

Archamps (France), 24 juin, 2019 à 07:00 CET

## **Les résultats finaux de l'étude de Phase 2 dans la CBP montrent que le candidat médicament anti-fibrotique GKT831 apporte une amélioration statistiquement significative de la GGT et de la PAL tout au long de la période de traitement**

- *Réduction statistiquement significative de la gamma glutamyl transpeptidase (GGT) et de la phosphatase alcaline (PAL) à la dose de 400 mg deux fois par jour (400 mg BID) au cours de la période de traitement de 24 semaines ( $p < 0.002$  et  $p < 0.001$ , respectivement)*
- *GKT831 400mg deux fois par jour a amélioré plusieurs paramètres de la qualité de vie importants chez les patients atteints de cholangite biliaire primitive dont la fatigue ( $p = 0.027$ )*
- *Profil de sécurité favorable du GKT831 toutes doses confondues, aucun signal de sécurité identifié pendant la période de traitement de 24 semaines*
- *Les données précédemment publiées ont montré une 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 mécanisme d'action anti-fibrotique*

**Genkyotex (Euronext Paris & Bruxelles : FR0013399474 – GKTX)** annonce aujourd'hui les résultats finaux de son essai de phase 2 avec le GKT831 dans la cholangite biliaire primitive (CBP). Ces données incluent les analyses d'efficacité secondaires prédéterminées, non disponibles jusqu'à présent, ainsi que les données complètes de sécurité.

Les résultats d'efficacité démontrent que le GKT831 à 400mg deux fois par jour (400mg BID) a obtenu une réduction statistiquement significative de la gamma glutamyl transpeptidase (GGT) ( $p < 0.002$ ) et de la phosphatase alcaline (ALP) ( $p < 0.001$ ) par rapport au placebo tout au long de la période de traitement de 24 semaines.

Le GKT831 à 400mg deux fois par jour (400mg BID) a permis une réduction de 22% de la dureté hépatique face à une augmentation de 4% pour le placebo au cours de la période de traitement de 24 semaines dans une population prédéfinie de patients avec un stade de fibrose hépatique estimé à F3 ou supérieur. Cet effet anti-fibrotique du GKT831 a déjà été mis en évidence lors des premiers résultats rendus publics.

Les scores finaux de la qualité de vie (QdV), tels que mesurés à l'aide du questionnaire PBC-40, montrent une importante amélioration de tous les indicateurs de la qualité de vie à la semaine

12 et à la semaine 24 pour le groupe traité avec le GKT831 à 400mg deux fois par jour (400mg BID). Il faut souligner que l'amélioration de la qualité de vie, en particulier de la fatigue répond à un besoin important non satisfait dans la CBP.

Questionnaire PBC-40 Scores de QdV	Placebo	GKT831 400mg OD	GKT831 400mg BID	Valeur $p$ (400mg BID vs placebo)
<b>Symptômes</b>	1.1	1.1	-3.7	0.156
<b>Démangeaisons (Prurit)</b>	-6.8	-11.4	-9.5	0.443
<b>Émotionnel</b>	8.7	4.9	-16.9	0.031
<b>Fatigue</b>	2.4	0.3	-9.9	0.027
<b>Social</b>	9.3	8.1	-7.7	0.003
<b>Cognitif</b>	5.2	16	-1.9	0.332

Pourcentage moyen de variation des critères de qualité de vie compris dans le questionnaire PBC-40 depuis le point de départ de la période de référence jusqu'à la semaine 24. Les valeurs  $p$  permettant de comparer les évolutions selon les doses de 400mg BID ou placebo sont indiquées.

Le GKT831 a été bien toléré à toutes les doses, avec 119 effets indésirables à 400mg une fois par jour (400mg OD) et 100 effets indésirables à 400mg deux fois par jour contre 120 dans le groupe placebo. Deux événements indésirables graves, tous deux considérés comme non-liés à l'étude, ont été rapportés : un cas d'infection des voies urinaires nécessitant une hospitalisation pour le groupe placebo et de multiples fractures osseuses liées à un accident de la route pour le groupe à 400mg deux fois par jour (400mg BID).

Une revue des données du laboratoire relatives à la sécurité, aux signes vitaux, aux examens cliniques et à l'électroencéphalogramme (ECG) n'a pas conduit à relever des signaux de sécurité avec le GKT831 à 400mg une fois par jour (400mg OD) ou 400mg deux fois par jour (400mg BID).

	Placebo	GKT831 400mg OD	GKT831 400mg BID
<b>Évènements indésirables graves</b>	<b>1</b>	<b>0</b>	<b>1</b>
<b>Évènements indésirables</b>	<b>121</b>	<b>119</b>	<b>100</b>
<b>Évènements indésirables menant à l'abandon du traitement par le patient</b>	<b>0</b>	<b>2</b>	<b>2</b>
<b>Évènements indésirables menant à l'arrêt du traitement</b>	<b>1</b>	<b>1</b>	<b>2</b>
<b>Symptômes gastro-intestinaux</b>	<b>22</b>	<b>25</b>	<b>25</b>
<b>Infections</b>	<b>24</b>	<b>12</b>	<b>11</b>
<b>Peau et tissus sous-cutanés</b>	<b>12</b>	<b>15</b>	<b>14</b>
<b>Système nerveux</b>	<b>12</b>	<b>17</b>	<b>9</b>

Troubles généraux	14	6	12
Système musculo-squelettique	10	12	6
Investigations	3	7	7
Lésions, intoxication, complications liées aux procédures	4	4	5
Affections respiratoires, thoraciques, et médiastinales	4	5	4
Troubles psychiatriques	7	1	0

*Cas de traitements- Évènements indésirables survenus pendant le traitement par classe de système d'organes (les 10 principales classes de systèmes d'organes sont classées en fonction de l'incidence des évènements indésirables).*

Philippe Wiesel, Directeur Médical de Genkyotex commente : « les données complètes sur l'efficacité et la sécurité de notre étude de Phase 2 mettent en évidence le potentiel du GKT831 comme traitement éventuel pour plusieurs pathologies fibrotiques complexes et difficiles telles que la NASH et la CBP. Nous sommes impatients de faire progresser le GKT831 dans le cadre d'essais cliniques de stade avancé ».

### **Au sujet de l'étude de phase 2 avec le GKT831 dans la CPB**

L'étude randomisée, en double aveugle et avec contrôle placebo 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 éligible 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).

Un total de 111 patients a été réparti selon un ratio de randomisation de 1: 1: 1 dans trois groupes: UDCA plus placebo, UDCA plus GKT831 400mg une fois par jour (400mg OD) et UDCA plus GKT831 400mg deux fois par jour (400mg BID).

Le critère d'évaluation principal était la variation en pourcentage de la GGT après 24 semaines de traitement. La fibrose hépatique a été évaluée de manière non invasive en mesurant la rigidité du foie ainsi que les marqueurs circulants de la fibrogenèse. Les critères d'évaluation secondaires supplémentaires ont inclus des marqueurs des lésions du foie et des voies biliaires ainsi que des marqueurs d'inflammation. 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 été étudiés.

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 évènements défavorables, tels qu'une complication hépatique, une greffe du foie, et le décès.

La qualité de vie a été évaluée à l'aide du questionnaire PBC-40 qui mesure plusieurs scores importants de qualité de vie.

Cette étude de phase 2 est à ce jour l'une des plus importantes réalisée dans la CBP. Des informations supplémentaires sur la conception et les critères d'éligibilité sont disponibles à l'adresse ClinicalTrial.gov : [NCT03226067](https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT03226067).

### 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.*

*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](http://www.genkyotex.com)**

**GKTX**  
**LISTED**  
**EURONEXT**



**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.*

**Relations media & investisseurs**

Sophie Baumont

LifeSci Advisors

+336 2774 74 49

[sophie@lifesciadvisors.com](mailto:sophie@lifesciadvisors.com)

**Relations investisseurs**

Brian Ritchie

LifeSci Advisors, LCC

+1-212-915-2578

[britchie@lifesciadvisors.com](mailto:britchie@lifesciadvisors.com)