

« *The New England Journal of Medicine* » publie les résultats de l'étude clinique de Phase IIb NATIVE d'Inventiva avec lanifibranor dans la NASH

- ▶ Dans l'étude clinique de Phase IIb, lanifibranor avait atteint les critères d'évaluation principaux et secondaires, incluant la résolution de la NASH sans aggravation de la fibrose et l'amélioration de la fibrose hépatique sans aggravation de la NASH
- ▶ NATIVE a été la première étude clinique à démontrer un effet sur le critère histologique combinant résolution de la NASH et amélioration de la fibrose
- ▶ L'étude clinique pivot de Phase III NATiv3¹ avec lanifibranor dans la NASH est actuellement en cours suite à l'ouverture des premiers sites cliniques et le début du *screening* des patients aux Etats Unis
- ▶ Sur la base des résultats principaux de l'étude NATiv3 prévus au S2 2024, Inventiva entend obtenir une autorisation de mise sur le marché accélérée aux Etats-Unis et conditionnelle dans l'Union Européenne pour lanifibranor

Daix (France), Long Island City (New York, Etats-Unis), le 20 Octobre 2021 Inventiva (Euronext Paris et Nasdaq : 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, annonce aujourd'hui la publication des résultats de l'étude clinique de Phase IIb NATIVE (Nash Trial to Validate IVA337 Efficacy) évaluant lanifibranor pour le traitement de la NASH par la prestigieuse revue médicale évaluée par des pairs « *The New England Journal of Medicine* » (NEJM).

Dans cette étude clinique d'une durée de 24 semaines, lanifibranor, petite molécule administrée par voie orale et seul agoniste pan-PPAR actuellement en développement clinique pour le traitement de la NASH, avait atteint le critère d'évaluation principal de l'étude à la dose de 1200mg/jour avec une diminution statistiquement significative du score de stéatose, d'activité et de fibrose (SAF) sans aggravation de la fibrose dans les populations Intention de Traiter (ITT²) et Per Protocole (PP³). Le score SAF combine inflammation du foie et « ballooning ».

Lanifibranor avait également atteint les principaux critères d'évaluations secondaires, 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, ainsi que le critère histologique combinant résolution de la NASH et amélioration de la fibrose. Avec ces résultats, lanifibranor est le premier candidat médicament administré par voie orale à avoir des effets statistiquement significatifs sur les principaux critères d'évaluation de la U.S. Food and Drug Administration (FDA) et de l'Agence Européenne des Médicaments (EMA) pour obtenir une autorisation de mise

¹Pour plus d'informations: clinicaltrials.gov/NCT04849728

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

³ PP : inclut tous les patients pour lesquels les biopsies jumelées sont disponibles sans déviation 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.

sur le marché accélérée aux Etats-Unis et conditionnelle dans l'Union Européenne pour le développement clinique de Phase III de lanifibranor.

Les résultats de l'étude clinique de Phase IIb NATIVE ont été publiés en juin 2020 conformément au protocole de l'étude et au plan d'analyse statistique (« *Statistical Analysis Plan* ») en utilisant une méthode d'imputation simple des données manquantes, une méthode conservatrice qui considère les données de biopsie manquantes de fin d'étude comme des non-répondeurs. Les données présentées dans *The New England Journal of Medicine* sont issues d'analyses supplémentaires calculées conformément aux exigences du journal en utilisant une méthode d'imputation multiple des données manquantes de biopsie de fin d'étude.

Les différentes méthodes statistiques conduisent à des résultats similaires, tels que présentés dans le tableau ci-dessous, et confirment la robustesse de résultats de l'étude NATIVE.

		Critère principal et critères secondaires					
		Population en <i>Intention de traiter</i> (ITT)					
		Méthode d'imputation unique			Méthode d'imputation multiple		
		Placebo (N = 81)	Lanifibranor		Placebo (N = 81)	Lanifibranor	
800mg (N = 83)	1200mg (N = 83)		800mg (N = 83)	1200mg (N = 83)			
Critère principal	Diminution \geq 2 points du score d'activité SAF ⁽¹⁾	27%	41%	49%	33%	48%	55%
	Ratio de risque [95%CI] ⁽⁵⁾		1.52 [0.98-2.12] <i>P=0.061</i>	1.82 [1.24-2.40] <i>P=0.004</i>		1.45 [1.00-2.10] <i>P=0.073</i>	1.69 [1.22-2.34] <i>P=0.007</i>
Critères secondaires	Résolution de la NASH sans aggravation de la fibrose ⁽²⁾	19%	33%	45%	22%	39%	49%
	Ratio de risque [95%CI] ⁽⁵⁾⁽⁶⁾		1.75 [1.02-2.68] <i>P=0.043</i>	2.41 [1.53-3.35] <i>P<0.001</i>		1.70 [1.07-2.71] <i>P=0.039</i>	2.20 [1.49-3.26] <i>P<0.001</i>
	Amélioration de la fibrose d'au moins un stade sans aggravation de la NASH ⁽³⁾	24%	28%	42%	29%	34%	48%
	Ratio de risque [95%CI] ⁽⁵⁾⁽⁶⁾		1.18 [0.68-1.86] <i>P=0.530</i>	1.80 [1.16-2.51] <i>P=0.011</i>		1.15 [0.72-1.85] <i>P=0.561</i>	1.68 [1.15-2.46] <i>P=0.017</i>
	Résolution de la NASH et amélioration de la fibrose ⁽⁴⁾	7%	21%	31%	9%	25%	35%
	Ratio de risque [95%CI] ⁽⁵⁾⁽⁶⁾		2.71 [1.16-5.40] <i>P=0.017</i>	4.25 [2.02-7.37] <i>P<0.001</i>		2.57 [1.2-5.51] <i>P=0.018</i>	3.95 [2.03-7.66] <i>P<0.001</i>

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. 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.

4. 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.

5. Le rapport de risque a été calculé selon la méthode de Cochran-Mantel-Haenszel, stratifié en fonction du statut diabétique au départ, et peut être interprété comme le rapport entre le % de répondeurs sous lanifibranor et le % de répondeurs sous placebo.

6. Conformément aux recommandations du *The New England Journal of Medicine*, les p values n'ont pas été incluses pour les critères secondaires et n'apparaissent pas dans la publication.

Au cours de l'étude, lanifibranor a également démontré un profil de tolérance globalement favorable, conforme aux observations des études cliniques précédentes. Les taux d'abandon de l'étude suite à des événements indésirables étaient de 3,6% pour 1200 mg, 4,8% pour 800mg et 3,7% pour le placebo, la majorité étant d'intensité légère ou modérée. Le taux d'événements indésirables graves liés au traitement (TEAE) était similaire dans les trois groupes (< 4 %) et les deux TEAE graves (insuffisance cardiaque légère ; urticaire) sont tous deux survenus dans le groupe placebo.

Les résultats de l'étude clinique de Phase IIb NATIVE ont contribué à l'obtention du statut de « *Breakthrough Therapy* » accordé par la FDA à lanifibranor dans la NASH en 2020 et ont permis à Inventiva d'initier l'étude clinique pivot de Phase III NATIV3 qui est actuellement en cours suite à l'activation des premiers sites cliniques et le début du *screening* des patients aux Etats-Unis en septembre 2021. Sur la base des résultats principaux de l'étude NATIV3 prévus au deuxième semestre 2024, Inventiva entend obtenir une autorisation de mise sur le marché accélérée aux Etats-Unis et conditionnelle dans l'Union Européenne pour lanifibranor.

Pierre Broqua, Directeur Scientifique et cofondateur d'Inventiva, a commenté : « *Nous sommes ravis que les résultats de notre étude clinique de Phase IIb NATIVE dans la NASH soient publiés dans la célèbre et influente revue The New England Journal of Medicine, reflétant l'importance clinique et la rigueur scientifique de notre programme de développement de lanifibranor. Avec ces excellents résultats de Phase IIb et suite au lancement récent de l'étude clinique de Phase III, nous sommes convaincus que lanifibranor, avec ses caractéristiques uniques d'agoniste pan-PPAR, est idéalement positionné dans le domaine de la NASH. Nous sommes impatients d'avancer dans sa phase de développement pivot.* »

Sven Francque, M.D., Ph.D., Professeur à l'Hôpital Universitaire d'Anvers et co-investigateur principal de l'étude clinique de Phase III NATIV3, a déclaré : « *La publication des résultats de l'étude de Phase IIb NATIVE dans The New England Journal of Medicine est un accomplissement scientifique important et représente une étape clé pour les patients qui ont participé à cette étude et ceux qui sont dans l'attente d'un traitement. L'équipe d'Inventiva et tous les investigateurs, dont je fais partie, sont très reconnaissants envers tous les patients qui ont participé à l'étude et ceux qui participeront à l'étude de Phase III NATIV3 qui vient d'être lancée. Cette publication est une contribution majeure au domaine de la NASH.* »

Prof. Manal Abdelmalek, Division de gastroentérologie et d'hépatologie à l'université de Duke, co-investigateur principal de l'étude clinique de Phase IIb NATIVE, a ajouté : « *Lors de la définition d'une stratégie thérapeutique, il est important de disposer d'un candidat médicament qui cible non seulement la NASH mais aussi la fibrose, qui est le principal facteur de mortalité chez les patients atteints de la NASH. L'étude NATIVE a été la première étude clinique de Phase IIb à atteindre le critère d'évaluation histologique combinant résolution de la NASH et amélioration de la fibrose, les critères réglementaires de la FDA et de l'EMA. Même si nous avons observé une légère prise de poids chez les patients au cours de l'étude, ceux traités avec lanifibranor étaient métaboliquement sains et présentaient de meilleurs profils lipidiques et glycémiques, ce qui est essentiel pour les patients présentant un risque plus élevé de complications cardiovasculaires. Les données de la Phase IIb nous rendent très optimistes pour l'étude clinique de Phase III NATIV3.* »

Jean-Louis Junien, Président du Conseil Scientifique d'Inventiva, a commenté : « *Cet article traduit l'expertise et la maîtrise approfondie de l'équipe d'Inventiva des mécanismes d'action des récepteurs nucléaires, et plus particulièrement des agonistes PPAR. La combinaison de cette expertise avec l'expérience approfondie en biologie, chimie et en pharmacologie, ont permis à Inventiva de développer un candidat médicament aussi unique que lanifibranor.* »

Détails de publication

Titre de l'article : « *A Randomized Controlled Trial of the panPPAR agonist lanifibranor in NASH* »

Date de publication : 21 octobre 2021

Auteurs : Sven M. Francque, Pierre Bedossa, Vlad Ratziu, Quentin M. Anstee, Elisabetta Bugianesi, Arun J. Sanyal, Rohit Loomba, Stephen A. Harrison, Rozalina Balabanska, Lyudmila Mateva, Nicolas Lanthier, Naim Alkhouri, Christophe Moreno, Jörn M. Schattenberg, Diana Stefanova-Petrova, Luisa Vonghia, Régine Rouzier, Maeva Guillaume, Alexander Hodge, Manuel Romero-Gómez, Philippe Huot-Marchand, Martine Baudin, Marie-Paule Richard, Jean-Louis Abitbol, Pierre Broqua, Jean-Louis Junien, Manal F. Abdelmalek.

Version en ligne : <http://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2036205>

Version papier : October 21, 2021 vol. 385 no. 17

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 peroxyosomes (« 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. En plus du statut de « Fast Track », la Food and Drug Administration (FDA) américaine a accordé les statuts de « Breakthrough Therapy » et de « Fast Track » à lanifibranor pour le traitement de la NASH.

À propos de la NASH

La stéatohépatite non alcoolique (NASH) est une maladie grave du foie caractérisée par une accumulation excessive de graisse dans le foie, une inflammation chronique et des lésions tissulaires (hépatite), entraînant une fibrose progressive qui peut conduire à la cirrhose, puis à l'hypertension portale, à l'insuffisance hépatique et à un éventuel cancer du foie. La prévalence de la NASH augmente rapidement dans le monde, parallèlement aux épidémies croissantes d'obésité et de diabète de type 2 (T2DM). En conséquence, la proportion et le nombre de greffes de foie attribuables à la NASH n'ont cessé de croître considérablement au cours des dernières années. À ce jour, il n'existe toujours pas de médicament approuvé pour le traitement de la NASH.

À propos de l'étude clinique de Phase IIb NATIVE

L'étude NATIVE (NASH Trial to Validate IVA337 Efficacy) était 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 était 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 incluaient 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 » (Score d'activité NAFLD), 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 important 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 courante et progressive, pour laquelle il n'existe actuellement aucun traitement approuvé. En 2020, Inventiva a publié des résultats positifs de son étude clinique de Phase IIb évaluant lanifibranor pour le traitement des patients atteints de la NASH et a obtenu les statuts de « Breakthrough Therapy » et de « Fast Track » de la *Food and Drug Administration* (FDA) américaine pour lanifibranor dans le traitement de la NASH. Lanifibranor est actuellement en cours d'évaluation dans le cadre d'une étude clinique pivot de Phase III.

Odiparcil est le second candidat médicament au stade clinique que Inventiva développe pour le traitement de patients souffrant d'un sous-type de MPS, un groupe de maladies génétiques rares. En 2019, Inventiva a publié des résultats positifs de son étude clinique de Phase IIa évaluant odiparcil pour le traitement des patients adultes atteints de la MPS VI et a obtenu les statuts de « Fast Track » et de « maladie pédiatrique rare » de la FDA américaine pour odiparcil dans la MPS VI.

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 Paris : IVA – ISIN : FR0013233012) et sur le marché Nasdaq Global Market aux États-Unis (symbole : IVA).

www.inventivapharma.com

Contacts

Inventiva

Pascaline Clerc
VP Global External Affairs
media@inventivapharma.com
+1 240 620 9175

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. Les résultats obtenus peuvent être éloignés des résultats futurs décrits, induits ou anticipés dans lesdites déclarations prospectives en raison d'un nombre important de facteurs, notamment par le fait qu'Inventiva est une société en phase clinique qui n'a pas de produits approuvés et qui n'a pas d'historique de revenus générés par la vente de produits. Ces facteurs sont notamment, les pertes importantes générées depuis la création, d'Inventiva, un historique d'exploitation limité, l'absence de revenus générés par la vente des produits d'Inventiva, le besoin de fonds supplémentaires pour financer ses opérations. Le succès futur d'Inventiva dépend également de la réussite du développement clinique, de l'obtention d'approbations réglementaires et de la commercialisation ultérieure de ses produits candidats actuels et futurs. Les études précliniques ou les essais cliniques antérieurs ne sont pas nécessairement prédictifs des résultats futurs et les résultats des essais cliniques d'Inventiva peuvent ne pas confirmer les bénéfices présentés des produits candidats d'Inventiva. Inventiva peut rencontrer des retards importants dans ses essais cliniques ou Inventiva peut échouer à démontrer la sécurité et l'efficacité de ses produits vis-à-vis des autorités réglementaires compétentes. Recruter et retenir des patients dans les essais cliniques est un processus long et coûteux qui pourrait être rendu plus difficile ou impossible par de multiples facteurs indépendants de la volonté d'Inventiva. Les produits candidats d'Inventiva pourraient provoquer des effets indésirables ou avoir d'autres propriétés qui pourraient retarder ou empêcher leur approbation réglementaire, ou limiter leur potentiel commercial, Inventiva fait face à une concurrence importante et les activités, les études précliniques et les programmes de développement clinique d'Inventiva ainsi que les calendriers, sa situation financière et ses résultats d'exploitation pourraient être significativement affectés par la pandémie actuelle de COVID-19. 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 pour l'exercice clos le 31 décembre 2020 déposé auprès de l'Autorité des marchés financiers le 15 mars 2021, le Rapport Annuel (« Form 20-F ») pour l'exercice clos le 31 décembre 2020 déposé auprès de la « Securities and Exchange Commission » le 15 mars 2021 ainsi que le rapport financier annuel pour l'exercice clos le 31 décembre 2020 pour obtenir des informations complémentaires concernant ces facteurs, risques et incertitudes.

Sous réserve de la réglementation applicable, Inventiva ne prend aucun engagement de mise à jour ou de révision des informations contenues dans ce communiqué. Inventiva ne peut donc être tenue pour responsable des conséquences pouvant résulter de l'utilisation qui serait faite de ces déclarations.