
PRESS RELEASE

GENFIT : GNS561 montre une activité antitumorale prometteuse en combinaison thérapeutique

- **Données préliminaires très encourageantes de l'étude de Phase 1b en cours évaluant le médicament expérimental GNS561 associé à un inhibiteur de MEK (MEKi) dans le cholangiocarcinome (CCA) avec mutation KRAS, positionnant cette combinaison innovante comme une nouvelle approche thérapeutique potentielle pour les cancers difficiles à traiter :**
 - **Pas de toxicité dose-limitante observée à ce jour, permettant la poursuite du recrutement d'une troisième cohorte de patients**
 - **La combinaison GNS561 + MEKi a démontré une stabilisation de la maladie chez tous les patients évaluables, avec des signes de réduction tumorale dans un sous-groupe de patients, justifiant la poursuite de l'investigation**
 - **Doses recommandées pour la Phase 2 attendues au premier semestre 2026**

Lille (France), Cambridge (Massachusetts, United States), Zurich (Switzerland), le 10 décembre 2025 - **GENFIT (Euronext: GNFT)**, société biopharmaceutique engagée dans l'amélioration de la vie des patients atteints de maladies rares du foie pouvant engager le pronostic vital, annonce aujourd'hui des données préliminaires de Phase 1b encourageantes issues de son essai clinique évaluant GNS561 en combinaison dans le CCA.

Contexte et objectif de l'essai clinique

Le CCA est un cancer rare et agressif des voies biliaires, souvent diagnostiqué à un stade avancé. Le besoin médical non satisfait se caractérise par des limites importantes des traitements actuels et un pronostic défavorable. GNS561 est une petite molécule en cours de développement ciblant PPT1, entraînant une inhibition de l'autophagie et une dysfonction lysosomale, perturbant ainsi les mécanismes de survie des cellules cancéreuses. En bloquant l'autophagie, GNS561 favorise la mort cellulaire des cellules cancéreuses et pourrait renforcer la sensibilité à d'autres traitements. L'association de GNS561 avec un MEKi vise à libérer un potentiel synergique en ciblant simultanément l'autophagie et les voies de signalisation MAPK. Dans l'étude de Phase 1b en cours, des patients atteints de CCA avancé avec mutation KRAS, ayant préalablement reçu – sans succès – une ou deux lignes de traitement standard, sont inclus afin d'évaluer la sécurité et la tolérabilité de GNS561 en combinaison avec le trametinib, un MEKi, et de déterminer les doses recommandées à administrer en Phase 2.

Résultats préliminaires

L'analyse a porté sur 9 patients présentant une maladie mesurable à l'inclusion, dont 4 ont bénéficié d'une évaluation tumorale à la semaine 6. À cette étape, la thérapie combinée a démontré :

- **Une stabilisation de la maladie chez les 4 patients évalués, ayant tous connu une progression de celle-ci sous leur traitement antérieur ;**

PRESS RELEASE

- Une réduction tumorale dans un sous-groupe de patients, avec la meilleure des réponses montrant une diminution de 20 %, proche du seuil de réponse partielle (PR).

Obtenir un contrôle de la maladie et une réduction tumorale dans une population de patients atteints de CCA avancé, et aussi lourdement prétraités, constitue un signal significatif d'activité antitumorale.

Impact clinique

Les résultats obtenus à ce jour mettent en lumière un potentiel significatif pour combler un besoin médical crucial en oncologie. Les patients atteints de tumeurs solides avancées, en progression après plusieurs lignes de traitement, disposent de très peu d'options thérapeutiques et présentent un pronostic défavorable. La capacité de la combinaison associant le médicament expérimental GNS561 avec un MEKi à contrôler la maladie dans cette population particulièrement difficile à traiter représenterait une avancée significative. Le schéma constant de stabilisation observé chez tous les patients évalués, associé à une réduction tumorale objective dans un sous-groupe de patients lourdement prétraités, suggère que cette combinaison pourrait offrir un bénéfice clinique tangible. L'optimisation des doses et de la sélection des patients pourraient permettre d'améliorer encore les taux de réponse.

Dr. Mark Yarchoan, Associate Professor of Oncology at John Hopkins Medicine (Baltimore, MD, USA), investigateur principal du programme, a déclaré : « *Le cholangiocarcinome avancé avec mutation KRAS demeure un défi clinique majeur, et l'activité émergente observée dans cette étude initiale est encourageante. L'inhibition de MEK, seule, ayant historiquement montré une efficacité limitée dans ce contexte, les premiers signes de bénéfice obtenus grâce au double ciblage de l'autophagie et de la voie MAPK apportent une justification solide à la poursuite de l'évaluation de cette stratégie de combinaison.* »

Pascal Prigent, Directeur Général de GENFIT, a ajouté : « *Ces premiers résultats laissent entrevoir un potentiel de rupture pour les patients disposant de peu d'options thérapeutiques, et nous mettons tout en œuvre pour faire progresser rapidement ce programme au bénéfice des personnes touchées par le cholangiocarcinome. Nous prévoyons également d'explorer le potentiel de GNS561 en association avec d'autres agents, ainsi que dans d'autres types de tumeurs où l'inhibition de l'autophagie joue un rôle central.* »

Prochaines étapes de développement

L'escalade de dose en phase 1b se poursuivra comme prévu afin de confirmer le signal d'activité, avec de nouvelles données sur les prochaines cohortes de patients attendues au premier trimestre 2026. Ces résultats permettront de définir les doses recommandées pour la combinaison à administrer en phase 2 ; la finalisation de cette étape étant attendue au premier semestre 2026. Le démarrage de la phase 2 est prévu au second semestre 2026.

FIN

PRESS RELEASE

À PROPOS DU CHOLANGIOPAPILLOME (CCA)

Le cancer des voies biliaires (BTC) est la deuxième tumeur primitive du foie la plus fréquente dans le monde. Le cholangiopapillome (CCA), qui représente environ 15 % de toutes les tumeurs primitives du foie et 3 % des cancers gastro-intestinaux, est une forme de BTC. Selon son origine anatomique, le CCA se divise en CCA intra-hépatique (iCCA) et CCA extra-hépatique (eCCA), ce dernier regroupant les formes péri-hilaires (pCCA) et distales (dCCA). Le diagnostic précoce du CCA demeure un défi majeur, car la plupart des patients à un stade initial ne présentent pas de symptômes, en raison d'une obstruction biliaire limitée. Les symptômes sont souvent liés à une cirrhose sous-jacente, présente chez certains patients atteints de CCA. Ainsi, la majorité des patients sont diagnostiqués à un stade avancé, ce qui limite l'accès à des traitements potentiellement curatifs. Les options thérapeutiques restent limitées pour cette maladie agressive. Les taux de survie à 5 ans chutent à 5-15 % dans les formes avancées et non résécables. La seule option curative demeure la résection chirurgicale, mais au moment du diagnostic, seulement 25 % des patients sont éligibles à la chirurgie. De plus, même après une chirurgie à visée curative, les résultats cliniques restent décevants, avec des taux de survie à 5 ans compris entre 7 % et 20 %.

À PROPOS DE GNS561

GNS561 est un agent lysosomotropique innovant, premier de sa classe, doté d'un mécanisme d'action inédit. En association avec des inhibiteurs de MEK, GNS561 cible des voies complémentaires essentielles à la survie et à la prolifération des cellules cancéreuses, induisant une activité antitumorale puissante. Cette combinaison est développée comme une thérapie de rupture potentielle pour les patients atteints de tumeurs solides avancées. En décembre 2021, GENFIT a obtenu auprès de Genoscience Pharma les droits exclusifs de développement et de commercialisation de GNS561 dans le CCA aux États-Unis, au Canada et en Europe, incluant le Royaume-Uni et la Suisse. Début 2025, GENFIT a finalisé l'acquisition de l'intégralité des droits de propriété intellectuelle de GNS561 auprès de Genoscience Pharma, élargissant ainsi les droits initiaux obtenus en 2021.

À PROPOS DE L'ÉTUDE GNS561-222-1

L'étude GNS561-222-1 est un essai clinique de phase I/II en cours, évaluant la sécurité, la tolérance et l'efficacité de GNS561 en association avec un inhibiteur de MEK chez des patients atteints de tumeurs solides avancées. L'essai utilise les critères RECIST 1.1 pour l'évaluation de la réponse tumorale et intègre des analyses biomarqueurs approfondies afin d'identifier les marqueurs prédictifs de réponse.

À PROPOS DE GENFIT

GENFIT est une société biopharmaceutique engagée dans l'amélioration de la vie des patients atteints de maladies rares du foie associées à un risque vital et pour lesquelles le besoin médical reste largement insatisfait. Pionnière dans la recherche et le développement clinique dans ce domaine, GENFIT s'appuie sur un héritage scientifique solide, bâti sur plus de deux décennies. Aujourd'hui, GENFIT cible la décompensation aigüe sur cirrhose (Acute on-Chronic Liver Failure – ACLF), ainsi que les pathologies

PRESS RELEASE

associées comme la décompensation aiguë (DA) ou l'encéphalopathie hépatique (EH). Elle développe des actifs thérapeutiques aux mécanismes d'action complémentaires, choisis pour cibler les voies physiopathologiques clés. La société s'intéresse également à d'autres pathologies graves comme le cholangiocarcinome (CCA), les troubles du cycle de l'urée (UCD) et l'acidémie organique (AO). Son portefeuille R&D, couvrant plusieurs stades de développement, favorise un flux de données régulier. L'expertise de GENFIT dans le développement de molécules à fort potentiel – des stades précoces jusqu'aux phases avancées de pré-commercialisation – s'est concrétisée en 2024 par l'approbation accélérée d'Iqirvo® (elafibranor) par la U.S. Food and Drug Administration (FDA), la European Medicines Agency (EMA) et la Medicines and Healthcare products Regulatory Agency (MHRA) au Royaume-Uni, dans le traitement la Cholangite Biliaire Primitive (PBC). Iqirvo® est désormais commercialisé dans plusieurs pays. Au-delà des thérapies, GENFIT dispose également d'une franchise diagnostique incluant NIS2+®, utilisée pour la détection de la metabolic dysfunction-associated steatohepatitis (MASH, anciennement stéatohépatite non alcoolique – NASH). GENFIT, installée à Lille, Paris (France), Zurich (Suisse) et Cambridge, MA (États-Unis), est une société cotée sur le marché réglementé d'Euronext à Paris, Compartiment B (Euronext : GNFT). En 2021, Ipsen est devenu l'un des actionnaires les plus importants de GENFIT avec une prise de participation de 8 % au capital de la Société. www.genfit.fr.

AVERTISSEMENT

Ce communiqué de presse contient des déclarations prospectives à propos de GENFIT et en particulier des déclarations prospectives relatives à l'achèvement de la phase 1b et au lancement de la phase 2 de l'essai clinique en cours ; au potentiel de GNS561 en combinaison avec des MEKi pour offrir un bénéfice clinique significatif et représenter une avancée thérapeutique pour les patients atteints de tumeurs solides avancées ; à la possibilité d'améliorer les taux de réponse grâce à l'optimisation du dosage et de la sélection des patients ; aux projets d'études complémentaires qui évaluerait GNS561 en association avec d'autres molécules et dans d'autres types de tumeurs ; et à l'engagement de GENFIT à faire progresser les options de traitement dans la CCA. L'utilisation de certains mots, comme « penser », « potentiel », « espérer », « devrait », « pourrait », « si » et d'autres tournures ou expressions similaires, a pour but d'identifier ces déclarations prospectives. Bien que la Société considère que ses projections sont basées sur des hypothèses et attentes raisonnables de sa Direction Générale, ces déclarations prospectives peuvent être remises en cause par un certain nombre d'aléas et d'incertitudes connus ou inconnus, ce qui pourrait donner lieu à des résultats substantiellement différents de ceux décrits, induits ou anticipés dans lesdites déclarations prospectives. Ces aléas et incertitudes comprennent, parmi d'autres, les incertitudes inhérentes à la recherche et développement, en ce compris celles liées aux programmes non cliniques et précliniques, la reproductibilité des résultats précliniques, la transposition des données issues de modèles animaux à la biologie humaine, la sécurité d'emploi des candidats-médicaments, au progrès, aux coûts et aux résultats des essais cliniques prévus et en cours, aux examens et autorisations d'autorités réglementaires aux Etats-Unis, en Europe et au niveau mondial concernant les candidats-médicaments et solutions diagnostiques, le prix, l'approbation et le succès commercial d'elafibranor dans les pays concernés, à la fluctuation des devises, à la capacité de la Société à continuer

PRESS RELEASE

à lever des fonds pour son développement. Ces aléas et incertitudes comprennent également ceux développés au chapitre 2 « Facteurs de Risques et Contrôle Interne » du Document d'Enregistrement Universel 2024 de la Société déposé le 29 avril 2025 (n° D.25-0331) auprès de l'Autorité des marchés financiers (« AMF ») qui est disponible sur les sites internet de GENFIT (www.genfit.fr) et de l'AMF (www.amf.org) et ceux développés dans les documents publics et rapports déposés auprès de la Securities and Exchange Commission américaine (« SEC »), dont le Document de Form 20-F déposé auprès de la SEC à la même date et dans les documents et rapports consécutifs déposés auprès de l'AMF et de la SEC, incluant le Rapport Semestriel d'Activité et Financier au 30 juin 2025, ou rendus publics par ailleurs par la Société. De plus, même si les résultats, la performance, la situation financière et la liquidité de la Société et le développement du secteur industriel dans lequel elle évolue sont en ligne avec de telles déclarations prospectives, elles ne sauraient être prédictives de résultats ou de développements dans le futur. Ces déclarations prospectives ne sont valables qu'à la date de publication du présent communiqué. Sous réserve de la réglementation applicable, la Société ne prend aucun engagement de mise à jour ou de révision des informations contenues dans le présent communiqué, que ce soit en raison de nouvelles informations, d'évènements futurs ou autres.

CONTACTS

GENFIT | Investors

Jean-Christophe Marcoux – Chief Corporate Affairs Officer | Tel: +33 3 2016 4000 | jean-christophe.marcoux@genfit.com

GENFIT | Media

Bruno Arabian – Agence Maarc | Tel : 06 87 88 47 26 | bruno.arabian@maarc.fr

Stephanie Boyer – Press relations | Tel: +333 2016 4000 | stephanie.boyer@genfit.com