

Inventiva annonce que lanifibranor a atteint le critère principal et les critères secondaires clés de l'étude clinique de Phase IIb NATIVE dans la stéatohépatite non alcoolique (NASH)

- ▶ Lanifibranor a atteint le critère principal de l'étude avec une réduction statistiquement significative du score d'activité SAF¹, combinant inflammation du foie et « ballooning », sans aggravation de la fibrose dans les populations *Intention de Traiter (ITT)*² et *Per Protocole (PP)*³
- ▶ Lanifibranor a également atteint les principaux critères secondaires de l'étude, notamment la résolution de la NASH sans aggravation de la fibrose⁴ et l'amélioration de la fibrose hépatique sans aggravation de la NASH⁵ dans les populations ITT et PP
- ▶ Lanifibranor est le premier candidat médicament à avoir des effets statistiquement significatifs sur la résolution de la NASH sans aggravation de la fibrose et l'amélioration de la fibrose sans aggravation de la NASH, les principaux critères d'évaluation de la FDA et de l'EMA pour une approbation accélérée pendant la réalisation du développement clinique de Phase III
- ▶ Lanifibranor continue à démontrer un bon profil de tolérabilité
- ▶ Ces résultats positifs soutiennent la décision d'Inventiva de poursuivre le développement clinique de lanifibranor et d'entrer en Phase III

Les résultats de cette étude clinique seront présentés lors de deux conférences téléphoniques en français à 7h30 CET et en anglais à 14h00 CET le 16 juin 2020

Daix (France), le 15 juin 2020 – Inventiva (Euronext : IVA), société biopharmaceutique spécialisée dans le développement clinique de petites molécules administrées par voie orale pour le traitement de la stéatohépatite non alcoolique (NASH), des mucopolysaccharidoses (MPS) et d'autres maladies avec un besoin médical non satisfait significatif, publie aujourd'hui les résultats positifs de son étude clinique de Phase IIb NATIVE (Nash Trial to Validate IVA337 Efficacy) évaluant lanifibranor dans le traitement de la NASH.

¹ Le score de stéatose, d'activité et de fibrose est une mesure semi-quantitative et validée des biopsies hépatiques.

² ITT : inclut tous les patients randomisés dans l'étude.

³ PP : inclut tous les patients pour lesquels les biopsies d'entrée et de fin de traitement sont disponibles sans déviation du protocole pouvant impacter la mesure de l'efficacité.

⁴ *Résolution de la NASH et aucune aggravation de la fibrose* définie comme un score d'inflammation lobulaire CRN égal à 0 ou 1 et un score de « ballooning » hépatocytaire CRN égal à 0 et aucune aggravation du score de fibrose CRN.

⁵ *Amélioration de la fibrose hépatique sans aggravation de la NASH* définie comme une amélioration du score CRN-Fibrose ≥ 1 stade et pas d'augmentation du score CRN-Stéatose ni d'augmentation du score CRN-Inflammation ni d'augmentation du score CRN-Ballooning.

Dans cette étude clinique d'une durée de 24 semaines, lanifibranor, petite molécule administrée par voie orale et seul agoniste pan-PPAR⁶ actuellement en développement clinique pour le traitement de la NASH, a atteint le critère principal de l'étude dans la population ITT ayant reçu la dose de 1200mg/jour avec une diminution statistiquement significative ($p = 0,004$) d'au moins deux points du score SAF⁷ (combinant inflammation du foie et « *ballooning* »), relativement au score avant traitement, sans aggravation de la fibrose. 49% des patients du groupe recevant la dose de 1200mg/jour de lanifibranor ont atteint le critère d'évaluation principal, contre 27% dans le groupe placebo.

Lanifibranor a également atteint plusieurs critères secondaires clés, notamment :

- La résolution de la NASH sans aggravation de la fibrose dans les deux groupes lanifibranor (800mg/jour et 1200mg/jour)
- L'amélioration de la fibrose d'au moins un stade⁸ sans aggravation de la NASH dans le groupe recevant la dose de 1200mg/jour
- La résolution de la NASH et l'amélioration de la fibrose dans les deux groupes lanifibranor (800mg/jour et 1200mg/jour)

Des résultats statistiquement significatifs ont également été obtenus dans les deux groupes lanifibranor (800mg/jour et 1200mg/jour) avec :

- Des diminutions des niveaux d'insuline, de glucose à jeun et d'hémoglobine glyquée (HB1AC) chez les patients atteints de diabète de type 2
- Des diminutions du niveau de triglycérides
- Une augmentation du taux de cholestérol des lipoprotéines de haute densité (HDL)
- Des diminutions des taux d'enzymes hépatiques (ALT, AST et GGT)

Avec ces résultats, lanifibranor est le premier candidat-médicament à obtenir des résultats statistiquement significatifs sur les deux critères principaux⁹ requis pour la demande d'une approbation accélérée auprès de la Food and Drug Administration (FDA) et de l'Agence européenne des médicaments (EMA) pendant le développement clinique de Phase III.

⁶ Un agoniste pan-PPAR est une molécule conçue pour activer les trois isoformes de récepteurs activés par les proliférateurs de peroxyssomes (PPAR) (PPAR α , PPAR δ , PPAR γ), qui sont des protéines nucléaires bien caractérisées régulant l'expression de certains gènes.

⁷ Le score de stéatose, d'activité et de fibrose est une mesure semi-quantitative et validée des biopsies hépatiques.

⁸ Amélioration de la fibrose hépatique ≥ 1 stade sans aggravation de la NASH à la semaine 24 : Amélioration du CRN-F ≥ 1 stade sans augmentation du CRN-S, CRN-I ou CRN-B.

⁹ Résolution de la NASH sans aggravation de la fibrose et amélioration de la fibrose sans aggravation de la NASH.

		Critère principal et critères secondaires					
		Population en Intention de traiter (ITT)			Population Per Protocole (PP)		
		Placebo (N = 81)	Lanifibranor		Placebo (N = 62)	Lanifibranor	
800mg (N = 83)	1200mg (N = 83)		800mg (N = 63)	1200mg (N = 69)			
Critère principal	Diminution \geq 2 points du score d'activité SAF ⁽¹⁾	27%	41% <i>P=0,061</i>	49% <i>P=0,004*</i>	34%	51% <i>P=0,058</i>	55% <i>P=0,015*</i>
Critères secondaires	Résolution de la NASH sans aggravation de la fibrose ⁽²⁾	19%	33% <i>P=0,043*</i>	45% <i>P<0,001*</i>	23%	40% <i>P=0,039*</i>	49% <i>P=0,002*</i>
	Résolution de la NASH sans aggravation de la fibrose ⁽²⁾ chez les patients F2 et F3 ⁽³⁾	9%	34% <i>P=0,011*</i>	44% <i>P<0,001*</i>	11%	40% <i>P=0,016*</i>	51% <i>P<0,001*</i>
	Amélioration de la fibrose d'au moins un stade sans aggravation de la NASH ⁽⁴⁾	24%	28% <i>P=0,53</i>	42% <i>P=0,011*</i>	29%	32% <i>P=0,75</i>	46% <i>P=0,04*</i>
	Résolution de la NASH et amélioration de la fibrose ⁽⁵⁾	7%	21% <i>P=0,017*</i>	31% <i>P<0,001*</i>	10%	24% <i>P=0,036*</i>	33% <i>P=0,001*</i>
	Diminution \geq 2 points du score NAS ⁽⁶⁾ (score d'activité NAFLD) sans aggravation de la fibrose	32%	52% <i>P=0,01*</i>	64% <i>P<0,001*</i>	40%	62% <i>P=0,02*</i>	71% <i>P<0,001*</i>

* Statistiquement significatif selon le plan d'analyse statistique (PAS)

1. La réponse est définie comme une diminution, entre le score avant traitement et la semaine 24, d'au moins 2 points du score d'activité SAF (SAF-A) sans aggravation du score de fibrose CRN (CRN-F). L'absence d'aggravation signifie que le score reste stable ou diminue.

2. Résolution de la NASH sans aggravation de la fibrose à la semaine 24 : CRN-I = 0 ou 1 (CRN-Inflammation), CRN-B = 0 (CRN-Ballooning) et sans aggravation du CRN-F par rapport à la ligne de base.

3. Comprend 188 patients dans la population ITT et 149 dans la population Per Protocole.

4. Amélioration de la fibrose hépatique \geq 1 stade sans aggravation de la NASH à la semaine 24 : Amélioration du CRN-F \geq 1 stade sans augmentation du CRN-S, CRN-I ou CRN-B.

5. Résolution de la NASH et amélioration de la fibrose à la semaine 24 : CRN-I = 0 ou 1, CRN-B = 0 et une amélioration du CRN-F \geq 1 stade.

6. Le score NAS est une mesure semi-quantitative, validée, des biopsies hépatiques qui évalue la gravité de la stéatose, de l'inflammation et du « ballooning ».

Le Prof. Sven Francque, M.D., Ph.D. de l'Hôpital Universitaire d'Anvers et Co-Investigateur principal de l'étude, a déclaré : « Les résultats obtenus avec lanifibranor, le seul agoniste pan-PPAR actuellement en développement clinique dans la NASH, sont extrêmement encourageants, surtout si l'on considère la courte période de traitement de six mois. Les résultats observés dans un délai aussi court suggèrent qu'un traitement prolongé pourrait conduire à des améliorations encore plus significatives. Grâce à ces résultats positifs dans la résolution de la NASH et la réduction de la fibrose, lanifibranor se positionne comme un candidat médicament prometteur dans le domaine de la NASH et nous attendons avec impatience le démarrage de l'étude de Phase III ».

Le Prof. Manal Abdelmalek, M.D., M.P.H. Duke University et Co-Investigateur principal de l'étude avec le Prof. Sven Francque, a ajouté : « *Ce sont des résultats très prometteurs qui se comparent très favorablement à ceux d'autres molécules orales actuellement en développement pour la NASH. Lanifibranor est à ma connaissance le premier candidat médicament qui a réussi à montrer des résultats statistiquement significatifs sur les critères d'évaluation réglementaires de la FDA et de l'EMA pour une approbation accélérée - résolution de la NASH et amélioration de la fibrose. Je suis enthousiasmée par les résultats et la rapidité d'action observés avec lanifibranor, avec des résultats statistiquement significatifs obtenus à la fois sur la résolution de la NASH et sur l'amélioration de la fibrose après seulement six mois de traitement. Compte tenu des nombreux défis autour du développement de médicaments pour le traitement de la NASH, il est remarquable que lanifibranor ait obtenu ces résultats positifs* ».

Pierre Broqua, Ph.D., Directeur Scientifique et cofondateur d'Inventiva, a déclaré : « *Tout d'abord, je tiens à remercier sincèrement les patients, les soignants, les investigateurs, les conseillers et notre équipe pour leur confiance continue, leur dévouement sans faille et leur engagement tout au long de cette étude. Nous sommes tous ravis de ces résultats exceptionnels, d'autant plus qu'à ce jour, il n'existe pas de traitement approuvé pour la NASH malgré des besoins médicaux très significatifs. Lors de cette étude, lanifibranor a atteint à la fois le critère d'évaluation principal et les critères d'évaluation secondaires clés que nous attribuons à son mécanisme d'action différencié. Compte tenu du fait qu'il s'agissait d'une étude mondiale à l'issue de laquelle lanifibranor a atteint à la fois les critères définis par la FDA et par l'EMA en seulement six mois, nous sommes optimistes quant au potentiel de notre candidat médicament dans une étude clinique de Phase III pivot* ».

Sécurité et tolérabilité

Lanifibranor a démontré un profil de tolérabilité globalement favorable, conforme aux observations des études cliniques précédentes. Nous avons compté trois abandons pour cause d'effets indésirables (EI) dans chaque groupe. Les EI étaient généralement d'une gravité légère à modérée. Il y a eu 13 événements indésirables graves (EIG), trois dans le groupe placebo, trois dans le groupe recevant une dose de 800 mg/jour et sept dans le groupe recevant une dose de 1200 mg/jour. Après exclusion des EIG liés à la biopsie, trois EIG ont été observés dans le groupe placebo, deux dans le groupe recevant la dose de 800 mg/jour et quatre dans le groupe recevant la dose de 1200 mg/jour.

Conformément à la pharmacologie connue de la sensibilisation à l'insuline, une légère augmentation de poids a été observée chez les patients traités avec lanifibranor, avec une moyenne de 2,4 kg (2,6%) dans le groupe recevant la dose de 800 mg/jour et de 2,7 kg (3,1%) dans le groupe recevant la dose de 1200 mg/jour. Au total, 14 patients ont signalé un œdème périphérique, deux dans le groupe placebo, cinq dans le groupe recevant la dose de 800 mg/jour et sept dans le groupe recevant la dose de 1200 mg/jour. Tous, sauf un, étaient d'intensité modérée. Un œdème périphérique lié au traitement a été observé chez seulement deux patients dans chaque groupe traité avec lanifibranor. Il n'y a pas eu d'arrêt du traitement pour cause d'œdème.

Patients déclarant un EI grave en cours de traitement (EIG) N (%)	Placebo (N = 81)	Lanifibranor 800mg (N = 83)	Lanifibranor 1200mg (N = 83)
<i>Total</i>	3 (3,7%)	3 (3,6%)	7 (8,4%)
<i>Traitement – EI émergent grave lié à la procédure de biopsie :</i>			
- Hématome/hémorragie post-procédure	-	1 (1,2%)	1 (1,2%)
- Douleur post-procédure	-	-	1 (1,2%)
- Pneumobilie (post-procédure)	-	-	1 (1,2%)
<i>Autre traitement - EI grave émergent :</i>			
- Fracture du poignet	1 (1,2%)	-	-
- Angine de poitrine instable	-	-	1 (1,2%)
- Insuffisance cardiaque	1 (1,2%)	-	-
- Gastro-entérite	-	-	1 (1,2%)
- Pyélonéphrite	-	-	1 (1,2%)
- Pancréatite	-	1 (1,2%)	-
- Maladie indifférenciée du tissu conjonctif	-	1 (1,2%)	-
- Urticaire	1 (1,2%)	-	-
- Opération du pied	-	-	1 (1,2%)

Prochaines étapes

A la suite la publication de ces résultats positifs, Inventiva a décidé de poursuivre le développement clinique de lanifibranor dans le traitement de la NASH et d'entrer en étude pivot de Phase III. A cet effet, la Société prévoit de finaliser le *design* de l'étude correspondant et de rencontrer les autorités réglementaires (FDA et EMA). Inventiva prévoit de présenter les résultats de l'étude clinique de Phase IIb NATIVE lors du *prochain Liver Meeting®* de l'AASLD (*American Association for the Study of Liver Diseases*), qui se tiendra du 13 au 16 novembre 2020.

Conférences téléphoniques et webcasts

Une **conférence téléphonique** sera tenue en **français** demain, le **mardi 16 juin 2020 à 7h30 (CET)**. Pour participer à la conférence téléphonique, veuillez saisir le code **4982708** après avoir composé l'un des numéros suivants :

France : +33 (0) 1 70 70 07 81
 Belgique : +32 (0) 2 793 3847
 Allemagne : +49 (0) 69 2222 2625
 Pays-Bas : +31 (0) 20 795 6614
 Suisse : +41 (0) 44 580 7145
 Royaume-Uni : +44 (0) 2071 928 338
 Etats-Unis : +1 646-741-3167

La présentation accompagnant cette conférence téléphonique sera disponible sur le site Internet d'Inventiva à partir de 7h30 (CET) dans la section « Investisseurs » – « Présentations investisseurs » et pourra être suivie en direct à l'adresse suivante : <https://edge.media-server.com/mmc/p/2p5otx68>.

Une **conférence téléphonique** sera tenue en **anglais** demain, le **mardi 16 juin 2020 à 14h00 (CET)**. Pour participer à la conférence téléphonique, veuillez saisir le code **4785925** après avoir composé l'un des numéros suivants :

France : +33 (0) 1 70 70 07 81
 Belgique : +32 (0) 2 793 3847
 Allemagne : +49 (0) 69 2222 2625
 Pays-Bas : +31 (0) 20 795 6614
 Suisse : +41 (0) 44 580 7145

Royaume-Uni : +44 (0) 2071 928 338
Etats-Unis: +1 646-741-3167

La présentation accompagnant cette conférence téléphonique sera disponible sur le site Internet d'Inventiva à partir de 7h30 (CET) dans la section « Investisseurs » – « Présentations investisseurs » et pourra être suivie en direct à l'adresse suivante : <https://edge.media-server.com/mmc/p/dicwzktp>.

Un replay des deux conférences téléphoniques sera disponible sur le site Internet d'Inventiva après les événements, à l'adresse suivante : <http://inventivapharma.com/fr/investisseurs/presentations-investisseurs/>.

•••

À propos de lanifibranor

Lanifibranor, le candidat médicament le plus avancé d'Inventiva, est une petite molécule administrée par voie orale dont l'action consiste à induire des effets anti-fibrotiques, anti-inflammatoires ainsi que des changements vasculaires et métaboliques positifs en activant les trois isoformes de proliférateurs de peroxysomes (« PPAR »). Les PPAR sont des récepteurs nucléaires bien connus qui régulent la modulation épigénétique. Lanifibranor est un agoniste PPAR conçu pour activer de façon modérée et équipotente les trois isoformes de PPAR, avec une activation équilibrée des PPAR α et PPAR δ , et une activation partielle de PPAR γ . S'il existe d'autres agonistes de PPAR qui ciblent un ou deux isoformes de PPAR, lanifibranor est le seul agoniste de pan-PPAR actuellement en développement clinique. La Société estime que le profil de modulateur pan-PPAR modéré et équilibré de lanifibranor contribue également au bon profil de sécurité et de tolérance qui a été observé dans les essais cliniques et les études précliniques dans lesquels il a été évalué.

A propos de l'étude de Phase IIb NATIVE

L'étude NATIVE (NASH Trial to Validate IVA337 Efficacy) est une étude clinique randomisée, en double aveugle, contrôlée par placebo, d'une durée de 24 semaines évaluant lanifibranor pour le traitement des patients atteints de la NASH. Cet essai avait pour objectif principal d'évaluer l'efficacité de lanifibranor à améliorer l'inflammation du foie et le « ballooning », qui sont les deux marqueurs histologiques inclus dans la définition du critère d'évaluation réglementaire de la résolution de la NASH. Pour être inclus dans l'étude, les patients devaient avoir un diagnostic de la NASH confirmé par une biopsie du foie ainsi qu'un score cumulé d'inflammation et de « ballooning » (mesuré par le score SAF) de trois ou quatre sur quatre, ce qui correspond à une forme modérée à sévère de l'inflammation et du « ballooning »; un score de stéatose supérieur ou égal à 1, ce qui correspond à une forme modérée à sévère de la stéatose; et un score de fibrose inférieur ou égal à 4, ce qui correspond à une absence de cirrhose. L'objectif principal de l'étude est une diminution du score cumulé de l'inflammation et du « ballooning » de deux points par rapport à la valeur initiale, sans aggravation de la fibrose. Les critères secondaires incluent l'amélioration de chacun des scores de stéatose, d'inflammation, de « ballooning » et de fibrose mesurés par le score d'activité SAF, des améliorations dans d'autres mesures de la fibrose, dans plusieurs marqueurs métaboliques, de la stéatose, de l'inflammation et du « ballooning » mesurées à l'aide du score « NAS », et la sécurité.

Un total de 247 patients atteints de NASH ont été inclus dans l'étude dans plus de 71 sites en Australie, au Canada, aux États-Unis, en Europe et à Maurice.

À propos d'Inventiva

Inventiva est une société biopharmaceutique spécialisée dans le développement clinique de petites molécules administrées par voie orale pour le traitement de la NASH, des MPS et d'autres maladies avec un besoin médical non satisfait significatif.

Forte de son expertise et de son expérience significative dans le développement de composés ciblant les récepteurs nucléaires, les facteurs de transcription et la modulation épigénétique, Inventiva développe actuellement deux candidats médicaments, ainsi qu'un portefeuille de plusieurs programmes en stade préclinique.

Lanifibranor, son candidat médicament le plus avancé, est actuellement en cours de développement pour le traitement de patients atteints de la NASH, une maladie hépatique chronique et progressive. Inventiva évalue actuellement lanifibranor dans le cadre d'un essai clinique de Phase IIb pour le traitement de cette maladie, pour laquelle il n'existe à ce jour aucun traitement approuvé.

Odiparcil est le second candidat médicament au stade clinique que Inventiva développe pour le traitement de patients souffrant de la MPS, un groupe de maladies génétiques rares. Un essai clinique de Phase I/II chez l'enfant atteint de la MPS VI est en cours de préparation suite à la publication des résultats positifs de l'essai clinique de Phase IIa réalisé chez des patients adultes atteints de la même maladie fin 2019.

En parallèle, Inventiva est en cours de sélection d'un candidat médicament en oncologie pour son programme dans la voie de signalisation Hippo. Par ailleurs, la Société a conclu un partenariat stratégique avec AbbVie dans le domaine des maladies auto-immunes. AbbVie a démarré le développement clinique d'ABBV-157, un candidat médicament pour le traitement de la forme modérée à sévère du psoriasis, issu de sa collaboration avec Inventiva. Ce partenariat permet le versement à Inventiva de paiements d'étapes en fonction de l'atteinte d'objectifs précliniques, cliniques, réglementaires et commerciaux ainsi que des redevances sur les ventes des produits développés dans le cadre de ce partenariat.

La Société dispose d'une équipe scientifique d'environ 70 personnes dotée d'une forte expertise en biologie, chimie médicinale et computationnelle, pharmacocinétique et pharmacologie ainsi qu'en développement clinique. Par ailleurs, Inventiva dispose d'une chimiothèque d'environ 240.000 molécules, dont environ 60% sont la propriété de la Société, ainsi que de ses propres laboratoires et équipements.

Inventiva est une société cotée sur le compartiment C du marché réglementé d'Euronext Paris (Euronext : IVA – ISIN : FR0013233012). www.inventivapharma.com

Contacts

Inventiva

Frédéric Cren
Président-directeur général
info@inventivapharma.com
+33 3 80 44 75 00

Brunswick Group

Yannick Tetzlaff /
Tristan Roquet Montegon /
Aude Lepreux
Relations médias
inventiva@brunswickgroup.com
+33 1 53 96 83 83

Westwicke, an ICR Company

Patricia L. Bank
Relations investisseurs
patti.bank@westwicke.com
+ 1 415 513-1284

Avertissement

Ce communiqué de presse contient des déclarations prospectives, des prévisions et des estimations à l'égard des études cliniques d'Inventiva, des plans cliniques de développements et des futures activités d'Inventiva. Certaines de ces déclarations, prévisions et estimations peuvent être reconnues par l'utilisation de mots tels que, sans limitation, « croit », « anticipe », « s'attend à », « projette », « planifie », « cherche », « estime », « peut », « veut » et « continue » et autres expressions similaires. Ces déclarations ne se rapportent pas à des faits historiquement avérés, mais constituent des projections, estimations et autres données à caractère prévisionnel basées sur l'opinion des dirigeants. Ces déclarations traduisent les opinions et hypothèses qui ont été retenues à la date à laquelle elles ont été faites. Elles sont sujettes à des risques et incertitudes connus ou inconnus desquels les résultats futurs, la performance ou les événements à venir peuvent significativement différer de ceux qui sont indiqués ou induits dans ces déclarations. Les événements réels sont difficiles à prédire et peuvent dépendre de facteurs qui sont hors du contrôle d'Inventiva. En ce qui concerne le portefeuille des produits candidats, il ne peut en aucun cas être garanti que les résultats des études cliniques seront disponibles dans les délais prévus, que les futures études cliniques seront lancées comme prévu, ou que ces candidats recevront les homologations réglementaires nécessaires. Par conséquent, les résultats réels peuvent s'avérer sensiblement différents des résultats, performances ou réalisations futurs anticipés tels qu'ils sont exprimés ou sous-entendus par ces déclarations, prévisions et estimations. Compte tenu de ces incertitudes, aucune déclaration n'est faite quant à l'exactitude ou l'équité de ces déclarations prospectives, prévisions et estimations. En outre, les énoncés

prospectifs, prévisions et estimations ne sont valables qu'à la date du présent communiqué. Les lecteurs sont donc invités à ne pas se fier indûment à ces déclarations prospectives.

Nous vous invitons à vous référer au document d'enregistrement universel enregistré auprès de l'Autorité des Marchés Financiers le 7 février 2020 sous le numéro D.20-0038 pour obtenir des informations complémentaires concernant ces facteurs, risques et incertitudes.

Sauf si la loi l'exige, Inventiva n'a aucunement l'intention ni l'obligation de mettre à jour ou de modifier les déclarations à caractère prévisionnel susvisées. Inventiva ne peut donc être tenue pour responsable des conséquences pouvant résulter de l'utilisation qui serait faite de ces déclarations.