

## Inventiva annonce la publication dans le *Journal of Hepatology Reports* des résultats du lanifibranor sur les cellules endothéliales sinusoidales hépatiques chez des patients MASLD/MASH et dans des modèles précliniques de la maladie

- L'analyse des cellules endothéliales sinusoidales hépatiques (« LSEC ») dans les biopsies de *screening* et de fin de traitement dans l'étude de Phase 2b NATIVE a mis en évidence une capillarisation des LSEC chez les patients atteints de MASLD, avec une capillarisation encore plus marquée chez les patients atteints de MASH.
- De plus, parmi les patients sans MASH, la capillarisation des LSEC était plus importante chez ceux présentant une MASLD que chez ceux ayant une histologie hépatique normale.
- La capillarisation des LSEC observée chez les patients était fortement associée à la fibrose hépatique et, dans une moindre mesure, à l'inflammation
- Les biopsies réalisées en fin de traitement dans le cadre de l'étude de Phase 2b NATIVE ont montré une amélioration de la capillarisation des LSEC chez les patients atteints de MASH et traités par lanifibranor, comparativement au placebo.
- De plus, à l'aide de deux modèles précliniques, lanifibranor a démontré des effets bénéfiques allant au-delà de l'inversion de la capillarisation, normalisant la pression portale et la résistance vasculaire intrahépatique.
- Ces effets observés dans les modèles précliniques semblent plus prononcés que ceux associés aux mono-agonistes PPAR, suggérant qu'en tant qu'agoniste pan-PPAR, lanifibranor pourrait représenter une approche thérapeutique globale pour la MASH, la régression de la fibrose et la prévention de la progression vers la cirrhose.

**Daix (France), New York City (New York, Etats-Unis), le 2 juillet 2025** – Inventiva (Euronext Paris et Nasdaq : IVA) (« Inventiva » ou la « Société »), société biopharmaceutique spécialisée dans le développement de thérapies orales pour le traitement de la stéatohépatite associée à un dysfonctionnement métabolique (« MASH »), a annoncé aujourd'hui la publication dans la revue scientifique évaluée par des pairs *Journal of Hepatology Reports*, des résultats de l'évaluation clinique dans la Phase 2b NATIVE et des données précliniques portant sur les effets du lanifibranor sur les cellules endothéliales sinusoidales hépatiques dans la maladie hépatique stéatosique associée à un dysfonctionnement métabolique (MASLD) et la MASH.

**Dr Kris V. Kowdley, Directeur du Liver Institute Northwest (Washington) a déclaré :** « Les cellules endothéliales sinusoidales hépatiques (LSEC) jouent un rôle clé dans les modifications vasculaires observées dans les maladies hépatiques, notamment la MASH et la cirrhose. La capillarisation de ces cellules apparaît précocement, avant même l'apparition de la MASH. Les résultats de l'étude de Phase 2b NATIVE évaluant lanifibranor montrent une corrélation entre la capillarisation des LSEC et le stade de la fibrose et de l'inflammation, ainsi que des éléments

*suggérant que lanifibranor pourrait réduire cette capillarisation. Ces résultats renforcent notre confiance dans le potentiel de lanifibranor à contribuer à la prévention de la progression vers la cirrhose et les événements cliniques associés. »*

La modification LSEC a été évaluée à l'aide d'un marquage CD34 au sein de biopsies de la Phase 2b NATIVE, révélant une densité plus élevée du marquage CD34 chez les patients atteints de MASLD ou de la MASH par rapport aux patients sans MASLD.

Le marquage CD34 s'est révélée associée à la fibrose hépatique et, dans une moindre mesure, à l'inflammation. Sur les biopsies hépatiques de l'étude NATIVE, le marquage CD34 a diminué proportionnellement à la dose de lanifibranor administrée après 24 semaines de traitement. Ces données suggèrent que le lanifibranor pourrait réduire la capillarisation des LSEC, un mécanisme clé dans la progression vers la cirrhose, chez les patients atteints de MASH et présentant une fibrose significative.

Deux modèles précliniques de MASLD et de MASH ont montré que les altérations vasculaires apparaissent à un stade précoce de la maladie, avant même l'inflammation et la fibrose. De plus, ces modèles ont montré que les effets du lanifibranor pourraient aller au-delà de l'inversion de la capillarisation, normalisant la résistance vasculaire intra-hépatique (IHVR) démontré par la normalisation de la pression portale et du gradient de pression transhépatique mesuré ex vivo. Ces effets se sont révélés supérieurs à ceux observés avec les mono-agonistes PPAR.

La dysfonction des LSEC est de plus en plus reconnue comme un facteur clé dans la progression des maladies chroniques du foie. Cette dysfonction se caractérise par la perte des fenestrations (défenestration) et par la capillarisation des LSEC, ce qui perturbe la microcirculation hépatique, entraîne une altération des échanges de substrats, une augmentation de la résistance vasculaire intra-hépatique et une élévation de la pression portale. Cette altération favorise également un environnement pro-inflammatoire et pro-fibrotique, contribuant ainsi à la progression des maladies hépatiques précoces vers des stades plus avancés tels que la fibrose et la cirrhose. L'évaluation histologique de l'étude clinique de Phase 2b NATIVE a montré que cette capillarisation survient dès les tout premiers stades de la maladie. Nous pensons que l'ensemble solide de ces données issues de la Phase 2b NATIVE, avec les données précliniques, suggèrent un bénéfice potentiel du lanifibranor en tant qu'agoniste pan-PPAR ciblant les multiples composantes de la maladie.

### Détails de la publication

**Titre de l'article :** *"Altered liver sinusoidal endothelial cells in MASLD and their evolution following lanifibranor treatment."*

**Auteurs :** Pierre-Emmanuel Rautou, Shivani Chotkoe, Louise Biquard, Guillaume Wettstein, Denise Van der Graaff, Yao Liu, Joris De Man, Christophe Casteleyn, Sofie Thys, Winnok H. De Vos, Pierre Bedossa, Michael P. Cooreman, Martine Baudin, Jean-Louis Abitbol, Philippe Huot-Marchand, Lucile Dzen, Miguel Albuquerque, Pierre Broqua, Jean-Louis Junien, Luisa Vonghia, Manal F. Abdelmalek, Wilhelmus J. Kwanten, Valérie Paradis, Sven M. Francque

**Version en ligne :** <https://doi.org/10.1016/j.jhepr.2025.101366>

### 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 vasculaires et métaboliques positifs en activant les trois isoformes de proliférateurs de peroxyssomes (« PPAR »).

Les PPAR sont des récepteurs nucléaires bien connus qui régulent la transcription des gènes. 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 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 MASH.

### A propos d'Inventiva

Inventiva est une société biopharmaceutique en phase clinique spécialisée dans la recherche et le développement de thérapies orales à base de petites molécules pour le traitement des patients atteints de MASH. La Société évalue actuellement lanifibranor, un nouvel agoniste pan-PPAR, dans l'essai clinique pivot de phase 3 pour le traitement des patients adultes atteints de la MASH, une maladie hépatique chronique fréquente et évolutive.

Inventiva est une société cotée sur le compartiment B du marché réglementé d'Euronext Paris (ticker : IVA, ISIN : FR0013233012) et sur le NASDAQ Global Market aux États-Unis (ticker : IVA). [www.inventivapharma.com](http://www.inventivapharma.com)

### Contacts

#### Inventiva

Pascaline Clerc  
EVP, Strategy and Corporate Affairs  
[media@inventivapharma.com](mailto:media@inventivapharma.com)  
+1 202 499 8937

#### Brunswick Group

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

#### ICR Healthcare

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

### Avertissement

*Ce communiqué de presse contient certaines « déclarations prospectives » au sens des dispositions de la loi américaine Private Securities Litigation Reform Act de 1995. Toutes les déclarations, autres que celles concernant des faits historiques, figurant dans ce communiqué de presse sont des déclarations prospectives. Ces déclarations comprennent, sans s'y limiter, les attentes d'Inventiva concernant les prévisions et estimations relatives à ses programmes précliniques et essais cliniques, y compris la conception, le protocole, la durée, le calendrier et les coûts des études précliniques d'Inventiva, ainsi que les résultats et le calendrier de ces études et les questions réglementaires y afférentes, la publication des données des études précliniques, les informations, les connaissances et les impacts qui pourraient être tirés des études précliniques, les essais cliniques, les avantages thérapeutiques potentiels du lanifibranor, les demandes d'autorisation réglementaire, les autorisations et la commercialisation potentielles, le développement clinique et les plans réglementaires et la voie réglementaire pour le lanifibranor, ainsi que le bénéfice attendu d'avoir obtenu la désignation de Breakthrough Therapy et la désignation Fast Track, notamment son impact sur le calendrier de développement, d'examen et d'approbation des candidats-médicaments d'Inventiva, ainsi que les activités, les attentes, les plans, la croissance et les perspectives futurs d'Inventiva. Certaines de ces déclarations, prévisions et estimations peuvent être reconnues par l'utilisation de mots tels que, sans s'y limiter, « croit », « anticipe », « s'attend à », « a l'intention de », « prévoit », « cherche à », « estime », « peut », « va », « pourrait », « devrait », « conçu », « espère », « cible », « potentiel », « opportunité », « possible », « objectif » et « continuer », ainsi que des expressions similaires. Ces déclarations*

ne sont pas des faits historiques, mais plutôt des déclarations d'attentes futures et d'autres déclarations prospectives fondées sur les convictions de la direction. Ces déclarations reflètent les opinions et les hypothèses en vigueur à la date des déclarations et comportent des risques et des incertitudes connus et inconnus qui pourraient faire en sorte que les résultats, les performances ou les événements futurs diffèrent sensiblement de ceux exprimés ou sous-entendus dans ces déclarations. Les événements réels sont difficiles à prévoir et peuvent dépendre de facteurs qui échappent au contrôle d'Inventiva. Il n'existe aucune garantie concernant les produits candidats que les résultats des essais cliniques seront disponibles dans les délais prévus, que les essais cliniques futurs seront lancés comme prévu, que les produits candidats obtiendront les autorisations réglementaires nécessaires, ou que les étapes prévues par Inventiva ou ses partenaires seront franchies dans les délais prévus, voire franchies tout court. Les résultats futurs peuvent s'avérer sensiblement différents des résultats, performances ou réalisations futurs anticipés, exprimés ou sous-entendus dans ces déclarations, prévisions et estimations, en raison d'un certain nombre de facteurs, notamment le fait que les données intermédiaires ou les données issues de toute analyse intermédiaire des essais cliniques en cours peuvent ne pas être prédictives des résultats futurs des essais, la recommandation du DMC peut ne pas être indicative d'une autorisation de mise sur le marché potentielle, Inventiva ne peut fournir aucune garantie quant à l'impact des effets indésirables graves suspects sur les résultats ou le calendrier de l'essai NATiV3 ou sur les questions réglementaires y afférentes, Inventiva est une société au stade clinique qui ne dispose d'aucun produit approuvé et n'a jamais généré de revenus provenant de la vente de produits, Inventiva a subi des pertes importantes depuis sa création, Inventiva a une expérience opérationnelle limitée et n'a jamais généré de revenus provenant de la vente de produits, Inventiva aura besoin de capitaux supplémentaires pour financer ses activités, faute de quoi elle pourrait être contrainte de réduire considérablement, de retarder ou d'interrompre un ou plusieurs de ses programmes de recherche ou de développement, ou être dans l'incapacité d'étendre ses activités ou de tirer parti de ses opportunités commerciales, et pourrait ne pas être en mesure de poursuivre ses activités, la capacité d'Inventiva à obtenir des financements, sa capacité à conclure des transactions potentielles, le succès futur d'Inventiva dépend du succès du développement clinique, l'approbation réglementaire et la commercialisation ultérieure de son produit candidat, le lanifibranor, les études précliniques ou les essais cliniques antérieurs ne sont pas nécessairement prédictifs des résultats futurs et les résultats des essais cliniques d'Inventiva et de ses partenaires peuvent ne pas étayer les allégations d'Inventiva et de ses partenaires concernant leur produit candidat, les attentes d'Inventiva concernant ses essais cliniques peuvent s'avérer erronées et les autorités réglementaires peuvent exiger des suspensions supplémentaires et/ou des modifications supplémentaires des essais cliniques d'Inventiva, les attentes d'Inventiva concernant le plan de développement clinique du lanifibranor pour le traitement du MASH pourraient ne pas se réaliser et ne pas étayer l'approbation d'une demande d'autorisation de mise sur le marché, La capacité d'Inventiva à identifier d'autres produits ou candidats-médicaments présentant un potentiel commercial significatif, les attentes d'Inventiva concernant son plan de priorisation de portefeuille et la réduction d'effectifs associée, y compris ses avantages potentiels, ses coûts et ses conséquences, la capacité d'Inventiva à mettre en œuvre sa stratégie et ses moyens de commercialisation, de marketing et de production, la capacité d'Inventiva à collaborer avec ses partenaires existants ou à conclure de nouveaux partenariats, et à remplir ses obligations découlant des accords conclus dans le cadre de ces partenariats, les avantages de ces partenariats existants et futurs sur le développement clinique, les autorisations réglementaires et, en cas d'approbation, la commercialisation de ses candidats-médicaments, ainsi que la réalisation des étapes clés prévues par ces accords et leur calendrier, Inventiva et ses partenaires pourraient rencontrer des retards importants, au-delà des prévisions, dans leurs essais cliniques ou ne pas parvenir à démontrer la sécurité et l'efficacité de manière satisfaisante pour les autorités réglementaires compétentes, la capacité d'Inventiva et de ses partenaires à recruter et à retenir des patients dans les études cliniques, le recrutement et la rétention des patients dans les essais cliniques sont un processus coûteux et long qui pourrait être rendu plus difficile, voire impossible, par de multiples facteurs indépendants de la volonté d'Inventiva et de ses partenaires, les produits candidats d'Inventiva pourraient provoquer des effets indésirables ou présenter d'autres propriétés susceptibles de retarder ou d'empêcher leur autorisation réglementaire, ou de limiter leur potentiel commercial, Inventiva est confrontée à une concurrence importante et les activités commerciales d'Inventiva et de ses partenaires activités, ainsi que ses programmes de développement préclinique et clinique et son calendrier, sa situation financière et ses résultats d'exploitation pourraient être gravement affectés par les évolutions des lois et réglementations, les conditions défavorables dans son secteur d'activité, des

événements géopolitiques, tels que le conflit entre la Russie et l'Ukraine et les sanctions qui en découlent, le conflit au Moyen-Orient et le risque d'un conflit plus large, les épidémies sanitaires et les conditions macroéconomiques, notamment y compris l'évolution des politiques commerciales internationales, l'inflation mondiale, les fluctuations des marchés financiers et du crédit, des taux d'intérêt, des droits de douane et autres barrières commerciales, les troubles politiques et les catastrophes naturelles, l'incertitude des marchés financiers et les perturbations des systèmes bancaires. Compte tenu de ces risques et incertitudes, aucune déclaration n'est faite quant à l'exactitude ou à l'équité de ces déclarations prospectives, prévisions et estimations. En outre, les déclarations prospectives, prévisions et estimations ne sont valables qu'à la date du présent communiqué de presse. Les lecteurs sont priés de ne pas se fier indûment à ces déclarations prospectives.

Veuillez vous référer au Document d'Enregistrement Universel pour l'exercice clos le 31 décembre 2024 déposé auprès de l'Autorité des Marchés Financiers le 15 avril 2025 et au Rapport Annuel sur le Formulaire 20-F (Form 20-F) pour l'exercice clos le 31 décembre 2024 déposé auprès de la Securities and Exchange Commission (la "SEC") le 15 avril 2025 pour d'autres risques et incertitudes affectant Inventiva, y compris ceux décrits sous la rubrique "Facteurs de risque", et dans les futurs documents déposés auprès de la SEC. D'autres risques et incertitudes dont Inventiva n'est pas actuellement consciente peuvent également affecter ses déclarations prévisionnelles et peuvent faire en sorte que les résultats réels et le calendrier des événements diffèrent matériellement de ceux anticipés. Toutes les informations contenues dans ce communiqué de presse sont à jour à la date du communiqué. Sauf obligation légale, Inventiva n'a ni l'intention ni l'obligation de mettre à jour ou de réviser les déclarations prospectives mentionnées ci-dessus. Par conséquent, Inventiva n'accepte aucune responsabilité pour les conséquences découlant de l'utilisation de l'une des déclarations susmentionnées.