

Archamps (France), le 25 juillet 2019 à 7h00 CET

GENKYOTEX ANNONCE LES RÉSULTATS FAVORABLES DE L'ANALYSE *POST-HOC* DE L'ESSAI DE PHASE 2 DANS LA CBP ET PUBLIE SA SITUATION DE TRÉSORERIE AU 30 JUIN 2019

- ***Le setanaxib (GKT831) atteint la signification statistique ($p=0,02$) pour le critère d'efficacité principal à 400mg BID contre placebo, après correction des aberrations de distribution à 400mg OD***
- ***Chez les patients à un stade avancé, le setanaxib à 400mg BID obtient des réductions significatives de la GGT (-32 %) et de la PAL (-24 %)***
- ***Trésorerie et équivalents de trésorerie de 4,5 M€ au 30 juin 2019 offrant une visibilité financière jusqu'en avril 2020***

Genkyotex (Euronext Paris & Bruxelles : FR0013399474 – GKTX), société pharmaceutique leader des thérapies NOX, annonce aujourd'hui les résultats favorables de l'analyse *post-hoc* de son essai de Phase 2 avec le setanaxib dans la cholangite biliaire primitive (CBP).

Comme publié précédemment, le setanaxib (GKT831) a obtenu une réduction cliniquement significative de la dureté hépatique et une réduction statistiquement significative de la gamma glutamyl transpeptidase (GGT) ($p<0,002$) et de la phosphatase alcaline (PAL) ($p<0,001$) sur la période de traitement de 24 semaines, mais n'a pas atteint la signification statistique dans la réduction de la GGT à la semaine 24, critère d'efficacité principal prédéfini. Ce résultat était surprenant dans la mesure où la signification statistique avait été atteinte dans la réduction de la GGT ($p<0,01$) et de la PAL ($p<0,001$) au moment de l'analyse intermédiaire réalisée à la semaine 6. Genkyotex a par conséquent entrepris une analyse *post-hoc* afin d'identifier les raisons de la perte de signification statistique à la semaine 24 et d'explorer plus avant les bienfaits thérapeutiques du setanaxib.

L'analyse a montré que les données de la GGT ne suivent pas une distribution normale à la dose de 400mg OD à la semaine 24 avait causé la perte de signification statistique à la semaine 24. La signification statistique ($p=0,02$) est atteinte pour le paramètre principal à 400mg BID à la semaine 24 après correction des aberrations de distribution dans le groupe 400mg OD. Cette correction a été réalisée en appliquant une méthode de correction statistique standard (log-transformation) afin de minimiser l'impact de ces aberrations de distribution statistique.

Comme annoncé précédemment, le setanaxib 400mg BID a notablement réduit (-22 %) la rigidité du foie des patients à un stade avancé de la maladie ($\geq 9,6$ kPa avant traitement). La nouvelle analyse montre en outre chez ces patients des réductions cliniquement significatives de la GGT (-32 %) et de la PAL (-24 %) à la semaine 24. Ces nouvelles données indiquent que le setanaxib pourrait devenir une nouvelle

option thérapeutique importante pour les populations de patients difficiles à traiter présentant une fibrose hépatique avancée dans la CBP et dans d'autres pathologies hépatiques, dont la NASH avancée. Dans le sillage de ces résultats favorables, la planification de l'essai de Phase 3 dans la CBP a démarré.

Par ailleurs, Genkyotex a annoncé en juillet que :

- à travers l'approbation de la nouvelle Dénomination Commune Internationale (DCI ou appellation générique) « naxib », l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) a reconnu les inhibiteurs de NOX en tant que nouvelle classe thérapeutique. L'OMS recommande d'employer la DCI setanaxib pour le GKT831 ;
- aux États-Unis, l'approbation de la demande d'IND (*Investigational New Drug*) par la Food and Drug Administration (FDA) en juillet 2019 permettra de démarrer dans les prochains mois une étude de Phase 2 avec le setanaxib dans la fibrose pulmonaire idiopathique (FPI).

Elias Papatheodorou, Directeur général de Genkyotex, déclare : « L'analyse complète des données confirme que le setanaxib pourrait devenir une solution thérapeutique importante dans de multiples indications fibrotiques, dont la NASH. L'action du setanaxib sur la rigidité hépatique et la qualité de vie, ainsi que le profil de sécurité excellent de ce produit, confèrent au setanaxib un positionnement unique parmi les candidats médicaments dans l'univers de la CBP. En tant que leader des thérapies NOX, nous accueillons avec beaucoup d'enthousiasme la reconnaissance officielle par l'OMS des inhibiteurs de NOX comme nouvelle classe thérapeutique. »

Activités de recherche

Genkyotex continue d'explorer la valeur thérapeutique de l'inhibition des enzymes NOX dans d'autres domaines thérapeutiques, tels que l'oncologie. La Société prévoit d'obtenir une aide financière non dilutive pour soutenir ses collaborations en cours avec des partenaires universitaires. Au cours du deuxième trimestre 2019, Genkyotex a annoncé les publications importantes suivantes :

- L'article « *Activated Hepatic Stellate Cells and Portal Fibroblasts contribute to cholestatic liver fibrosis in MDR2 knockout mice* » a été publié en mai 2019 dans le *Journal of Hepatology*. La régression de la fibrose hépatique observée dans ce modèle de maladie hépatique cholestatique est cohérente avec la réduction de la rigidité hépatique obtenue dans le cadre de l'essai de Phase 2 avec le setanaxib après seulement 24 semaines de traitement chez des patients atteints de CBP.
- La Société a annoncé en outre la publication dans la revue *Clinics and Research in Hepatology and Gastroenterology* d'études précliniques montrant que son candidat médicament à l'action anti-fibrotique setanaxib prévient de multiples complications de l'hypertension portale.
- L'article intitulé « *Inhibition of host NOX1 blocks tumor growth and enhances checkpoint inhibitor-based immunotherapy* » a été publié en juillet dans la revue *Life Science Alliance*. Ces résultats précliniques montrent que l'inhibition des NOX1 constitue une stratégie thérapeutique innovante dans le traitement du cancer colorectal, en particulier en association avec l'inhibition des points de contrôle.

Données financières clés

Au 30 juin 2019, la trésorerie de Genkyotex s'élevait à 4,5 M€ contre 7,3 M€ au 31 mars 2019. La consommation de trésorerie de la Société provient principalement des investissements dans l'étude de Phase 2 en cours dans la CBP. Genkyotex estime que ses ressources actuelles lui permettront de financer ses opérations prévues jusqu'en avril 2020.

Prochaines réunions et publications financières

- 19 septembre 2019 : Résultats du 1^{er} semestre 2019
- 24 octobre 2019 : Point sur l'activité et le niveau de trésorerie au 3^{ème} trimestre 2019

Informations relatives à la conférence téléphonique

Genkyotex animera une conférence téléphonique en anglais, le jeudi 25 juillet 2019 à 14h00 pour débattre de l'analyse *post-hoc* de son essai de Phase 2 avec le setanaxib dans la CBP et faire le point sur son activité.

Pour accéder à la téléconférence, veuillez composer les numéros d'appel ci-après :

- US : +1 212 999 6659
- France : +33 (0) 1 7037 7166
- UK (Standard International Access) : +44 (0) 20 3003 2666

Nous vous remercions de bien vouloir communiquer le mot de passe suivant : Genkyotex

La présentation commentée par l'équipe de direction sera accessible à partir du lien ci-dessous :

https://channel.royalcast.com/webcast/genkyotexen/20190725_1/

Le replay du Webasct est accessible sur le lien suivant pendant une année :

https://channel.royalcast.com/webcast/genkyotexen/20190725_1/

À propos de Genkyotex

Genkyotex est une société biopharmaceutique leader des thérapies NOX, cotée sur les marchés réglementés d'Euronext Paris et Euronext Brussels. 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 développe un portefeuille de candidats médicaments représentant une nouvelle classe thérapeutique ciblant une ou plusieurs enzymes NOX. Son candidat médicament le plus avancé, le setanaxib (GKT831), un inhibiteur des enzymes NOX1 et 4, atteste d'une activité antifibrotique dans un essai clinique de Phase 2 dans la cholangite biliaire primitive (CBP, une pathologie fibrotique orpheline) et Genkyotex envisage une étude clinique de Phase 3 à la suite de la publication des résultats finaux de l'essai clinique de Phase 2. Le setanaxib est également évalué dans un essai clinique 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.

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.

Plus d'information sur le site www.genkyotex.com ou sur investors@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
+33 6 2774 74 49

sophie@lifesciadvisors.com

Investor relations

Brian Ritchie
LifeSci Advisors, LCC
+1 212 915 2578

britchie@lifesciadvisors.com

ANNEXE

Rappel des résultats complets de l'essai clinique de Phase 2 en Cholangite Biliaire Primaire (CBP) et autres nouvelles publiées en mai et juillet 2019 :

- Le Setanaxib 400mg BID a procuré des réductions statistiquement significatives de la GGT et de la PAL à l'issue de 24 semaines de traitement ($p < 0,002$ et $p < 0,001$ respectivement).
- L'absence de signification statistique de l'évolution de la GGT à la semaine 24, paramètre principal d'efficacité prédéfini, était liée au fait que les données de la GGT ne suivent pas une distribution normale dans le groupe 400mg OD. En employant une méthode d'ajustement statistique standard (log transformation), la signification statistique a été atteinte pour le paramètre principal ($p = 0,02$) pour le groupe 400mg BID.
- La corrélation étroite ($p < 0,0001$) observée conformément aux anticipations entre l'évolution de la GGT et celle de la LAP met en évidence la cohérence des réductions des marqueurs de l'atteinte du cholangiocyte induites par le setanaxib.
- Après seulement 24 semaines de traitement, le setanaxib 400mg BID a procuré une réduction cliniquement significative (-22 %) de la rigidité du foie de patients souffrant de CBP à un stade avancé (défini comme une dureté du foie $\geq 9,6$ kPa), contre une augmentation de 4 % pour le placebo ($p = 0,038$). On estime qu'une dureté du foie ≥ 9.6 kPa correspond à un stade de fibrose histologique F3 ou supérieure.
 - le setanaxib est la première molécule à obtenir une amélioration rapide et cliniquement significative de la rigidité du foie, marqueur non invasif de la fibrose hépatique et marqueur de pronostic pour les patients souffrant de CBP. Par conséquent, le setanaxib a un positionnement unique pour faire bénéficier les thérapies anti-cholestatiques génériques de son action anti-fibrotique.
- En outre, les patients à un stade avancé de la maladie ont aussi bénéficié de réductions marquées de la GGT (-32 %) et de la LAP (-24 %) dans le groupe GKT831 400mg BID. Ces nouvelles données indiquent que le setanaxib est particulièrement efficace chez les patients à un stade avancé, population dont les besoins médicaux non satisfaits sont les plus importants.
- Les patients à un stade avancé sont confrontés à un risque d'accélération de la progression de la maladie jusqu'à la cirrhose et à une diminution de leurs chances de survie. La réduction marquée de la rigidité du foie et de l'atteinte du cholangiocyte obtenue chez ces patients avec le setanaxib revêt par conséquent une importance particulière.
- Les patients présentant une rigidité du foie même modérément élevée (≥ 7.3 kPa, correspondant selon les estimations à une fibrose F2 ou supérieure) ont aussi bénéficié d'une réduction marquée de la LAP (-19 %).
- Le setanaxib 400mg BID a amélioré significativement de multiples marqueurs de la qualité de vie importants pour les patients souffrant de CBP, y compris la fatigue ($p = 0,027$ contre placebo). Le setanaxib est la première molécule à procurer une amélioration significative des marqueurs de la qualité de vie des patients souffrant de CBP.
- Le setanaxib a un profil de sécurité excellent à tous les dosages, sans qu'aucun signal de sécurité n'ait été identifié au cours des 24 semaines de traitement.

Cette étude de 24 semaines en double aveugle contrôlée par placebo a évalué l'innocuité et l'efficacité du setanaxib chez les patients souffrant de CBP et ne répondant pas de façon adéquate à l'acide ursodésoxycholique (UDCA). Au total, 111 patients souffrant de CBP ont été recrutés, contre un objectif initial de 102 patients, et répartis entre trois groupes de traitement : UDCA plus placebo, UDCA plus setanaxib à 400 mg une fois par jour, et UDCA plus setanaxib à 400 mg deux fois par jour.

Essai de Phase 2 à l'initiative de chercheurs dans la fibrose pulmonaire idiopathique (FPI) :

Aux États-Unis, l'approbation de la demande d'IND (*Investigational New Drug*) par la Food and Drug Administration (FDA) en juillet 2019 permettra de démarrer dans les prochains mois une étude de Phase 2 avec le setanaxib dans la fibrose pulmonaire idiopathique (FPI).

Les National Institutes of Health américains (NIH) ont attribué en 2018 au Professeur Victor Thannickal de l'Université d'Alabama à Birmingham un financement de 8,9 M\$ pour financer un programme de recherche pluriannuel visant à évaluer le rôle des enzymes NOX dans la FPI, une maladie chronique qui induit progressivement une fibrose des poumons. L'élément central du programme est un essai de Phase 2 de 24 semaines avec le setanaxib dans la FPI.

Cette étude randomisée en double aveugle contre placebo et à groupes parallèles évaluera la sécurité et l'efficacité d'une administration orale de setanaxib chez des patients souffrant de FPI et recevant des traitements standards. Au total, 60 patients suivront le traitement d'une durée de 24 semaines, consistant en l'administration par voie orale de setanaxib 400mg BID ou d'un placebo correspondant.

Le critère d'évaluation principal de l'efficacité sera la modification des taux plasmatiques d'o,o'-dityrosine, un biomarqueur mécanistique de l'oxydation protéique, à la fin de la période de traitement de 24 semaines, par rapport aux taux initiaux. Les critères d'évaluation secondaires clés seront les modifications de la distance de marche parcourue en six minutes, de la capacité vitale forcée, et d'un scanner en haute résolution.

Essai de Phase 2 à l'initiative de chercheurs dans le diabète de type 1 et la néphropathie :

Cette étude randomisée, en double aveugle, avec contrôle placebo et à groupes parallèles évalue l'effet du setanaxib administré par voie orale sur le rapport albumine urinaire/créatinine chez des patients souffrant d'un diabète de type 1 avec une albuminurie persistante malgré un traitement conforme aux normes de soins optimales. Les premiers patients ont terminé le traitement complet d'une durée de 48 semaines et le recrutement des patients se poursuit.

Au total, 142 patients devraient être recrutés dans une quinzaine de centres en Australie. Cette étude est dirigée par des experts du diabète de renommée mondiale, le Prof. Mark Cooper, Chef du Département du Diabète de l'Université Monash, et le Prof. Jonathan Shaw, Directeur Adjoint (Clinique et Santé des Populations) au Baker Heart and Diabetes Institute de Melbourne, en Australie.

Cette étude de Phase 2 est entièrement financée par le Juvenile Diabetes Research Foundation Australia et le Baker Institute.