

## **Inventiva annonce des changements au développement clinique de lanifibranor notamment la préparation d'une nouvelle étude de Phase III chez les patients atteints de NASH avec une cirrhose compensée**

- ▶ Les changements proposés devraient être bénéfiques pour le programme clinique de lanifibranor en réduisant le nombre de biopsies et la durée de l'étude, en offrant à terme à tous les patients dans l'étude un accès au traitement et en élargissant potentiellement la population cible aux patients atteints de NASH avec une cirrhose compensée
- ▶ L'étude confirmatoire des bénéfices cliniques du lanifibranor qui devait initialement être évalué dans la partie 2 de l'essai clinique NATiv3 chez les patients atteints de NASH et de fibrose F2/F3 sera maintenant évaluée au cours d'une nouvelle étude de Phase III chez les patients atteints de NASH avec une cirrhose compensée
- ▶ La partie 1 de l'étude clinique NATiv3 se poursuit comme prévu et en cas de succès devrait fournir les résultats nécessaires pour une demande d'autorisation de mise sur le marché accélérée sur la base de critères histologiques hépatiques ; le recrutement pour la partie 1 est en cours et la première visite du dernier patient devrait être réalisée comme prévu au S2 2023
- ▶ Environ 200 patients n'ayant pas été retenus suite aux tests de screening de la partie 1 de NATiv3 seront inclus dans une nouvelle cohorte exploratoire de 72 semaines visant à générer des résultats basés sur des tests non invasifs et à contribuer à la base de données réglementaire de tolérance
- ▶ La totalité des patients recrutés pour la partie 1 de NATiv3 et pour la cohorte exploratoire pourront avoir accès au traitement avec lanifibranor en participant à une nouvelle étude d'extension sous traitement actif de 48 semaines
- ▶ En cas de succès, les résultats de l'étude de Phase III chez les patients atteints de NASH avec une cirrhose compensée devraient permettre de soumettre la demande d'autorisation finale de mise sur le marché auprès de la FDA et d'élargir la population de patients cibles au-delà des patients atteints de fibrose F2 et F3 en incluant les patients atteints de NASH avec une cirrhose compensée

**Daix (France), Long Island City (New York, United States), le 4 janvier 2023** – Inventiva (Euronext Paris et Nasdaq: IVA) (la « Société »), société biopharmaceutique spécialisée dans le développement clinique de petites molécules administrées par voie orale pour le traitement de patients atteints de stéatohépatite non alcoolique (« NASH ») et d'autres maladies avec un besoin médical non satisfait significatif, annonce aujourd'hui qu'à la suite d'une consultation de la Food and Drug Administration (FDA) américaine, la Société a pris la décision de revoir le plan de développement clinique de lanifibranor pour le traitement de la NASH. La demande de consultation d'Inventiva auprès de la FDA fait suite à une communication publique de la FDA<sup>1</sup> suggérant qu'une approche alternative pour obtenir une autorisation de mise sur le marché chez les patients atteints de NASH pourrait être envisagée suite à des résultats positifs d'une étude histologique de Phase III chez les patients atteints de NASH et d'une étude de Phase III confirmant les bénéfices cliniques chez les patients atteints de NASH avec une cirrhose compensée.

Les changements que la Société propose d'apporter à l'essai NATiv3 sont conçus pour s'aligner sur l'approche réglementaire alternative et devraient bénéficier à l'ensemble du programme clinique de lanifibranor en 1) réduisant le nombre de biopsies qu'un patient subit au cours de l'étude de trois à deux, 2) réduisant la durée de l'étude à laquelle un patient doit consentir de 7 ans à 72 semaines, 3) donnant à tous les patients dans l'étude accès à un traitement par lanifibranor pour au moins 48 semaines en leur permettant de participer à une nouvelle étude d'extension sous traitement actif, et 4) élargissant potentiellement la population cible pour inclure les patients atteints de NASH avec une cirrhose compensée.

La Société continue de prévoir la demande d'autorisation accélérée d'un nouveau médicament (NDA) à la FDA sur la base d'une étude histologique avec environ 900 patients traités sur une période de 72 semaines. Une cohorte exploratoire contrôlée par placebo devrait être ajoutée en parallèle à NATiv3 et comprendra environ 200 patients atteints de NASH et de fibrose non-éligibles à la partie 1 de l'étude. La Société prévoit que cette cohorte exploratoire permettra d'obtenir des résultats supplémentaires basés sur des tests non invasifs et contribuera à la base de données réglementaire de tolérance nécessaire afin de soutenir la demande d'autorisation accélérée.

Dans le cadre du nouveau *design* de l'étude d'enregistrement, la partie 2 de l'essai NATiv3, qui devait confirmer les bénéfices cliniques de lanifibranor chez environ 2 000 patients atteints de fibrose F2 et F3 pendant une période maximale de sept ans, sera remplacée par une nouvelle étude de Phase III contrôlée par placebo et qui devrait durer environ trois ans. Cette nouvelle étude de Phase III randomisera environ 800 patients atteints de NASH avec une cirrhose compensée.

Si les résultats de l'étude de Phase III chez les patients atteints de NASH avec une cirrhose compensée sont positifs, la Société anticipe qu'ils permettront de soumettre la demande d'autorisation finale auprès de la FDA et d'élargir la population cible au-delà des patients atteints de fibrose F2 et F3 pour inclure les patients atteints de NASH avec une cirrhose compensée. Cette population de patients présente un risque accru de morbidité et de mortalité hépatique et pour laquelle les propriétés anti-fibrotiques de lanifibranor pourraient potentiellement prévenir l'aggravation de la maladie. Lanifibranor a obtenu les désignations « Fast Track » et « Breakthrough Therapy » pour le traitement de la NASH, et la FDA a confirmé l'année dernière que la désignation « Fast Track » est également applicable au traitement de la NASH pour les patients atteints de cirrhose compensée.

La Société ne s'attend pas à ce que ces changements apportés au *design* de l'étude aient un impact significatif sur le budget initialement nécessaire pour obtenir une approbation accélérée aux États-Unis ou une approbation conditionnelle au sein de l'Union Européenne.

**Michael Cooreman, M.D., Directeur Médical d'Inventiva, a commenté :** « *Il s'agit d'une évolution prometteuse pour notre programme de développement clinique avec lanifibranor. Les modifications apportées par Inventiva permettront aux patients recrutés dans le groupe placebo d'accéder au groupe de traitement par lanifibranor et elles réduiront également le nombre de biopsies. Nous pensons que ces changements contribuent à supporter le*

<sup>1</sup> FDA Webcast. "Regulatory Perspectives for Development of Drugs for Treatment of NASH." January 29, 2021. Available at <https://www.fda.gov/drugs/news-events-human-drugs/regulatory-perspectives-development-drugs-treatment-nash-01292021-01292021>

calendrier prévu de demande d'autorisation accélérée et permettent d'apporter une éventuelle option de traitement à une plus grande population qui pourrait inclure les patients atteints de NASH avec une cirrhose compensée. »

**Arun Sanyal, M.D., Directeur du Stravitz-Sanyal Institute for Liver Disease and Metabolic Health, à Virginia Commonwealth University et co-investigateur principal de l'étude clinique de Phase III NATiV3, a déclaré :** « Ce nouveau design de l'étude clinique a été élaboré sur la base des dernières réflexions dans le milieu de la NASH. Je suis convaincu que la révision de ce programme, avec une étude NATiV3 ajustée et une étude de Phase III chez des patients atteints de cirrhose compensée, renforcera la rigueur scientifique du programme de développement clinique car il inclura maintenant une population de patients plus large ayant un besoin urgent d'options de traitement. »

**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 :** « Lanifibranor a démontré un effet significatif sur le critère histologique dans une étude de Phase IIb. Compte tenu du mécanisme d'action de lanifibranor et des effets démontrés sur de nombreux critères de la maladie, notamment son effet anti-fibrotique, l'inclusion de patients atteints de NASH et de cirrhose compensée au sein du programme est très pertinente. »

**Donna Cryer, Présidente et Fondatrice de Global Liver Institute :** « Les patients et les soignants félicitent Inventiva pour faire ces changements en consultation avec les autorités réglementaires. Nous pensons que limiter le nombre de biopsies et donner à tous les patients, à la fois ceux randomisés dans le groupe placebo et les groupes lanifibranor, l'accès à un bras de traitement sont des mesures qui ont une grande valeur pour les patients souffrant de la NASH et qui n'ont accès à aucun traitement approuvé à ce jour. »

Le recrutement de la partie 1 de NATiV3 est en cours et la première visite du dernier patient est toujours prévue au second semestre 2023.

### 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 $\alpha$  et PPAR $\delta$ , et une activation partielle de PPAR $\gamma$ . S'il existe d'autres agonistes de PPAR qui ciblent un ou deux isoformes de PPAR, lanifibranor est l'agoniste de pan-PPAR en cours de développement clinique le plus avancé. 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 le statut de « Breakthrough Therapy » à lanifibranor pour le traitement de la NAS

### À propos d'Inventiva

Inventiva est une société biopharmaceutique spécialisée dans la recherche et développement de petites molécules administrées par voie orale pour le traitement de patients atteints de la NASH, de mucopolysaccharidoses (MPS) et d'autres maladies avec des besoins médicaux non satisfaits significatifs. La Société dispose d'une expérience et d'une expertise significatives dans le développement de composés ciblant les récepteurs nucléaires, les facteurs de transcription et la modulation épigénétique. Inventiva développe

actuellement un candidat clinique, dispose d'un portefeuille de deux programmes précliniques et continue d'explorer d'autres opportunités de développement pour étoffer son portefeuille.

Lanifibranor, le candidat médicament d'Inventiva le plus avancé, est actuellement évalué dans le cadre de l'étude clinique pivot de Phase III NATIV3 pour le traitement de patients adultes atteints de la NASH, une maladie hépatique chronique courante et progressive, pour laquelle il n'existe actuellement aucun traitement approuvé.

Le portefeuille d'Inventiva comprend également odiparcil, un candidat médicament pour le traitement de patients adultes souffrant de MPS de type VI. Dans le cadre de sa décision de concentrer ses efforts cliniques sur le développement de lanifibranor, Inventiva a suspendu ses efforts cliniques relatifs à odiparcil et examine toutes les options disponibles pour optimiser son développement. Inventiva est en cours de sélection d'un candidat médicament en oncologie dans le cadre de son programme dédié à la voie de signalisation Hippo.

La Société dispose d'une équipe scientifique d'environ 80 personnes dotée d'une forte expertise en biologie, chimie médicinale et computationnelle, pharmacocinétique et pharmacologie ainsi qu'en développement clinique. Inventiva dispose d'une chimiothèque d'environ 240 000 molécules, dont environ 60 % sont exclusives à 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](http://www.inventivapharma.com).

## Contacts

### Inventiva

Pascaline Clerc  
VP Global External Affairs  
[media@inventivapharma.com](mailto:media@inventivapharma.com)  
+1 240 620 9175

### Brunswick Group

Tristan Roquet Montegon /  
Aude Lepreux /  
Matthieu Benoist  
Relations médias  
[inventiva@brunswickgroup.com](mailto:inventiva@brunswickgroup.com)  
+33 1 53 96 83 83

### Westwicke, an ICR Company

Patricia L. Bank  
Relations investisseurs  
[patti.bank@westwicke.com](mailto:patti.bank@westwicke.com)  
+1 415 513-1284

## Avertissement

*Ce communiqué de presse contient des déclarations prospectives. Toutes les déclarations, autres que les déclarations relatives à des faits historiques, contenues dans ce communiqué de presse sont des déclarations prospectives. Ces déclarations incluent, mais ne sont pas limitées à, des attentes et projections relatives aux programmes pré-cliniques et aux essais cliniques, y compris le design, la durée, le calendrier, les coûts de recrutement, le screening pour ces essais cliniques, en ce compris la partie 1 de la Phase III de NATIV3 qui est en cours, la nouvelle Phase III envisagée ainsi que la nouvelle étude d'extension sous traitement actif de 48 évaluant le lanifibranor chez les patients atteints de la NASH, le développement potentiel et le parcours réglementaire pour odiparcil, l'information, l'analyse et l'impact qui peuvent être rassemblés à travers les essais cliniques, les bénéfices thérapeutiques potentiels de lanifibranor, le bénéfice d'avoir reçu les statuts de « Fast Track » et « Breakthrough Therapy » par la « FDA » américaine pour lanifibranor pour le traitement de la NASH ou leur impact sur la capacité d'Inventiva à obtenir une autorisation réglementaire, plans de développement précliniques ou cliniques, d'activités futures, d'attentes, de plans, de croissance et de prévisions de la Société. 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, les attentes concernant le succès commercial potentiel et les revenus potentiels des candidats médicaments d'Inventiva. 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 de COVID-19 et des événements géopolitiques, tels que le conflit entre la Russie et l'Ukraine, relatifs aux sanctions et aux impacts et potentiels impacts sur le lancement, le recrutement et la finalisation des essais cliniques d'Inventiva dans les délais prévus et les conditions macroéconomiques, y compris l'inflation globale et l'incertitude des marchés financiers ou bien les retarder. 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 2021 déposé auprès de l'Autorité des marchés financiers le 11 mars 2022 et au rapport financier pour le premier semestre 2022 pour obtenir des informations complémentaires concernant ces facteurs, risques et incertitudes.*

*Toutes les informations contenues dans ce communiqué de presse sont à la date du communiqué. 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.*