

Archamps (France), le 5 novembre 2018 à 07h00 CET

Genkyotex atteint les critères intermédiaires d'efficacité principal et secondaires dans son étude de phase 2 avec le GKT831 dans la cholangite biliaire primitive

- ***Après seulement 6 semaines de traitement, les taux de gamma glutamyl transpeptidase (GGT) ont diminué de 23% dans le groupe de patients prenant 400 mg de GKT831 deux fois par jour ($p < 0.01$)***
- ***Chez les patients avec des taux initiaux de GGT plus élevés, la réduction de GGT est encore plus importante à 29% ($p < 0.01$)***
- ***Les taux de phosphatase alcaline (PAL) sont réduits de 17% dans le groupe de patients prenant 400 mg de GKT831 deux fois par jour ($p < 0.001$)***
- ***Genkyotex tiendra une conférence téléphonique avec une présentation webcast aujourd'hui à 15h CET***

Genkyotex (Euronext Paris & Bruxelles : FR00011790542 – GKTX) annonce aujourd'hui que son candidat médicament le plus avancé, le GKT831, un inhibiteur des enzymes NOX1/4, a atteint les critères d'évaluation intermédiaires d'efficacité primaire et secondaires avec une signification statistique élevée après seulement 6 semaines de traitement. Les données permettent d'établir le GKT831 comme une option thérapeutique attractive au sein de la large population de patients atteints de la cholangite biliaire primitive (CBP) et appuient son développement dans de nombreuses maladies fibrotiques dont la stéatohépatite non alcoolique (NASH) et la fibrose pulmonaire idiopathique (FPI).

Les réductions encore plus importantes du taux de GGT induites par le GKT831 (29% ; $p < 0.01$ vs placebo) ont été observées chez des patients avec un taux de GGT initial plus élevé ($\geq 2,5$ fois la limite supérieure de la normale [LSN] ; $n=68$), ce qui suggère que le GKT831 pourrait aussi être bénéfique chez des patients à un stade plus avancé de la maladie, une population de patients avec un besoin médical élevé et des options thérapeutiques limitées.

De plus, les réductions progressives, de la baseline à la semaine 2 et à la semaine 6, suggèrent que des améliorations ultérieures peuvent être obtenues avec la poursuite du traitement. En particulier, la dose de 400 mg deux fois par jour a atteint une réduction de taux de GGT de 15% à la semaine 2 et de 23% à la semaine 6. La réduction des taux de PAL était de 12% à la semaine 2 et de 17% à la semaine 6.

L'analyse intermédiaire a été réalisée chez 92 patients après 6 semaines de traitement. Les résultats finaux de l'étude après 24 semaines de traitement de 111 patients atteints de CBP sont attendus au printemps 2019. Les résultats finaux incluront également d'autres critères d'évaluation de la qualité de vie (fatigue et prurit (démangeaisons)), fibrose et cholestase.

Elias Papatheodorou, Directeur Général de Genkyotex, commente : « *Les données cliniques positionnent le GKT831 comme un nouveau candidat médicament anti-fibrotique et confirment la valeur thérapeutique de l'inhibition des NOX pour les patients. Les inhibiteurs de NOX constituent une nouvelle classe thérapeutique permettant de traiter de nombreuses maladies dont les besoins médicaux restent insatisfaits. A la suite de ces résultats intermédiaires, nous étudions des options pour la stéatohépatite non alcoolique (NASH), et la cholangite sclérosante primitive (CSP).* »

Philippe Wiesel, Directeur Médical de Genkyotex, déclare : « *L'effet significatif sur le critère d'évaluation principal GGT, un marqueur des lésions hépatiques inflammatoires et cholestatiques, est une confirmation clinique du mécanisme d'action du GKT831. Nous sommes très impressionnés par l'effet hautement significatif sur la PAL, qui indique une protection des cholangiocytes. Le taux de PAL est aussi un critère clé utilisé globalement pour obtenir des approbations réglementaires. Nous nous réjouissons du lancement de l'étude de phase 2 dans la FPI financée par le NIH prévu au 1^{er} semestre 2019, de la poursuite de l'étude de phase 2 dans la DKD financée par JDRF, et bien entendu des données finales de l'étude de phase 2 dans la CBP à 24 semaines, au printemps 2019.* »

À propos de l'étude de phase 2 du GKT831 dans la CBP

Cette étude de 24 semaines avec contrôle placebo est menée dans 62 sites (aux États-Unis, au Canada, en Belgique, en Allemagne, en Grèce, en Italie, en Espagne, au Royaume-Uni et en Israël), chez des patients atteints de CBP avec une réponse insuffisante à l'acide ursodésoxycholique (UDCA). Cette population de patients est difficile à traiter et peut évoluer vers la cirrhose et éventuellement une greffe du foie ou la mort. Pour être admissibles dans l'étude, les patients devaient avoir un taux de PAL élevé ($\geq 1,5 \times \text{LSN}$) et un taux de GGT élevé ($\geq 1,5 \times \text{LSN}$).

Le critère d'évaluation de l'efficacité principal est la modification du taux de GGT à la semaine 24. Les critères d'évaluation secondaires clés incluent des marqueurs supplémentaires des lésions au niveau du foie et des canaux biliaires, des marqueurs de l'inflammation, des marqueurs non invasifs de la fibrose hépatique, dont la rigidité du foie évaluée par élastographie transitoire, le score ELF (*Enhanced Liver Fibrosis*), et les taux circulants de fragments de collagène tels que le proC3. Par ailleurs, des indicateurs de la qualité de vie, tels que le prurit (démangeaisons) et la fatigue, ainsi que des marqueurs du métabolisme des acides biliaires et de l'activation immunitaire seront aussi évalués.

Au total, 111 patients ont été randomisés selon un ratio 1:1:1 dans trois groupes : UDCA plus placebo, UDCA plus GKT831 400 mg une fois par jour et UDCA plus GKT831 400 mg deux fois par jour, ce qui fait de cette étude l'une des plus grandes études de phase 2 réalisées à ce jour dans la CBP.

Pour de plus amples informations sur le design de l'étude et les critères d'inclusion, veuillez consulter le site ClinicalTrial.gov : [NCT03226067](https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT03226067)

À propos de l'analyse intermédiaire et des caractéristiques de base des patients

L'analyse intermédiaire de l'efficacité a été réalisée sur les 92 premiers patients ayant terminé 6 semaines de traitement. Au départ, les taux moyens de PAL étaient respectivement de 304, 282, et 350 IU/L dans le groupe placebo, le groupe GKT831 400 mg une fois par jour, et le groupe GKT831 400 mg deux fois par jour. Au départ, les taux moyens de GGT étaient respectivement de 224, 215, et 237 IU/L dans le groupe placebo, le groupe GKT831 400 mg une fois par jour, et le groupe GKT831 400 mg deux fois par jour.

Les modifications du critère d'évaluation de l'efficacité principal, du taux de GGT, un marqueur des lésions du foie et des canaux biliaires, ont été de -7% dans le groupe placebo, -12% dans le groupe GKT831 400 mg une fois par jour et -23% dans le groupe GKT831 400 mg deux fois par jour ($p < 0.01$ pour le groupe 400 mg deux fois par jour vs placebo).

Les modifications du critère d'évaluation secondaire clé de l'efficacité (taux de PAL), un marqueur des lésions des canaux biliaires, ont été de -2% dans le groupe placebo, -8% dans le groupe GKT831 400 mg une fois par jour et -17% dans le groupe GKT831 400 mg deux fois par jour ($p < 0.001$ pour le groupe GKT831 400 mg deux fois par jour vs placebo). Dans la CBP, une réduction du taux de PAL d'au moins 15% est considérée comme une réponse biochimique significative. La réduction de 15% du taux de PAL a été observée chez 53% des patients du groupe GKT831 400 mg deux fois par jour contre 16% dans le groupe placebo et 26% dans le groupe GKT831 400 mg une fois par jour.

Des marqueurs des lésions du foie et de l'inflammation ont été évalués. Bien que les patients recrutés aient eu des taux de transaminases hépatiques et de protéine C réactive ultrasensible (hsCRP) relativement faibles, des réductions proportionnelles à la dose ont été observées.

Caractéristiques initiales des patients et variations absolues des taux de GGT et de PAL

Caractéristiques initiales des patients	Placebo	GKT831 400 mg x1/j	GKT831 400 mg x2/j
N	31	31	30
Age (années)	56 (10)	56 (10)	55 (9)
Femmes (%)	97	84	93
GGT (UI/L)	224 (212)	215 (154)	237 (193)
PAL (UI /L)	304 (151)	282 (89)	350 (177)
ALT (UI /L)	44 (18)	44 (22)	55 (34)
AST (UI /L)	44 (19)	43 (20)	50 (33)
Bilirubine totale (µmol/L)	10,2 (4,1)	11,0 (4,6)	10,8 (4,7)
hsCRP (mg/L)	5,0 (4,9)	5,8 (5,7)	4,7 (5,1)
Variations des taux de GGT et de PAL à la semaine 6 (pourcentage et variations absolues)			
GGT variation (%)	-7 (18)	-12 (23)	-23 (23)
GGT variations absolues (UI/L)	-16 (63)	-19 (81)	-57 (69)
PAL (%)	-2 (16)	-8 (13)	-17 (13)
PAL variations absolues (UI/L)	-17 (64)	-25 (43)	-62 (64)

Valeurs exprimées sous forme de moyennes (ET). Baseline = Jour 1.

À propos de la sécurité clinique et de l'analyse pharmacocinétique (PK)

A ce jour, le GKT831 est bien toléré chez les patients atteints de CBP. Le 25 octobre 2018, la 3^{ème} réunion du comité de surveillance de la sécurité indépendant (SMB) de l'étude a évalué les données de sécurité recueillies chez 110 patients randomisés pour recevoir le GKT831 400 mg une fois par jour, le GKT831 400 mg deux fois par jour, ou le placebo. Parmi ces patients, 87 avaient complété le traitement de 6 semaines, 69 patients avaient atteint la semaine 12, et parmi ceux-ci, 41 avaient terminé la période complète de traitement de 24 semaines. Le SMB a émis un avis positif. Un seul événement indésirable grave (un cas d'infection mineure des voies urinaires) a été rapporté à ce jour. Le traitement de l'étude n'a pas été interrompu et l'événement indésirable grave n'a pas été considéré comme lié au médicament de l'étude. Il est important de noter qu'à ce jour, aucun patient n'a abandonné l'étude en raison d'un prurit.

Une première analyse PK a été réalisée. Les taux plasmatiques du GKT831 et de son principal métabolite actif, le GKT138184, ont été mesurés après 2, 12, et 18 semaines d'administration. Les taux de médicament disponibles au moment de l'analyse intermédiaire ont été analysés. Comme prévu, les taux avant administration du médicament étaient plus élevés chez les patients recevant 400 mg du GKT831 deux fois par jour que chez les patients recevant 400 mg une fois par jour. Globalement, ces résultats indiquent que les taux d'exposition au médicament correspondaient aux taux attendus, et qu'ils étaient conformes aux deux posologies utilisées dans l'étude. Ces résultats permettront de sélectionner la posologie pour les études cliniques à venir avec le GKT831 dans de nombreuses pathologies fibrotiques.

Détails de la conférence téléphonique

Genkyotex tiendra une conférence téléphonique ce jour, lundi 5 novembre 2018, à 15h00 pour présenter ces résultats. Informations pour se connecter à cette conférence téléphonique :

France : +33 (0)1 72 72 74 03
Belgique : +32 24 03 58 16
Suisse : +41 445 831 805
Royaume-Uni : +44 207 194 37 59
États-Unis : +1 (646) 722 49 16

Code PIN : 79 25 79 31#

La présentation commentée par l'équipe de direction sera disponible sur le lien ci-dessous :

[Conférence téléphonique Genkyotex](#)

Un enregistrement de la conférence sera disponible pendant 90 jours sur les numéros suivants :

France : +33 (0)1 70 71 01 60
Belgique : +32 24 03 72 61
Suisse : +41 225 804 208
Royaume-Uni : +44 203 364 51 47
Etats-Unis : +1 (646) 722 49 69

Code d'accès : 41 88 03 324 #

À propos de la cholangite biliaire primitive

La cholangite biliaire primitive (CBP) est une maladie auto-immune chronique orpheline qui entraîne la destruction progressive des voies biliaires. La diminution de l'écoulement de la bile et l'accumulation d'acides biliaires toxiques entraînent d'autres lésions des voies biliaires et du foie. Avec le temps, les patients développent une fibrose hépatique progressive, une cirrhose, une insuffisance hépatique et sont plus à risque de développer un cancer du foie. La CBP affecte principalement les femmes et a un impact majeur sur la qualité de vie en provoquant fatigue et démangeaisons.

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. Ce partenariat pourrait générer jusqu'à environ 150 M€ de recettes pour Genkyotex, avant redevances sur les ventes.

Plus d'informations sur 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 27 avril 2018 sous le numéro R.18-037, 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.

INVESTISSEURS	MEDIA	US
NewCap Dušan Orešanský, Tristan Roquet Montégon et Emmanuel Huynh +33 1 44 71 94 92 genkyotex@newcap.eu	NewCap Nicolas Merigeau, Arthur Rouillé +33 1 44 71 00 15 genkyotex@newcap.eu	LifeSci Advisors, LLC Brian Ritchie +1-212-915-2578 britchie@lifesciadvisors.com