

Inventiva annonce la publication dans *Biomedicine & Pharmacotherapy* des résultats d'une étude préclinique montrant une amélioration de l'hypertension portale avec le traitement par lanifibranor

- ▶ L'étude a démontré que lanifibranor améliorait l'hypertension portale (HTP) dans des modèles murins d'HTP fibrotique et d'HTP non fibrotique préhépatique
- ▶ Il a été observé que lanifibranor réduit la pression portale en améliorant le dysfonctionnement des cellules endothéliales sinusoidales hépatiques (*Liver Sinusoidal Endothelial Cell* « LSEC »), en réduisant la fibrose et en agissant directement sur le système vasculaire splanchnique, notamment grâce à ses effets anti-angiogéniques
- ▶ Ces résultats suggèrent que lanifibranor pourrait être un candidat thérapeutique prometteur qui pourrait adresser les complications liées à l'hypertension portale, généralement associées à la MASLD, à la MASH et autres maladies hépatiques chroniques avancées dont la cirrhose

Daix (France), New York City (New York, Etats-Unis), 26 février 2025 – Inventiva (Euronext Paris et NASDAQ : IVA) (« Inventiva » ou la « Société »), société biopharmaceutique spécialisée dans le développement clinique de petites molécules administrées par voie orale pour le traitement de la stéatohépatite associée à un dysfonctionnement métabolique (« MASH ») et d'autres maladies avec un besoin médical non satisfait, a annoncé aujourd'hui la publication dans la revue scientifique, évaluée par des pairs « *Biomedicine & Pharmacotherapy* » des résultats d'une étude préclinique démontrant que lanifibranor pourrait réduire l'hypertension portale.

L'étude, une collaboration subventionnée avec les chercheurs de l'hôpital universitaire de Gand, a évalué l'effet du lanifibranor sur l'hypertension portale (HTP), indépendamment de la condition hépatique.

L'étude préclinique a utilisée deux modèles murins distincts pour étudier l'hypertension portale par différents mécanismes. Le premier modèle, la ligature partielle de la veine porte (« PPVL »), a induit une augmentation de la pression portale avec des modifications vasculaires dans le compartiment splanchnique, sans affecter le foie lui-même. Le deuxième modèle, la ligature du canal cholédoque commun (« cBDL »), a entraîné une fibrose hépatique et une cirrhose, conduisant à une élévation de la pression portale. Les souris dans les deux modèles murins ont reçu des traitements quotidiens de lanifibranor pendant 7 jours et 14 jours, respectivement, à deux doses (10 et 30 mg/kg) pour évaluer l'effet du lanifibranor sur l'HTP, mesuré par la pression portale.

Dans le modèle PPVL, il a été observé que lanifibranor réduisait la pression portale de manière dose-dépendante et avec un effet statistiquement significatif, avec une réduction de 28 % à 10mg/kg ($p = 0,03$) et 39 % à 30mg/kg ($p = 0,001$). Cette amélioration de la pression portale est attribuée à l'amélioration vasculaire dans le compartiment splanchnique, notamment une diminution du flux sanguin dans l'artère mésentérique supérieure ($p = 0,07$), à une réduction significative du nombre de cellules endothéliales (indicative d'une réduction de l'angiogenèse) ainsi qu'à une réduction statistiquement significative de l'épaisseur de la paroi vasculaire, qui est corrélée à la diminution de la pression portale.

De plus, l'analyse de l'architecture vasculaire mésentérique par moulage de corrosion vasculaire a révélé des modifications structurelles dans la vasculature mésentérique, démontrant une angiogenèse et une arborisation vasculaire qui ont été prévenues par le traitement avec lanifibranor.

Dans le modèle cBDL, il a été observé que lanifibranor réduisait de manière dose-dépendante la pression portale et le poids de la rate, avec une amélioration concomitante de la fibrose. En outre, il a été démontré que le dysfonctionnement des LSECs et l'angiogenèse hépatique, associés à l'HTP fibrotique, diminuaient. Ces résultats suggèrent que lanifibranor a le potentiel d'améliorer l'HTP grâce à son effet anti-fibrotique direct.

L'HTP est une complication importante des maladies hépatiques chroniques avancées, y compris la cirrhose et la MASH, et peut également se développer aux stades précoces de la maladie hépatique associée à un dysfonctionnement métabolique (« MASLD »). Il est attendu que la réduction de la pression portale soit plus bénéfique chez les patients atteints de fibrose avancée ou de cirrhose et pourrait contribuer à la prévention d'événements de décompensation. L'étude pré-clinique suggère que le traitement avec lanifibranor améliore l'HTP dans les modèles fibrotiques et non fibrotiques. Ces résultats soulignent le potentiel du lanifibranor pour prévenir l'hypertension portale en agissant à la fois sur les atteintes intrahépatiques telles que la fibrose et le dysfonctionnement des LSECs, ainsi que sur les atteintes extrahépatiques telles que l'expansion de la vascularisation mésentérique grâce à ses effets anti-angiogéniques. Ces résultats suggèrent que lanifibranor pourrait représenter une option thérapeutique potentielle pour les patients atteints d'hypertension portale cliniquement significative.

Prof. Sven Francque, M.D., Ph.D., Antwerp University Hospital, a déclaré : « Les résultats de l'étude mettent en évidence le potentiel du lanifibranor pour traiter l'hypertension portale, qui constitue un facteur majeur de décompensation dans les maladies hépatiques chroniques avancées telles que la MASH mais qui survient également dès les premiers stades de la MASLD. L'interrelation entre l'hypertension portale et les complications cliniques des maladies hépatiques est cruciale, avec peu d'options thérapeutiques à disposition. Un protocole de traitement visant à réduire l'HTP pourrait ouvrir la voie à une meilleure prise en charge des mécanismes complexes conduisant au développement de la MASH, de la fibrose et des maladies chroniques hépatiques avancées. Nous remercions nos collègues de l'hôpital universitaire de Gand pour leur participation, leur soutien et leur expertise dans la conduite de cette étude. »

Détails de publication

Titre de l'article : « *The pan-PPAR agonist lanifibranor reduces portal pressure independent of fibrosis reduction through the splanchnic vasculature.* »

Auteurs : Anneleen Heldens, Christophe Casteleyn, Louis Onghena, Milton Antwi, Sara Neyt, Benedicte Descamps, Christian Vanhove, Xavier Verhelst, Sarah Raevens, Hans Van Vlierberghe, Lindsey Devisscher, Ruth De Bruyne, Jean-Louis Junien, Guillaume Wettstein, Anja Geerts, Sander Lefere.

Version en ligne : Doi : 10.1016/j.biopha.2025.117826. En ligne avant l'impression. PMID : 39805191.

À 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 peroxysomes (« PPAR »). Les PPAR sont des récepteurs nucléaires bien connus qui régulent la modulation épigénétique. Lanifibranor est un agoniste PPAR conçu pour activer de façon modérée et équipotente les trois isoformes de PPAR, avec une activation équilibrée des PPAR α et PPAR δ , et une activation partielle de PPAR γ . 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.

À 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 et d'autres maladies dont les besoins médicaux ne sont pas satisfaits. 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.

La Société dispose d'une équipe scientifique d'environ 90 personnes possédant une grande expertise dans les domaines de la biologie, de la chimie médicinale et computationnelle, pharmacocinétique et pharmacologie ainsi qu'en développement clinique. Elle possède une vaste bibliothèque d'environ 240 000 molécules pharmacologiquement pertinentes, dont environ 60 % sont exclusives, ainsi qu'un centre de recherche et de développement détenu à 100 %.

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

Contacts

Inventiva

Pascaline Clerc
EVP, Strategy and Corporate Affairs
media@inventivapharma.com
+1 202 499 8937

Brunswick Group

Tristan Roquet Montegon
Aude Lepreux
Julia Cailleateau
Media relations
inventiva@brunswickgroup.com
+33 1 53 96 83 83

Westwicke, an ICR Company

Patricia L. Bank
Investor relations
patti.bank@icrhealthcare.com
+1 415 513 1284

Avertissement

To Le présent communiqué de presse contient des « déclarations prospectives » au sens des dispositions safe harbor du Private Securities Litigation Reform Act de 1995. Toutes les déclarations, autres que les déclarations de faits historiques, incluses dans ce communiqué de presse sont des déclarations prospectives. Ces déclarations comprennent, sans s'y limiter, les prévisions et estimations relatives aux programmes précliniques et aux essais cliniques d'Inventiva, y compris la conception, la durée, le calendrier, les coûts des études précliniques, et les résultats et le calendrier et les questions réglementaires y afférentes, les communiqués et publications sur les données des études précliniques, les informations, les idées et les impacts qui peuvent être recueillis à partir des études précliniques et essais cliniques, les bénéfices thérapeutiques potentiels du lanifibranor, les soumissions réglementaires potentielles, les approbations et la commercialisation, le pipeline et les plans de développement d'Inventiva, les activités futures, les attentes, les plans, la croissance et les perspectives d'Inventiva et de ses partenaires et la commercialisation potentielle du lanifibranor et la réalisation de tout chiffre d'affaires y afférent, ainsi que la suffisance des ressources de trésorerie d'Inventiva. Certaines de ces déclarations, prévisions et estimations peuvent être reconnues par l'utilisation de mots tels que, sans limitation, " croit ", " anticipe ", " s'attend ", " a l'intention ", " planifie ", " cherche ", " estime ", " peut ", " sera ", " pourrait ", " devrait ", " conçu ", " espère ", " cible ", " potentiel ", " possible ", " vise ", et " continue " et d'autres 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 qui prévalent à la date des déclarations et impliquent des risques connus et inconnus ainsi que des incertitudes qui pourraient entraîner une différence matérielle entre les résultats futurs, les performances ou les événements futurs et ceux exprimés ou sous-entendus dans ces déclarations. Les événements réels sont difficiles à prévoir et peuvent dépendre de facteurs échappant au contrôle d'Inventiva. En ce qui concerne les produits candidats, il n'existe aucune garantie que les résultats des essais cliniques seront disponibles dans les délais prévus, que les futurs essais cliniques seront lancés comme prévu, que les produits candidats recevront les autorisations réglementaires nécessaires ou que les étapes prévues par Inventiva ou ses partenaires seront atteintes dans les délais prévus, ou même qu'elles le seront. Les résultats réels obtenus peuvent s'avérer matériellement différents des résultats futurs anticipés, des performances ou des réalisations exprimées ou induites par ces déclarations, prévisions et estimations, en raison d'un nombre important de facteurs, y compris que des résultats intérimaires ainsi que ceux provenant de toute analyse intermédiaire d'essais cliniques en cours, ne sauraient être considérés comme prédictifs des résultats futurs des essais, la recommandation du Comité de Surveillance des Données (DMC) ne peut être interprétée comme un indicateur d'une éventuelle autorisation de mise sur le marché., y compris le fait que les données intermédiaires ou les données provenant d'une analyse intermédiaire des essais cliniques en cours peuvent ne pas être prédictives des résultats futurs des essais, que la recommandation du DMC peut ne pas être indicative d'une éventuelle autorisation de mise sur le marché, Inventiva ne peut pas fournir d'assurance sur les impacts du SUSAR (Suspected Unexpected Serious Adverse Reaction ou effets indésirables graves inattendus et suspectés) sur les résultats ou le calendrier de l'essai NATiv3 ou les questions réglementaires qui s'y rapportent, Inventiva est une société en phase clinique qui n'a pas de produits approuvés et n'a pas de revenus historiques, Inventiva a subi des pertes importantes depuis sa création, Inventiva a un historique d'exploitation limité et n'a jamais généré de revenus à partir de la vente de produits, Inventiva aura besoin de capitaux supplémentaires pour financer ses activités, faute de quoi elle pourrait être obligée de réduire, de retarder ou d'interrompre de manière significative un ou plusieurs de ses programmes de recherche ou de développement, ou être incapable 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 un financement. Le succès futur d'Inventiva dépend de la réussite du développement clinique, de la capacité d'Inventiva à obtenir des financements, à conclure des transactions potentielles et de la capacité d'Inventiva à satisfaire en partie ou en totalité les conditions de réalisation des tranches ultérieures du Financement Structuré annoncé le 14 octobre 2024 (« Financement Structuré ») dans les délais prévus, et si, et dans quelle mesure, les bons de souscription préfinancés émis dans le cadre du Financement Structuré peuvent être exercés et par quels porteurs, de l'approbation réglementaire et de la commercialisation ultérieure de son produit candidat 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 revendications d'Inventiva et de ses partenaires concernant les produits candidats, les attentes d'Inventiva concernant ses essais cliniques peuvent s'avérer erronées et les autorités réglementaires peuvent exiger des périodes d'attente 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 de la MASH peuvent ne pas se réaliser et ne pas soutenir l'approbation d'une demande de nouveau médicament, Inventiva et ses partenaires peuvent rencontrer des retards substantiels au-delà des attentes dans leurs essais cliniques ou ne pas démontrer la sécurité et l'efficacité à la satisfaction des autorités réglementaires applicables, la capacité d'Inventiva et de ses partenaires à recruter et à retenir les patients dans les études cliniques, Le recrutement et la fidélisation des patients dans les études cliniques est un processus long et coûteux qui pourrait être rendu plus difficile ou impossible par de multiples facteurs échappant au contrôle d'Inventiva et de ses partenaires, les produits candidats d'Inventiva peuvent provoquer des réactions indésirables ou avoir d'autres propriétés qui pourraient retarder ou empêcher leur approbation réglementaire, ou limiter leur potentiel commercial, Inventiva est confrontée à une concurrence importante et les activités d'Inventiva et de ses partenaires, ainsi que les études précliniques et les programmes et calendriers de développement clinique, pourraient être affectés de manière négative par des facteurs extérieurs à Inventiva et à ses partenaires, sa situation financière et ses résultats d'exploitation pourraient être matériellement et négativement affectés par des événements géopolitiques, tels que le conflit entre la Russie et l'Ukraine et les sanctions associées et le conflit au Moyen-Orient et le risque associé d'un conflit plus important, les épidémies de santé, et les conditions macroéconomiques, y compris l'inflation mondiale, les fluctuations des taux d'intérêt, les marchés financiers incertains et les perturbations dans les systèmes bancaires. Compte tenu de ces risques et

incertitudes, aucune déclaration n'est faite quant à l'exactitude ou à la justesse de ces déclarations prévisionnelles, prévisions et estimations. En outre, les déclarations prospectives, les prévisions et les estimations ne sont valables qu'à la date du présent communiqué de presse. Les lecteurs sont invités à ne pas accorder une confiance excessive à ces déclarations prospectives.

Veillez vous référer au Document de Référence Universel pour l'exercice clos le 31 décembre 2023 déposé auprès de l'Autorité des Marchés Financiers le 3 avril 2024 tel qu'amendé le 14 octobre 2024 et au Rapport Annuel sur le Formulaire 20-F pour l'exercice clos le 31 décembre 2023 déposé auprès de la Securities and Exchange Commission (la « SEC ») le 3 avril, 2024 et le rapport semestriel pour les six mois clos le 30 juin 2024 sur le formulaire 6-K déposé auprès de la SEC le 15 octobre 2024 pour d'autres risques et incertitudes affectant Inventiva, y compris ceux décrits sous la rubrique « Facteurs de risques », et dans les futurs dépôts auprès de la SEC. D'autres risques et incertitudes dont Inventiva n'est pas actuellement consciente peuvent également affecter ses déclarations prospectives 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.

Il est précisé que ce communiqué de presse ne contient pas d'information relative au Financement Structuré de 348 millions d'euros annoncé le 14 octobre 2024. Les informations importantes relatives à la mise en œuvre de la seconde tranche du financement feront l'objet d'un communiqué de presse de la Société le moment venu.