

Inventiva annonce les résultats de l'étude clinique de Phase IIb avec lanifibranor dans la sclérodermie systémique

- ▶ Le critère primaire de l'étude n'a pas été atteint, aucune différence statistiquement significative entre les groupes traités par placebo et lanifibranor
- ▶ Profil de sécurité favorable observé avec lanifibranor
- ▶ Décision d'arrêter les développements futurs dans le traitement de la sclérodermie systémique (« SSc »)
- ▶ Poursuite du développement de lanifibranor pour le traitement de la NASH et des autres produits candidats d'Inventiva
- ▶ Les résultats de l'étude seront présentés le 27 février 2019 lors de la conférence téléphonique et du webcast sur les résultats de l'exercice 2018

Daix (France), le 18 février 2019 – Inventiva (Euronext : IVA), société biopharmaceutique spécialisée dans le développement clinique de petites molécules administrées par voie orale pour le traitement de maladies dans les domaines de la fibrose, de la surcharge lysosomale et de l'oncologie, annonce aujourd'hui les résultats de l'étude clinique FASST (*For A Systemic Sclerosis Treatment*) évaluant lanifibranor dans le traitement de patients atteints de la sclérose systémique cutanée diffuse (« dcSSc »), une maladie rhumatismale auto-immune rare, progressive et complexe avec de nombreux effets indésirables graves et des besoins médicaux significatifs non satisfaits.

L'étude clinique FASST est un essai clinique de Phase IIb d'une durée de douze mois, randomisé en double aveugle, avec un contrôle placebo, ayant inclus 145 patients atteints de la dcSSc précoce. Ces patients ont reçu des doses de lanifibranor de 800 mg par jour ou de 1200 mg par jour en deux prises pendant 48 semaines, en plus de leur traitement standard existant, principalement composé d'immunosuppresseurs.

L'étude clinique FASST n'a pas atteint son critère d'évaluation principal défini par la différence moyenne absolue du Score de Rodnan Modifié (« SRM ») entre la valeur initiale et celle de la semaine 48 par comparaison au placebo. Ce score évalue l'épaisseur de la peau à dix-sept endroits définis sur le corps sur une échelle allant de 0, indiquant une peau normale, à 3, indiquant un épaissement sévère. Une diminution du SRM dans les groupes actifs et placebo a été observée chez seulement quatre patients présentant une progression du SRM pendant la durée de l'étude.

| | Lanifibranor 800mg | Lanifibranor 1200mg | Placebo |
|---|--------------------|---------------------|-------------|
| Nombre de patients | 49 | 48 | 48 |
| Valeur initiale moyenne du SRM (ET ¹) | 18,2 (3,8) | 17,8 (3,9) | 17,1 (-3,7) |
| Variation absolue moyenne de SRM entre la valeur initiale et celle à la semaine 48 (ET ¹) | -3,7 (4,2) | -4,3 (5,0) | -4,9 (4,6) |

¹ Ecart-type

Alors que l'étude n'a pas atteint les critères secondaires fixés, l'évaluation globale de l'activité de la maladie par les patients a indiqué une tendance favorable au lanifibranor, avec une variation absolue moyenne de l'échelle visuelle analogique² ($p=0,08$) par rapport au placebo, suggérant un bénéfice ressenti par les patients.

Parmi cette population fragile et poly-médiquée, lanifibranor a été associé à un profil de sécurité favorable. Il n'a pas été observé d'interactions adverses avec les traitements immunosuppresseurs de fond. Le pourcentage de patients ayant présenté au moins un effet indésirable était similaire dans les trois groupes traités.

Comme rapporté dans la littérature, les patients en phase précoce de la SSc présentent une sensibilité accrue au développement d'œdème.³ Dans l'étude clinique FASST, une rétention d'eau a été observée en relation avec lanifibranor, mais a été jugée d'intensité sévère chez un seul patient dans chaque groupe. Un seul effet indésirable grave d'œdème périphérique a été observé à la dose la plus élevée du lanifibranor. Aucun problème cardiaque ou rénal n'a été observé dans cette étude.

Yannick Allanore, co-investigateur principal de l'étude clinique FASST et professeur de rhumatologie à l'Hôpital Cochin à Paris, a déclaré : « *L'étude clinique FASST a été bien menée et constitue la première étude dans la dcSSc avec des patients stratifiés selon leurs thérapies immunosuppressives. Il semble que la coprescription avec des immunosuppresseurs a produit un fort effet placebo et a limité le nombre de patients progressant dans la dcSSc.* »

Le professeur Christopher Denton, co-investigateur principal de l'étude clinique FASST et professeur à l'University College of London, a ajouté : « *Nous regrettons les résultats de l'étude, mais nous sommes satisfaits du bénéfice ressenti par les patients sous lanifibranor, qui a été exprimé au cours de leur évaluation globale, et du profil de sécurité favorable du produit observé au cours de l'étude, notamment en association avec les médicaments immunosuppresseurs.* »

Sur la base des résultats de l'étude clinique FASST, Inventiva prévoit d'arrêter le développement clinique de lanifibranor dans le traitement de la dcSSc afin de se concentrer pleinement sur le développement de lanifibranor pour le traitement de la NASH, d'odiparcil dans le traitement des mucopolysaccharidoses (MPS) et de YAP-TEAD dans le domaine de l'oncologie.

Frédéric Cren, Président-Directeur Général d'Inventiva, a déclaré : « *Nous sommes déçus des résultats de l'étude clinique FASST dans la dcSSc, une maladie complexe, comme en témoigne l'échec récent de trois autres études en développement avancé. Bien que nous ayons décidé d'arrêter le programme de lanifibranor dans la SSc, nous sommes très reconnaissants du dévouement et de l'engagement des patients, des soignants, des investigateurs et de notre équipe pour ce programme. Nous restons confiants dans le mécanisme d'action unique de lanifibranor et avançons donc, comme prévu, dans son développement clinique pour le traitement de la NASH. Au-delà de lanifibranor, nous disposons de projets de développement prometteurs et diversifiés, soutenus par une plateforme de recherche solide, avec notamment odiparcil pour le traitement des mucopolysaccharidoses, et nous attendons avec impatience les prochaines étapes cliniques.* »

Présentation des résultats

L'équipe de direction d'Inventiva présentera les résultats de l'étude lors de la publication des résultats annuels 2018 de la Société le mercredi 27 février 2018 à 17h45 (heure de Paris).

A cette occasion, la Société tiendra une conférence téléphonique en anglais à 18h15 (heure de Paris). La conférence téléphonique sera simultanément diffusée en webcast et accessible sur le site Internet d'Inventiva

² L'échelle visuelle analogique correspond au bénéfice ressenti par les patients au cours du dernier mois de traitement.

³ Cosimo Bruni, Tracy Frech, et al. « Vascular Leaking, a Pivotal and Early Pathogenetic Event in Systemic Sclerosis: Should the Door be Closed? », *Frontiers in Immunology*, 2018, (9): 1-9.

dans la section « Investisseurs » - « Résultats financiers et présentations ». La conférence téléphonique et la présentation seront également accessibles en replay après l'événement.

Plus de détails sur la conférence téléphonique et le webcast seront indiqués dans le communiqué de presse sur les résultats de l'exercice 2018 de la Société.

A propos de l'étude de Phase IIb FASST

L'étude FASST (For A Systemic Sclerosis Treatment) était un essai clinique de Phase IIb d'une durée d'un an, randomisé en double aveugle, avec un contrôle placebo évaluant le lanifibranor pour le traitement des patients souffrant de la sclérose systémique cutanée diffuse (« dcSSc »), qui touche environ 35% des patients atteints de la sclérose systémique (« SSc »). Le critère d'évaluation principal de l'étude était la différence moyenne absolue du Score de Rodnan Modifié (« SRM ») entre la valeur initiale et celle de la semaine 48. Ce score évalue l'épaisseur de la peau à dix-sept endroits définis sur le corps sur une échelle allant de 0, indiquant une peau normale, à 3, indiquant un épaissement sévère. Le SRM est un critère clinique validé par la FDA pour mesurer l'évolution de la fibrose cutanée, et qui est reconnu pour être corrélé avec la fibrose des organes internes. Les critères secondaires incluent le changement de la capacité vitale forcée (« CVF »), qui est également accepté par la FDA comme critère d'évaluation de la fonction pulmonaire, de la progression globale de la maladie (évaluée par l'absence de traitement d'urgence et d'atteinte sévère des organes internes), des changements dans la fonction gastro-intestinale et de la sécurité.

A 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 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.

Inventiva évalue actuellement lanifibranor dans un essai clinique de Phase IIb pour le traitement de la stéatohépatite non alcoolique (« NASH »), maladie hépatique chronique et progressive pour laquelle il n'existe actuellement aucun traitement approuvé.

A propos de la sclérodermie systémique

La SSc est une maladie rhumatismale auto-immune rare, progressive et débilante, caractérisée par des dommages microvasculaires, une dysrégulation du système immunitaire et une fibrose généralisée dans plusieurs organes. La SSc affecte la peau, les poumons, le cœur, le tractus gastro-intestinal et les reins. Les déficiences des organes internes constituent les manifestations les plus invalidantes et potentiellement mortelles de la maladie.

La SSc entraîne chez les patients une invalidité majeure, une détérioration importante de la qualité de vie et une espérance de vie plus courte principalement due à une défaillance des organes. La SSc est potentiellement mortelle, la cause étant généralement l'insuffisance cardiorespiratoire. Le taux de mortalité des patients atteints de la SSc est plus élevé que celui des patients atteints de n'importe quelle autre maladie rhumatismale. La prévalence de la SSc est estimée à 154 personnes par million aux États-Unis et en Europe et les femmes sont cinq fois plus susceptibles que les hommes de développer la maladie.

A ce jour, il n'existe aucun traitement approuvé pour la SSc.

Contacts

Inventiva

Frédéric Cren
Président et Directeur Général
info@inventivapharma.com
+33 3 80 44 75 00

Brunswick

Yannick Tetzlaff / Aude Hillion
Relations médias
inventiva@brunswickgroup.com
+33 1 53 96 83 83

LifeSci Advisors

Monique Kosse
Relations investisseurs
monique@lifesciadvisors.com
+1 212 915 3820

A propos d'Inventiva

Inventiva est une société biopharmaceutique spécialisée dans le développement clinique de petites molécules administrées par voie orale pour le traitement de maladies avec des besoins médicaux non satisfaits significatifs dans les domaines de la fibrose, de la surcharge lysosomale et de l'oncologie.

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 – lanifibranor et odiparcil – dans la stéatohépatite non alcoolique (« NASH ») et les mucopolysaccharidoses (« MPS ») respectivement, 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 la Société développe pour le traitement des patients souffrant de la MPS, un groupe de maladies génétiques rares. La Société évalue actuellement odiparcil dans un essai clinique de Phase IIa pour le traitement de patients adultes souffrant de la MPS de type VI.

En parallèle, Inventiva est en cours de sélection d'un candidat médicament en oncologie pour son programme dans la voie de signalisation Hippo et développe des programmes précliniques pour le traitement de certaines maladies auto-immunes en collaboration avec AbbVie Inc. ainsi que pour le traitement de la fibrose idiopathique pulmonaire (« IPF ») en collaboration avec Boehringer Ingelheim International GmbH. AbbVie évalue actuellement ABBV-157, le candidat médicament issu de sa collaboration avec la Société, dans le cadre d'un essai clinique de Phase I pour le traitement de la forme modérée à sévère du psoriasis. Ces partenariats prévoient notamment 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 ces partenariats.

La Société dispose d'une équipe scientifique d'environ 90 personnes dotée d'une forte expertise en biologie, chimie médicinale et computationnelle, pharmacocinétique et pharmacologie. Par ailleurs, la Société 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

Avertissement

Ce communiqué de presse contient des déclarations prospectives, des prévisions et des estimations à l'égard des plans cliniques de développements, de la stratégie opérationnelle et réglementaire, et des futures performances d'Inventiva, et du

marché sur lequel elle opère. 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 ces candidats recevront les homologations réglementaires nécessaires ni qu'ils obtiendront un succès commercial. 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 de référence enregistré auprès de l'Autorité des Marchés Financiers le 13 avril 2018 sous le numéro R.18-013 pour obtenir des informations complémentaires concernant ces facteurs, risques et incertitudes.

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.