- L'exclusion des patients "Fast progressors" de l'analyse primaire a été justifiée de manière adéquate pour limiter les données manquantes, conformément aux directives applicables. La prévision d'un taux d'arrêt de traitement élevé chez les patients "Fast progressors" au moment de l'analyse primaire de l'étude (48 semaines) a été confirmée par un taux d'arrêt de traitement de plus de 50 %, contre 25 % pour les patients "Normal progressors". Cet amendement a également été mis en œuvre de manière adéquate, puisqu'il s'agit d'une décision du coordonateur principal de l'étude et du comité de pilotage de l'étude qui a été validé par toutes les agences, y compris Santé Canada, dans le cadre d'une étude pivot.
- 2) Les données manquantes ont été traitées dans les analyses primaires et de sensibilité prévues avec la méthode d'imputation LOCF (last observation carried forward), créant potentiellement un biais en faveur du traitement

Une demande de réexamen pourrait être déposée sur la base des points suivants:

L'agence a reconnu que le problème de la non-linéarité de la distribution de l'ensemble des données de l'ALSFRS-R utilisées pour le test de l'analyse primaire (test ANCOVA) a été résolu par le test de re-randomisation positif pré-spécifié, qui ne fait pas d'hypothèses sur la normalité de la distribution de ces données.

Toutefois, l'agence a estimé que la méthode LOCF utilisée pour l'imputation des données manquantes pouvait potentiellement biaiser les résultats en faveur du masitinib. Les contre-arguments pourraient être les suivants:

- Diverses analyses de sensibilité, non basées sur la méthode LOCF et demandées par les agences, ont été réalisées en utilisant différentes méthodologies reconnues pour l'imputation des données manquantes, y compris l'imputation multiple ($p=0,020$), l'analyse JTR (jump-to reference) la plus conservatrice ($p=0,039$), et l'analyse CIR (copy of increment) ($p=0,0477$), toutes démontrant la supériorité du masitinib.
 - Le critère prédéfini de survie sans progression (PFS), qui n'est pas affecté par la méthodologie LOCF, a été significativement augmenté de 4 mois.
 - Le critère non paramétrique de l'évaluation combinée de la fonction et de la survie (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.
 - AB Science a proposé une nouvelle population de patients, méthodologiquement justifiée "les patients atteints de SLA avant toute perte de fonction", où le CAFS et la survie globale (OS) sont significativement améliorés.
- 3) La nouvelle population de patients proposée, un sous-groupe appelé "patients atteints de SLA avant toute perte de fonction" qui montre un gain significatif sur la survie globale et le CAFS, est considérée comme post hoc

Une demande de réexamen pourrait être déposée sur la base des points suivants:

AB Science a proposé une population de patients réduite "patients atteints de SLA avant toute perte de fonction", cette population réduite étant justifiée par l'application stricte de la directive de l'EMA (EMA/CHMP/539146/2013) sur l'investigation de sous-groupes de patients dans les études cliniques confirmatoires.

Bien que l'agence ait reconnu que cette population de patients pouvait être logique et conforme aux directives applicables dans SLA, recommandant de sélectionner le plus tôt possible les patients atteints de cette maladie, elle a également estimé que la directive de l'EMA ne s'appliquait qu'aux sous-groupes de patients pré-spécifiés. Un contre-argument à cette opinion, en faveur de l'étude AB10015, est que cette directive de l'EMA stipule *"qu'il pourrait être intéressant d'identifier un sous-groupe qui n'a pas été pré-*

spécifié dans le cadre d'une stratégie de test confirmatoire, où l'efficacité et le rapport risque-bénéfice seraient convaincants".

Dans cette population de patients, l'effet du traitement est exceptionnellement fort, avec un CAFS significatif ($p=0,0290$) et un bénéfice médian significatif à long terme sur la survie globale de +10 mois ($p=0,0395$), et de +22 mois ($p=0,0192$) lorsque les patients sous placebo qui sont passés au masitinib pendant la période d'extension sont censurés au moment du passage au masitinib.

L'agence a également estimé que la survie globale pouvait être biaisée par des facteurs confondants. Un contre-argument à cela pourrait être que la survie globale est le critère d'évaluation de référence dans la SLA et qu'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.

Référence

[1] Getz K. , Smith Z. , Botto E. , Murphy E. , & Dauchy A.. New benchmarks on protocol amendment practices, trends and their impact on clinical trial performance. 2023. <https://doi.org/10.21203/rs.3.rs-3168679/v1>

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

