

Archamps (France), 2 mai, 2019 at 07:00 am CEST

Genkyotex communique sur les données cliniques attestant d'une activité anti-fibrotique du GKT831 chez des patients atteints de fibrose hépatique

Premiers résultats principaux sur l'efficacité de l'essai clinique de phase 2 dans la cholangite biliaire primitive (CBP)

- *Réduction de 22% de la dureté hépatique chez les patients atteints de CBP avec fibrose hépatique, face à une augmentation de 4% pour le placebo ($p=0.038$), soutenant un mode d'action anti-fibrotique*
- *Réduction statistiquement significative de la phosphatase alcaline (PAL) concernant l'effet global du traitement ($p=0.002$)*
- *Réduction de 19% de la gamma glutamyl transpeptidase (GGT) maintenue pendant 24 semaines mais non significative sur le plan statistique à la semaine 24*
- *Genkyotex organise une conférence téléphonique et une diffusion Webcast aujourd'hui à 13 heures (Paris) en langue française et à 14 heures (Paris) en langue anglaise*

Genkyotex (Euronext Paris & Bruxelles : FR0013399474 – GKTIX) annonce aujourd'hui les premiers résultats principaux d'efficacité concernant son essai clinique de phase 2 avec le GKT831, un inhibiteur de NOX1/4, dans la cholangite biliaire primitive (CBP). Dans une population prédéfinie de patients dont le stade de fibrose hépatique est estimé à F3 ou supérieur, le GKT831 a permis une réduction de 22% de la dureté hépatique face à une augmentation de 4% pour le placebo ($p=0.038$). Les premiers résultats principaux fournissent une preuve de concept clinique pour le GKT831 et mettent en évidence son potentiel en tant que traitement anti-fibrotique dans le foie et d'autres organes. Des analyses supplémentaires sont en cours et les résultats complets seront soumis pour présentation lors d'une prochaine conférence internationale d'hépatologie.

Elias Papatheodorou, Directeur Général de Genkyotex, commente : *“Les résultats de l'essai clinique attestent du potentiel du GKT831 en tant que traitement innovant dans les pathologies fibrotiques complexes et difficiles à traiter. Nous remercions les patients, leurs familles et les équipes médicales impliquées dans cet essai clinique majeur. Nous sommes impatients de faire progresser le GKT831 dans le cadre d'essais cliniques de stade avancé dans la CBP et d'autres maladies fibrosantes du foie, telles que la NASH et la cholangite sclérosante primitive (CSP). De plus, nous prévoyons le lancement dans les mois à venir de l'essai clinique de phase 2 avec le GKT831 dans la fibrose pulmonaire, financé par le NIH”.*

L'essai clinique de Phase 2 dans la CBP, en double aveugle et avec contrôle placebo, d'une durée de 24 semaines, a inclus 111 patients dans 9 pays, ce qui en fait l'une des études de phase 2 les plus importantes et les plus longues menées dans cette indication. Le critère d'évaluation principal a été défini comme le pourcentage de réduction de la GGT à la semaine 24 et les critères d'évaluation secondaires incluaient les modifications de la PAL, l'élastographie par Fibroscan® et la qualité de vie. La signification statistique pour tous les critères d'évaluation à la semaine 24 a été fixée à $p < 0.023$, conformément à la méthode d'ajustement de Hochberg pour les analyses multiples.

Après 24 semaines de traitement, les réductions de la GGT ont été de -9% pour le groupe placebo, de -5% pour le groupe traité avec le GKT831 à 400 mg une fois par jour (400 mg OD) et de -19% pour le groupe traité avec le GKT831 à 400 mg deux fois par jour (400 mg BID). Ces changements n'ont pas atteint une signification statistique à la semaine 24, alors que la signification statistique avait été obtenue lors de l'analyse intermédiaire à la semaine 6. Chez les patients présentant une GGT de base élevée (≥ 2.5 XULN, $n=86$), les réductions de la GGT ont été de -6% pour le placebo, de -14% pour le groupe 400 mg OD et de -21% pour le groupe 400 mg BID ($p < 0.039$).

Une réduction statistiquement significative concernant l'effet global du traitement a été observée pour la phosphatase alcaline ($p=0.002$) au cours de la période de traitement. A la semaine 24, le GKT831 a permis d'obtenir une réduction substantielle de la PAL dans le groupe 400 mg BID. Les changements ont été de -3% pour le placebo, de -10% pour le groupe 400 mg OD et de -13% pour le groupe 400 mg BID ($p < 0.049$). Aucun changement n'a été observé sur la bilirubine totale (+ 11% pour le placebo, + 5% pour le groupe 400 mg OD et +15% pour le groupe 400 mg BID). Sur le critère de jugement composite PAL $< 1.67 \times$ ULN, diminution de la PAL $> 15\%$ et bilirubine totale $<$ LSN, les taux de réponse ont été de 5% pour le placebo, 18% pour le groupe 400 mg OD et 25% pour le groupe 400 mg BID.

La dureté hépatique a été mesurée par élastographie impulsionnelle (Fibroscan®). La dureté du foie est un indicateur d'inflammation du foie (œdème), de cholestase et de fibrose. Dans plusieurs maladies du foie, notamment la CBP, la NASH et la CSP, la rigidité hépatique est corrélée au stade histologique de fibrose hépatique (F0 à F4). Dans la CSP, l'augmentation de la dureté hépatique est associée à des événements défavorables, tels qu'une complication hépatique, une greffe du foie, et le décès¹²³.

¹ Corpechot C et al. Baseline Values and Changes in Liver Stiffness Measured by Transient Elastography Are Associated With Severity of Fibrosis and Outcomes of Patients With Primary Sclerosing Cholangitis. *Gastroenterology* 2014;146:970–979.

² Corpechot C et al. Assessment of Biliary Fibrosis by Transient Elastography in Patients With PBC and PSC.

³ Park CC et al. Magnetic Resonance Elastography vs Transient Elastography in Detection of Fibrosis and Noninvasive Measurement of Steatosis in Patients with Biopsy-proven Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Gastroenterology*. 2017 February; 152(3): 598–607.e2. doi:10.1053/j.gastro.2016.10.026.

Dans la CBP, une valeur supérieure à 9.6 kPa mesurée par Fibroscan® indique un stade de fibrose de F3 ou supérieur. Dans le cadre de l'essai de phase 2 dans la CBP avec le GKT831, la dureté hépatique a été analysée en intention de traiter (ITT) et dans la population prédéfinie de patients présentant une valeur initiale égale ou supérieure à 9.6 kPa. Des mesures valides de la dureté hépatique ont été obtenues au début du traitement et à la semaine 24 chez 91 patients.

Au début du traitement, la valeur médiane de dureté hépatique était de 10.7 kPa pour le placebo, de 12.5 kPa pour le groupe 400 mg OD et de 8.3 kPa pour le groupe 400 mg BID. Les changements absolus médians à la semaine 24 étaient de +0.4 kPa pour le placebo, de +0.1 pour le groupe 400 mg OD et de -0.4 kPa pour le groupe 400 mg BID. Chez les 45 patients présentant une valeur de dureté hépatique de base égale ou supérieure à 9,6 kPa (valeur prédéfinie pour une maladie avancée), les valeurs médianes de dureté hépatique de base étaient de 12.3 kPa pour le placebo, de 14.1 kPa pour le groupe 400 mg OD et de 12.1 kPa dans le groupe 400 mg BID. Les changements relatifs moyens à la semaine 24 étaient de +4% pour le placebo, -4% pour le groupe 400 mg OD et -22% pour le groupe 400 mg BID ($p < 0.038$).

La qualité de vie (présentée dans le tableau ci-dessous) a été évaluée à l'aide du questionnaire PBC-40 qui couvre plusieurs domaines importants de la qualité de vie. Le GKT831 a amélioré des paramètres importants pour la qualité de vie des patients, tels que la fatigue, les domaines affectif et social. Des tendances favorables sur les critères d'évaluation secondaires supplémentaires liés à l'inflammation du foie et à la fibrose ont été observées mais n'ont pas atteint la signification statistique. Le GKT831 a présenté un profil de sécurité favorable tout au long de la période de traitement de 24 semaines. Aucun abandon ni interruption de traitement en raison de prurit ou de fatigue n'a été signalé. Seuls deux événements indésirables graves ont été rapportés, une infection urinaire de grade 1 et de multiples fractures osseuses liées à un accident de la route. Les investigateurs ont jugé que les deux cas n'étaient pas liés au médicament.

Philippe Wiesel, Directeur Médical Genkyotex « Ces résultats indiquent que le GKT831 pourrait potentiellement répondre au besoin médical non satisfait le plus important en matière de maladies fibreuses du foie, à savoir retarder la progression de la maladie, pour prévenir ou éviter le besoin de greffe et le décès dans de multiples troubles fibrotiques. En outre, dans la CBP, l'amélioration de la qualité de vie est essentielle pour les patients et nous sommes satisfaits de constater des tendances positives dans de nombreux domaines de la qualité de vie qui sont importants pour les patients atteints de CBP. Enfin, l'excellent profil de sécurité qu'a montré le GKT831 au cours de la période de traitement indique clairement qu'il pourrait également être développé en association avec d'autres mécanismes d'action complémentaires, tels que les fibrates disponibles de manière générique ou l'UDCA. »

Au sujet de l'étude de phase 2 avec le GKT831 dans la PBC

L'étude randomisée, en double aveugle et avec contrôle placebo, d'une durée de 24 semaines, a été menée dans 62 centres aux États-Unis, au Canada, en Belgique, en Allemagne, en Grèce, en Italie, en Espagne, au Royaume-Uni et en Israël. L'essai a inclus des patients atteints de CBP pour lesquels la réponse à l'acide ursodéoxycholique (UDCA) était insuffisante. Il s'agit d'une population de patients difficile à traiter et susceptible d'évoluer vers une cirrhose, une greffe du foie ou le décès. Pour être éligibles à l'essai, les patients devaient présenter une élévation de la phosphatase alcaline (PAL > 1.5XULN) et une élévation de la gamma-glutamyl transpeptidase (GGT > 1.5 XULN).

Le critère d'évaluation principal de l'efficacité était la variation en pourcentage de la GGT après 24 semaines de traitement. Les principaux critères d'évaluation secondaires étaient des marqueurs supplémentaires des lésions du foie et des voies biliaires, des marqueurs d'inflammation et des marqueurs non invasifs de la fibrose du foie. En outre, des indicateurs de la qualité de vie, notamment le prurit et la fatigue, ont été évalués. Les marqueurs du métabolisme des acides biliaires et de l'activation immunitaire ont également été étudiés.

Un total de 111 patients ont été répartis selon un ratio de randomisation de 1: 1: 1 dans trois groupes: UDCA plus placebo, UDCA plus GKT831 400 mg une fois par jour (OD) et UDCA plus 400 mg deux fois par jour (BID). Cet essai clinique est l'un des plus importants essais de phase 2 de la CBP menés à ce jour. Des informations supplémentaires sur la conception de l'essai et les critères d'éligibilité sont disponibles à l'adresse ClinicalTrial.gov: [NCT03226067](https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT03226067).

Changement dans le score de qualité de vie

Changement en pourcentage des scores de <u>domaine</u> de qualité de vie	Placebo	GKT831 400mg OD	GKT831 400mg BID
Symptômes	1.1	1.1	-3.7
Démangeaisons (prurit)	-6.8	-11.4	-9.5
Emotionnel	8.7	4.9	-16.9
Fatigue	2.4	0.3	-9.9
Social	9.3	8.1	-7.7
Cognitif	5.2	16	-1.9

Détails de la conférence téléphonique

Genkyotex organise une conférence téléphonique aujourd'hui à 13 heures (Paris) en français et à 14 heures (Paris) en anglais. Elle sera animée par Elias Papatheodorou, PDG de Genkyotex, Philippe Wiesel, directeur médical et Alexandre Grassin, vice-président finances et administration.

Appel en français à 13 heures (Paris):

Numéros d'appel:

FR : +33 (0) 1 7037 7166

UK : +44 (0) 20 3003 2666

US : +1 212 999 6659

Webcast: https://channel.royalcast.com/webcast/genkyotexfr/20190502_1/

Appel en anglais à 14 heures (Paris):

Numéros d'appel:

FR : +33 (0) 1 7037 7166

UK : +44 (0) 20 3003 2666

US : +1 212 999 6659

Webcast: https://channel.royalcast.com/webcast/genkyotexen/20190502_1/

Afin que la téléconférence commence à l'heure prévue, merci de bien vouloir vous connecter 5 à 10 minutes avant l'heure de début prévue.

À propos de Genkyotex

Genkyotex est une société biopharmaceutique leader des thérapies NOX, cotée sur les marchés réglementés d'Euronext Paris et Euronext Brussels. Leader des thérapies NOX, son approche thérapeutique unique est basée sur l'inhibition sélective des enzymes NOX qui amplifient de nombreux processus pathologiques comme les fibroses, l'inflammation, la perception de la douleur, l'évolution du cancer et la neurodégénérescence.

Genkyotex dispose d'une plateforme permettant d'identifier des petites molécules administrables par voie orale et capables d'inhiber de manière sélective des enzymes NOX spécifiques. Genkyotex développe un portefeuille de candidats médicaments représentant une nouvelle classe thérapeutique ciblant une ou plusieurs enzymes NOX. Son candidat médicament le plus avancé, le GKT831, un inhibiteur des enzymes NOX1 et 4, est évalué dans un essai clinique de phase 2 dans la cholangite biliaire primitive (CBP, une pathologie fibrotique orpheline) et dans un essai clinique de phase 2 initié par des investigateurs dans le diabète de type 1 et de néphropathie diabétique (DKD). Une subvention de 8,9 M\$ du National Institutes of Health (NIH) des États-Unis a été accordée au professeur Victor Thannickal de l'Université de l'Alabama à Birmingham (UAB) pour financer un programme de recherche pluriannuel évaluant le rôle des enzymes NOX dans la fibrose pulmonaire idiopathique (FPI), une maladie pulmonaire chronique qui entraîne la fibrose des poumons. L'élément central du programme sera de mener un essai de phase 2 avec le GKT831 chez des patients atteints de FPI. Ce candidat pourrait également être actif dans d'autres indications fibrotiques. Le deuxième produit candidat de Genkyotex, le GKT771, est un inhibiteur de NOX1 ciblant plusieurs voies dans l'angiogenèse, la perception de la douleur et l'inflammation, actuellement en phase de tests précliniques.

Genkyotex dispose également d'une plate-forme polyvalente, Vaxiclase, particulièrement adaptée au développement d'immunothérapies. Un partenariat sur l'utilisation de Vaxiclase en tant qu'antigène en soi (GTL003) a été établi avec le Serum Institute of India Private Ltd (Serum Institute), le plus grand producteur de doses de vaccins au monde, pour le développement par le Serum Institute de vaccins de combinaison de cellules multivalentes contre plusieurs maladies infectieuses.

For further information, please go to www.genkyotex.com.



Note de mise en garde

Ce communiqué de presse peut contenir des informations de nature prévisionnelle concernant les objectifs de la Société. Ces énoncés prospectifs sont établis sur la base des hypothèses, estimations et attentes de la direction de Genkyotex et sont soumis à certains risques et incertitudes tels que la capacité de la société à mettre en œuvre sa stratégie, les tendances de marché, l'évolution des technologies et de l'environnement compétitif, les évolutions réglementaires, les risques industriels et cliniques ainsi que tous les risques associés au développement de la société. Ces facteurs ainsi que d'autres risques et incertitudes peuvent empêcher la société d'atteindre les objectifs mentionnés dans le présent communiqué de presse et, par voie de conséquence, les résultats réels peuvent différer de ce qui y est indiqué. Les facteurs qui pourraient influencer les résultats futurs incluent également, sans être exhaustifs, les incertitudes liées au développement des produits de Genkyotex qui pourrait ne pas aboutir, les incertitudes liées aux autorisations de commercialisation des produits donnés par les autorités administratives compétentes, ainsi que tout facteur qui pourrait influencer la capacité de Genkyotex à commercialiser les produits qu'elle développe. Aucune garantie ne peut être donnée quant à la réalisation de ces déclarations prospectives qui sont soumises à des risques tels que, notamment, décrits dans le document de référence de Genkyotex enregistré auprès de l'Autorité des marchés financiers le 26 avril 2019 sous le numéro R.19-014, et aux changements des conditions économiques, des marchés financiers ou des marchés sur lesquels Genkyotex est présent. Les produits de Genkyotex sont à ce jour utilisés exclusivement dans le cadre d'essais cliniques. Ils ne sont pas disponibles en dehors de ces essais ou à la vente.

Media relations

Sophie Baumont
LifeSci Advisors
+336 2774 74 49
sophie@lifesciadvisors.com

Investors relations

Brian Ritchie
LifeSci Advisors, LCC
+1-212-915-2578
britchie@lifesciadvisors.com