



# Conférence Genkyotex & Biotech Agora Paris - mercredi 10 juillet 2019

Inhibition des enzymes NOX pour traiter de nombreuses maladies avec des besoins médicaux importants

**Euronext: GKTX** 

## Note de mise en garde

Le présent document, préparé par Genkyotex (la « Société »), est fourni à titre d'information uniquement.

Bien que les informations qu'il contient aient été préparées en toute bonne foi, la Société, ses actionnaires, ses administrateurs, ses dirigeants, ses agents, ses employés ou ses conseillers ne font, n'ont fait, ni ne sont habilités à faire aucune déclaration, ni à donner aucune garantie, expresse ou implicite, quant au caractère raisonnable, à l'exactitude, à la fiabilité ou à l'exhaustivité des informations contenues dans le présent document, ou dans ses révisions ultérieures, ou de toute autre information communiquée par écrit ou oralement à toute partie intéressée ou à ses conseillers, notamment les informations financières (toutes informations qualifiées d'« Informations »), et par conséquent déclinent expressément par la présente toute responsabilité. Par conséquent, la Société, ses actionnaires, ses administrateurs, ses dirigeants, ses agents, ses employés, ses sociétés affiliées, ses représentants ou ses conseillers déclinent toute responsabilité directe ou indirecte, expresse ou implicite, contractuelle, extracontractuelle, statutaire ou autre, quant à l'exactitude ou l'exhaustivité des Informations ou de toute opinion qui y sont présentées, ou pour les erreurs, omissions ou inexactitudes, ou les pertes éventuelles, quelles qu'elles soient, découlant de l'utilisation du présent document.

Les informations et opinions contenues dans le présent document ne sont valables qu'à la date de leur publication et peuvent être mises à jour, complétées, révisées, vérifiées ou modifiées, et peuvent donc subir des modifications importantes. La Société n'est aucunement tenue de tenir à jour les informations ou opinions contenues dans le présent document, et celles-ci peuvent être modifiées sans préavis.

Les informations et opinions contenues dans le présent document n'ont pas fait l'objet d'une vérification indépendante et doivent être lues, dans leur intégralité, à la lumière des informations commerciales, financières et autres que la Société a l'obligation de publier conformément aux règles, réglementations et pratiques applicables aux sociétés cotées sur le marché réglementé Euronext à Paris, notamment les facteurs de risques et autres informations figurant dans le Document de référence de la Société déposé auprès de l'Autorité des marchés financiers (l'« AMF ») le 26 avril 2019 sous le n° R. 19-014, et de tout autre rapport périodique, qui peuvent être téléchargés gratuitement à partir des sites web de la Société (www.genkyotex.com) et de l'AMF (www.amf-france.org).

Aucune déclaration, garantie ou engagement ne sont fournis, de manière expresse ou implicite, quant à l'exactitude, l'exhaustivité ou la pertinence des informations et opinions contenues dans le présent document. La Société, ses filiales, ses conseillers et ses représentants ne sauraient être tenus responsables de toute perte ou dommage qui pourraient découler de l'utilisation du présent document ou des informations ou opinions qu'il contient.

Le présent document contient des informations sur les marchés de la Société et sur sa situation concurrentielle, et plus précisément, sur la taille de ses marchés. Ces informations proviennent de différentes sources ou des estimations de la Société elle-même, lesquelles ne sont pas nécessairement exactes, de sorte qu'il convient de s'abstenir d'y donner foi. Tout investisseur potentiel doit effectuer ses propres recherches et évaluations et consulter ses propres conseillers pour pouvoir évaluer la Société et ses perspectives, et le présent document, ou aucune de ses parties, ne saurait servir de fondement à une décision d'investissement.

Le présent document contient un certain nombre de déclarations prospectives. Ces déclarations ne sauraient préjuger de la performance future de la Société. Ces déclarations prospectives se rapportent aux perspectives, aux évolutions et à la stratégie commerciale futures de la Société et se fondent sur des analyses des prévisions de résultats et sur des montants estimatifs qui ne peuvent pas encore être établis. Les déclarations prospectives sont assujetties à divers risques et incertitudes dans la mesure où elles renvoient à des événements futurs et dépendent de circonstances qui sont susceptibles de se matérialiser ou non à l'avenir. Les déclarations prospectives ne sauraient en aucun cas être interprétées comme une garantie de la performance future de la Société, et des divergences notables peuvent apparaître entre la situation financière de la Société, ses résultats ou ses flux de trésorerie, ainsi que les tendances du secteur d'activité dans lequel elle évolue, et les objectifs énoncés dans les déclarations prospectives contenues dans le présent document. Même si la situation financière, les résultats, les flux de trésorerie de la Société et l'évolution du secteur d'activité dans lequel elle évolue venaient à valider les anticipations énoncées dans les déclarations prospectives contenues dans le présent document, ces résultats ou développements ne sauraient être interprétés comme une indication fiable des résultats ou développements futurs de la Société. La Société n'est aucunement tenue de tenir à jour ou de confirmer les projections ou estimations formulées par les analystes ou de rendre publiques les éventuelles corrections aux informations prospectives à la suite d'événements ou de circonstances survenant postérieurement à la date du présent document.

En lisant le présent document vous acceptez d'être lié par les conditions décrites ci-dessus.



## Genkyotex: L'inhibition des NOX, une nouvelle classe thérapeutique

- Nous découvrons et développons des petites molécules inhibitrices des enzymes NOX
  - Les enzymes NOX sont importantes car elles contrôlent simultanément plusieurs voies de réponse au stress
  - L'activation des enzymes NOX est essentielle dans de nombreuses maladies multifactorielles
- Le candidat médicament GKT831: une petite molécule orale puissante anti-fibrotique en essais cliniques de phase 2
  - Essai de phase 2 en cours dans la fibrose rénale (DKD) financé par la JDRF
  - Essai de phase 2 dans la fibrose pulmonaire idiopathique (FPI) financé par le NIH prévu au premier semestre 2019
  - Autre potentiel en NASH, PSC et en immuno-oncologie
- L'essai de phase 2 sur GKT831 en CBP a mis en évidence une activité clinique anti-fibrotique dans la fibrose du foie une réduction d'environ 3 kPa indiquant une réduction moyenne de la fibrose hépatique d'un point
- Partenariat avec le Serum Institute of India Private Ltd d'une valeur maximale de 150 millions d'euros + redevances
- Genkyotex est négocié sous le ticker GKTX sur Euronext depuis Mars 2017
  - Trésorerie et équivalents de trésorerie de 7,3 millions d'euros au 31 mars 2019, cash reach avril 2020



Les données obtenues dans l'essai de phase 2 dans la PBC mettent en évidence le potentiel du GKT831 en tant que traitement anti-fibrotique dans le foie et d'autres organes

# Une équipe dirigeante dotée d'une expérience solide à l'international dans les sciences de la vie



Elias Papatheodorou Directeur général



- Covagen a été acquis par Janssen Pharmaceuticals, une société du groupe J&J
- Versé à la levée de capitaux, au développement des activités et des entreprises et à la concession de licences



Philippe Wiesel
Vice-président exécutif
et Directeur médical

- A dirigé les programmes de recherche clinique des sites européens et américains de Serono, dont notamment le programme de phase 3 (ex US) de Raptiva en psoriasis, conduisant à l'obtention de la première autorisation EMA d'un agent biologique pour le traitement de la psoriasis
- A réalisé de la recherche fondamentale pendant plus de cinq années dans les laboratoires des Professeurs Edgar Haber à la Harvard Medical School et Hans Brunner à la division de l'hypertension à Lausanne



**Alexandre Grassin**Vice-président Finance et administration

- Divers postes dans les services financiers de Novartis entre 2007 et 2010 et d'Alexion entre 2010 et 2012
- Auditeur financier chez KPMG

La plateforme de découverte génère un vaste pipeline pour des maladies avec des besoins médicaux importants - GKT831 - Les résultats des essais de phase 2 en PBC valident le développement pour plusieurs maladies fibrotiques

Programme	Préclinique	Phase 1	Phase 2	Phase 3	
<b>GKT831 - Fibrose hépatique</b> (Inhibiteur de NOX1/4)	Cholangite biliaire primitive (PBC) Données concernant les objectifs primaires publiées en mai 2019				
<b>GKT831 - Fibrose rénale</b> (Inhibiteur de NOX1/4)	Néphropathie diabétique dans le diabète de type 1  (EII¹ financé par JDRF² - Essai lancé au S2 2017)				
<b>GKT831 - Fibrose pulmonaire</b> (Inhibiteur de NOX1/4)	Fibrose pulmonaire idiopathique (FPI) (EII financée par le NIH aux E.U. <sup>3</sup> - Lancement essai S1 2019)  National Institutes of Health				
Inhibiteurs de NOX1	Préclinique		o. ricalii		
Nouveaux inhibiteurs de NOX	Découverte				
Vaxiclase	Vaccin contre la coqueluche (licence octroyée à SIIPL)	SERUM INSTITUTE OF INDIA			

<sup>&</sup>lt;sup>1</sup>Étude initiée par un investigateur

<sup>&</sup>lt;sup>2</sup> Juvenile Diabetes Research Foundation

<sup>&</sup>lt;sup>3</sup> National Institutes of Health

## Base actionnariale composée de fonds majeurs dédiés aux Sciences de la vie

#### Information boursière

- Marchés : Euronext Paris et Euronext Bruxelles

Nombre d'actions : 8 022 786 (avr. 2019)

#### Position de trésorerie nette

7,3 M€ de trésorerie et équivalents de trésorerie
 (31 mars 2019)

Besoins de trésorerie couverts jusqu'en avril 2020

#### Codes boursiers

– Nom : GENKYOTEX

– Ticker : GKTX

- Code ISIN: FR0013399474

### Contacts Genkyotex

Elias Papatheodorou – Directeur général

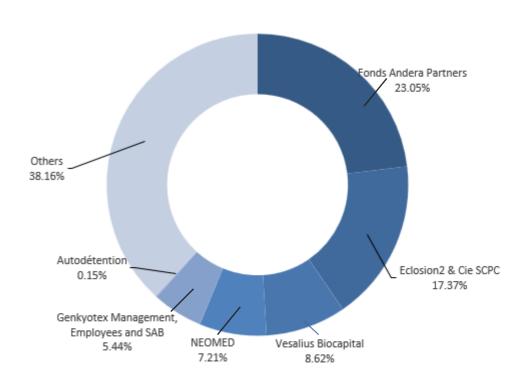
Alexandre Grassin – Vice-président Finance et administration

Tél.: +33 4 80 16 06 07

E-mail: info@Genkyotex.com

Site web: www.genkyotex.com

### Tour de table (au 26 avril 2019) :



# La moyenne des notes d'analystes ressort à 17 € suite aux résultats finaux de l'étude PBC

	Date	Recommandation
ROTH Capital Partners	2 mai 2019	Acheter - 32 €
NIBC	3 mai 2019	Acheter - 17 €
ODDO BHF CORPORATES & MARKETS	16 janvier 2019	Alléger - 10 €
Kepler Cheuvreux	21 mai 2019	Acheter - 9 €
Moyenne		17€

## **Cours de bourse 2018-2019**

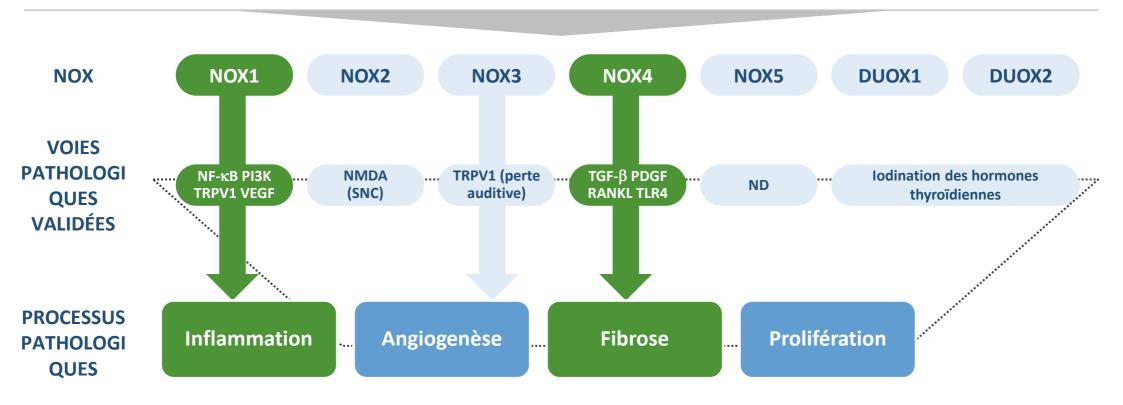


- 13K actions échangées en moyenne sur 2019 vs 9K sur 2018. Importants volumes depuis les résultats finaux de phase 2 dans la PBC avec 25K actions échangées en moyenne depuis le 2 mai
- Genkyotex est actuellement valorisée autour de 34 M€

# Les inhibiteurs de NOX : un traitement fondé sur les voies de signalisation pour traiter des cibles thérapeutiques validées

Les NOX sont un groupe d'enzymes appelées les NADPH Oxydases

Une famille de 7 enzymes qui amplifient des voies de signalisation multiples





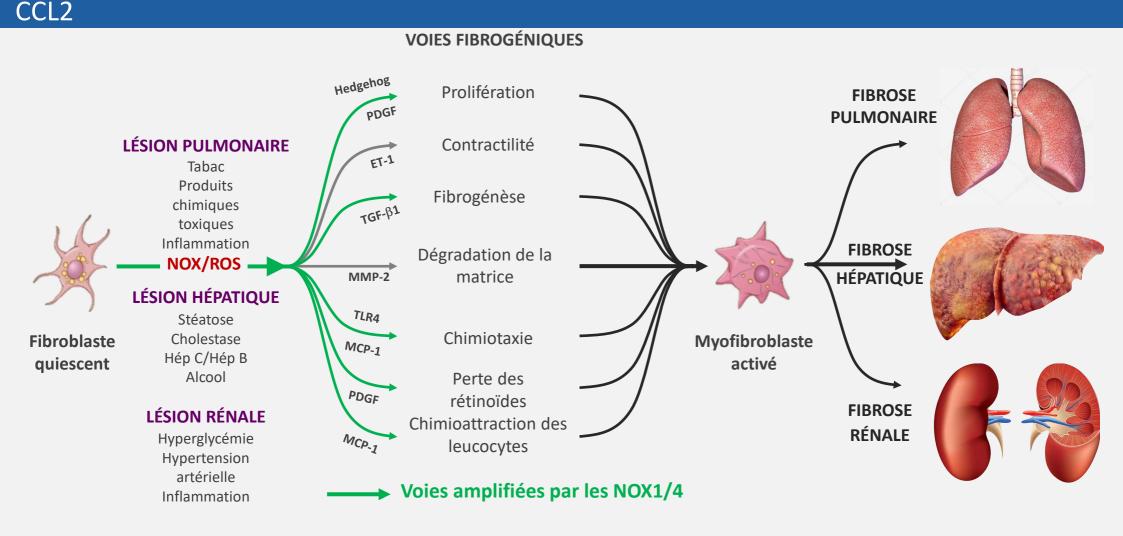
Un focus sur les maladies fibrotiques en ciblant NOX1 et NOX4 avec GKT831



Les NOX 1 et 4 sont les principaux moteurs de la fibrose dans plusieurs organi

GKT83

Les NOX activent des voies de signalisation telles que TGF- $\beta$ , PDGF, Hedgehog, TLR4.





GKT831 réprime l'activation de plusieurs voies fibrogéniques et apoptotiques validées cliniquement\*

# Fibrose: ~45% de tous les décès dans le monde développé <sup>1</sup> GKT831 cible les principaux marchés de la fibrose



La fibrose hépatique touche entre 300 et 700 millions de personnes dans le monde<sup>2</sup>

- 1<sup>er</sup> produit approuvé dans la NASH sur la base d'une activité antifibrotique chez seulement 23 % des patients
- La fibrose entraîne des greffes et reste un important besoin médical non satisfait

La néphropathie diabétique se développe chez 20% à 40% de tous les diabétiques<sup>6</sup>

- La néphropathie diabétique est la principale cause d'insuffisance rénale terminale<sup>4</sup>
- Elle touche 14 % à 31 % des personnes avec un diabète de type 1 installé depuis plus de 20 ans<sup>5</sup>

La fibrose pulmonaire idiopathique (FPI) touche 3 millions de personnes dans le monde 3

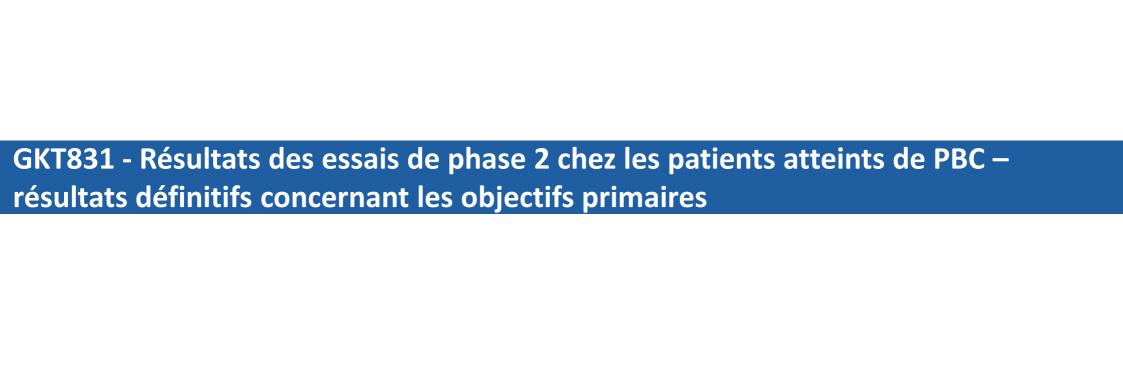
- 2 produits approuvés en FPI, représentant chacun un CA annuel d'environ 1 MdUSD
- Pirfenidone doit devenir générique, permettant des stratégies d'association

Les traitements immunooncologiques sont moins efficaces sur les tumeurs très fibrotiques

- Les fibroblastes associés au cancer (CAF)
   empêchent les lymphocytes T des
   immunothérapies d'entrer en contact avec
   les tumeurs
- Le ciblage des CAF par GKT831 rend les tumeurs sensibles aux immunothérapies

Source 1: The Journal of Clinical Investigation; Common and unique mechanisms regulate fibrosis in various fibroproliferative diseases; mars 2007. Source 2: The global impact of hepatic fibrosis and end-stage liver disease; Lim YS1, Kim WR. ClinLiver Dis, 2008 Nov; 12(4): 733-46, vii. doi: 10,1016/j.cld.2008.07.007. Source 3: Nalysnyk L., et al. Incidence and Prevalence of Idiopathic Pulmonary Fibrosis: Review of the Literature. Eur Respir Rev. 2012; 21(126): 355-361. Source 4: Hovind P, Tarnow L, Rossing K, et al. Diabetes care 2003; 26: 1258-64. Source 5: Groop PH, Thomas MC, Moran JL, et al. Diabetes 2009; 58: 1651-8. Source 6: Diabetes Care, American Diabetes Association, 2014 Jan; 37 Suppl 1: S14-80. doi: 10,2337/dc14-S014.





# Cholangite biliaire primitive (PBC) : une maladie orpheline sur le vaste marché de la fibrose du foie



### Présentation de la maladie

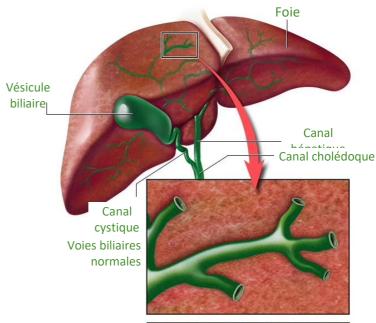
- Une néphropathie auto-immune chronique entraînant la destruction progressive des voies biliaires
- Prévalence comprise entre 2 40 cas par centaine de milliers de personnes<sup>1</sup>
- Les femmes représentent environ 90% des cas de PBC
- Diagnostic fondé sur la présence d'auto-Abs et d'un taux élevé de marqueurs de cholestase, notamment de phosphatase alcaline (ALP) & de gamma-glutamyl transpeptidase (GGT)

### Thérapie

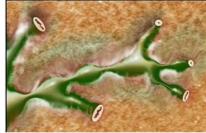
 Les médicaments actuels, qui ciblent principalement la cholestase, comprennent les anticholestatiques génériques (UDCA et fibrates) et l'acide obéticholique

### Besoin médical non satisfait

- Agents antifibrotiques retardent progression maladie et permettent d'éviter la greffe
- Agents efficaces ciblant démangeaisons et fatigue pour restaurer la qualité de vie
- Thérapie sure, bien tolérée, adaptée pour une association avec thérapies anticholestatiques (UDCA, fibrates, OCA)







Cholangite biliaire primitive



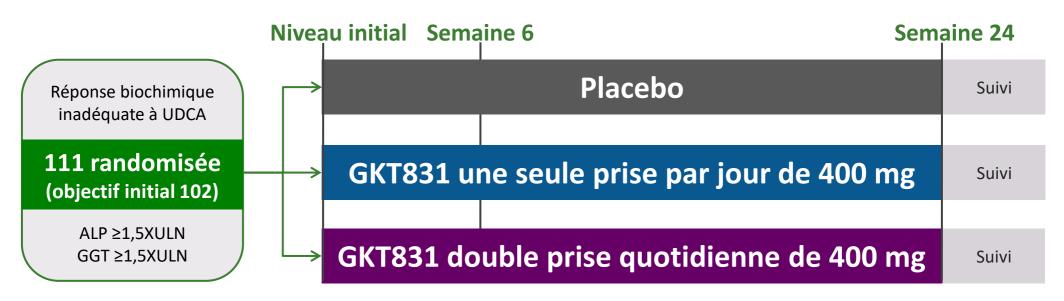
GKT831 est en situation idéale pour compléter l'activité anticholestatique de médicaments génériques tels que l'UCDA et les fibrates

Source 1: en Europe, aux États-Unis et au Japon. Boonstra K. et al. Epidemiology of primary sclerosing cholangitis and primary biliary cirrhosis: a systematic review. J Hepatol. Mai 2012; 56(5): 1181-8



## Évaluation de GKT831 lors d'une vaste étude de Phase 2 de 24 semaines





- Paramètre primaire d'efficacité : évolution des GGT à semaine 24
- Principaux paramètres secondaires : dureté du foie évaluée par Fibroscan®, variation de l'ALP & qualité de vie

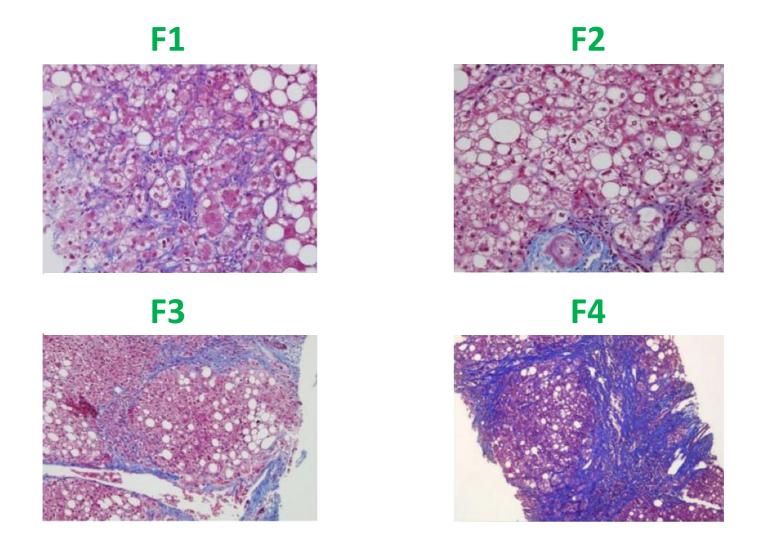
### • Principaux critères d'éligibilité

- ALP ≥1,5XULN & GGT ≥1,5XULN (stratification en fonction du niveau initial de GGT (> ou < 2,5XULN)</li>
- UDCA pendant ≥ 6 mois & dose stable pendant ≥ 3 mois dose UDCA stable maintenue durant un traitement de 24 semaines
- Exclusion des antécédents de cirrhose avec complications ou score MELD actuel ≥ 15
- ALT > 3XULN ou bilirubine totale > 1XULN
- Médicaments interdits : fibrates et l'acide obéticholique (élimination 12 semaines)



## La fibrose hépatique perturbe progressivement la structure et la fonction du





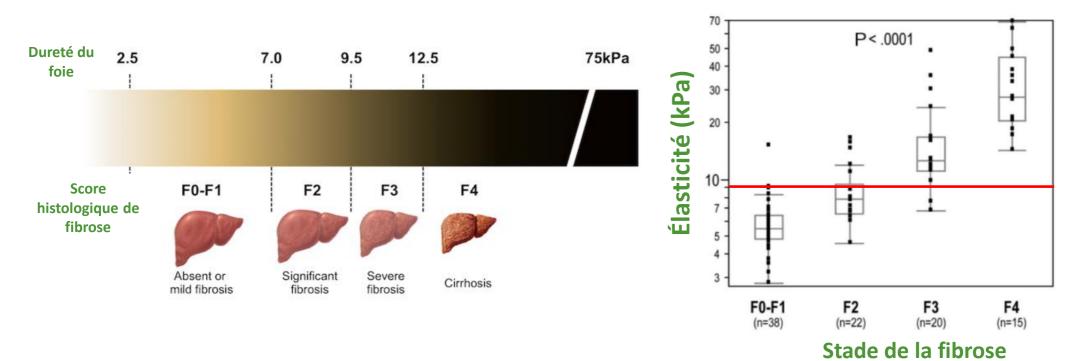


La fibrose hépatique est le meilleur moyen de prédire l'évolution à long terme de plusieurs maladies du foie

Évaluation non invasive de l'effet de GKT831 sur la fibrose avec Fibroscan® En PBC, une dureté du foie ≥ 9,6 kPa correspond à une fibrose hépatique à un sta avancé ≥F3

**GKT831** 

La dureté du foie est un indicateur de l'inflammation, de la cholestase et de la fibrose du foie



- Dans plusieurs maladies du foie, notamment dans la PBC, la NASH et la PSC, la dureté du foie est corrélée au stade histologique de fibrose hépatique (F0 à F4)<sup>1</sup>
- Dans la PSC, une dureté du foie élevée est associée à une évolution défavorable de la maladie (notamment greffe de foie, complications hépatiques et décès)<sup>1</sup>
- Notre valeur limite prédéfinie de 9,6 kPa a été largement validée et utilisée dans des essais antérieurs<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Corpechot C et al. Baseline Values and Changes in Liver Stiffness Measured by Transient Elastography Are Associated With Severity of Fibrosis and Outcomes of Patients With Primary Sclerosing Cholangitis. Gastroenterology 2014; 146: 970–979. Corpechot C et al. Assessment of Biliary Fibrosis by Transient Elastography in Patients With PBC and PSC. Hepatology 2006; 43: 1118-1124. Park CC et al. Magnetic Resonance Elastography vs Transient Elastography in Detection of Fibrosis and Noninvasive Measurement of Steatosis in Patients with Biopsy-proven Nonalcoholic Fatty Liver Disease. Gastroenterology 2017; 152(3): 598–607.



# Essai de phase 2 de GKT831 dans la PBC : Caractéristiques de référence des patients

GKT831
--------

Caractéristiques de référence des patients	Placébo	GKT831 400 mg 1xj	GKT831 400 mg 2xj	TOTAL
N	37	38	36	111
Âge (années)	56 (9)	57 (9)	56 (9)	56 (9)
Femmes (%)	95	79	94	89
Masse corporelle (kg)	73 (15)	73 (13)	70 (16)	72 (15)
Dose UDCA (mg/kg)	13,0 (4,1)	15,9 (5,6)	16,4 (10,4)	15,1 (7,3)
Mesure dureté du foie (kPa)	10,7 (7,0)	12,5 (13,7)	8,3 (3,7)	10,7 (9,5)
GGT (IU/L)	227 (200)	242 (167)	242 (181)	237 (182)
ALP (IU/L)	300 (141)	302 (121)	346 (164)	315 (143)
ALT (IU/L)	43 (16)	45 (22)	56 (35)	48 (26)
AST (IU/L)	43 (17)	44 (21)	50 (31)	46 (24)
Total bilirubine (Mmol/L)	10,7 (4,3)	11,1 (4,6)	10,4 (4,6)	10,7 (4,5)
hsCRP (mg/L)	4,8 (4,6)	5,8 (5,2)	5,1 (5,1)	5,3 (4,9)

Valeurs exprimées en termes de moyenne ± l'écart type



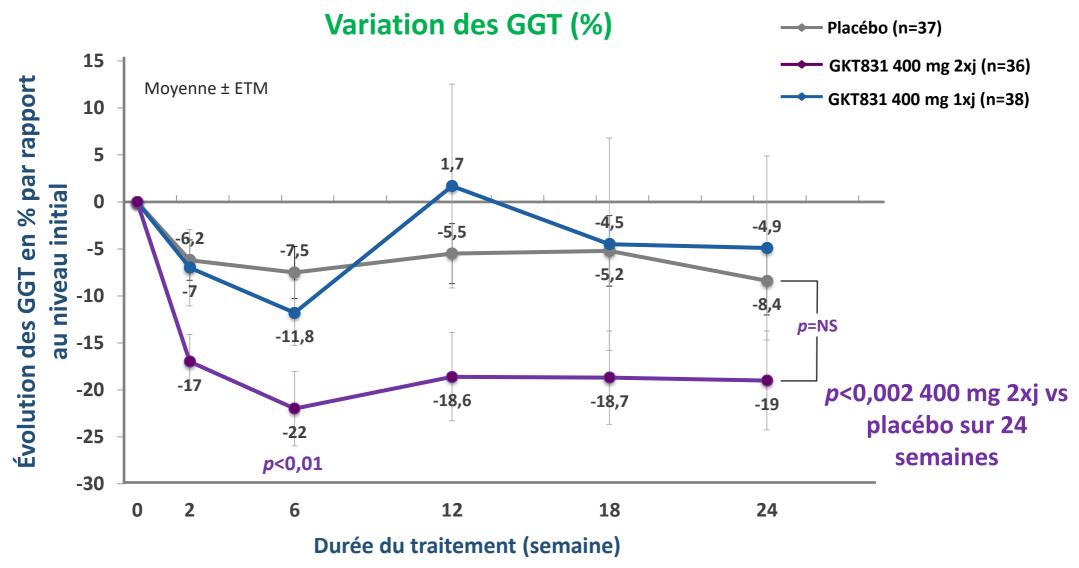
Caractéristiques de référence en ligne avec la population cible de patients atteints de PBC active

<sup>&</sup>lt;sup>1</sup> Prise quotidienne unique ;

<sup>&</sup>lt;sup>2</sup> Double prise quotidienne

# GKT831 400 mg 2xj aboutit à une réduction significative des GGT sur les 24 semaines de traitement (p<0,002)



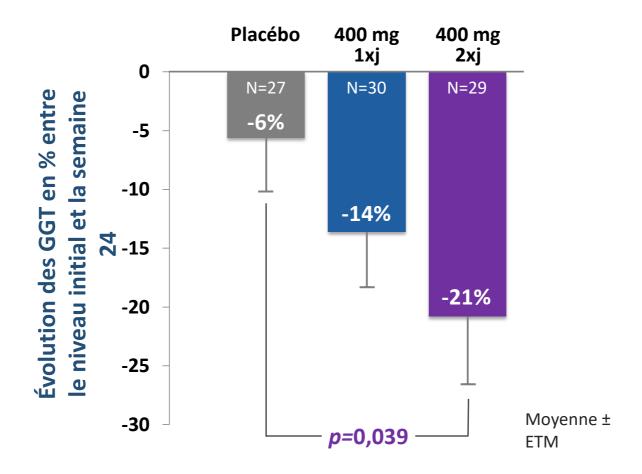




Réduction statistiquement significative des GGT pendant les 24 semaines de traitement. Pertinence statistique observée au stade intermédiaire mais non obtenue à semaine 24



## **Variation des GGT (%)**



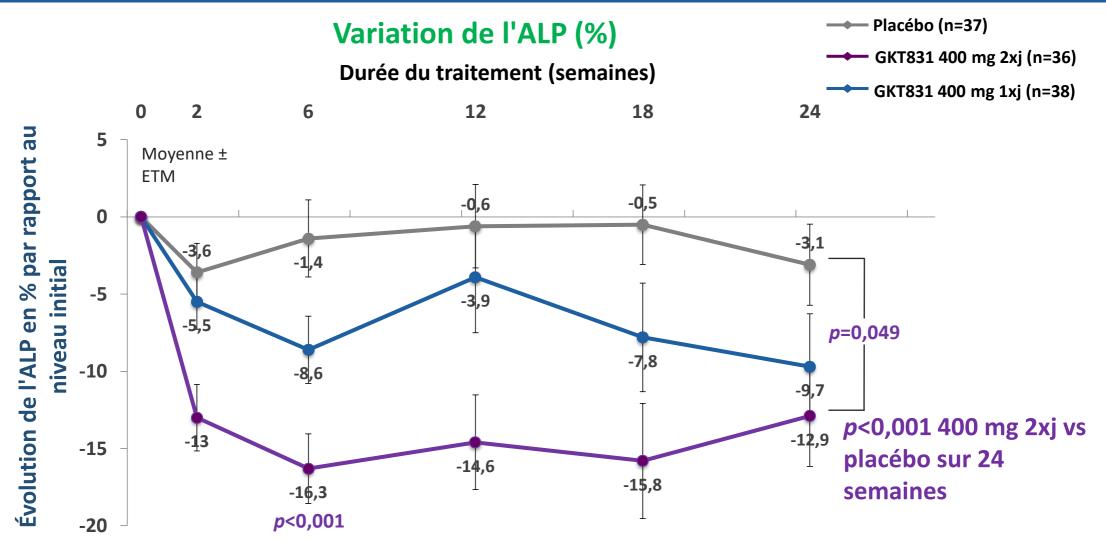


Ces résultats semblent indiquer que GKT831 est plus efficace chez les patients avec une maladie plus active (niveau initial des GGT plus élevé)



# GKT831 400 mg 2xj permet une réduction significative de l'ALP sur les 24 sei de traitement (p<0,001)





	Placébo	GKT831 400 mg 1xj	GKT831 400 mg 2xj
Taux de réponse pour paramètre composite <sup>1</sup>	5%	18%	25%

<sup>1</sup> ALP<1,67XULN, réduction ALP ≥15%, TB <ULN

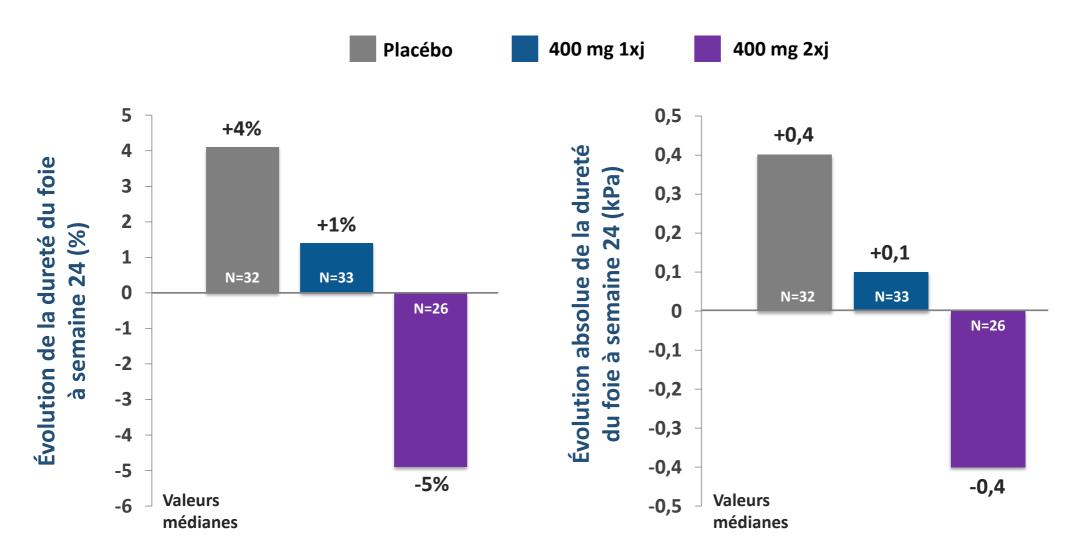
# Génériques et agonistes des PPAR ont des profils d'innocuité & d'efficacité similaires

Réduction en % des marqueurs cholestatiques	Bezafibrate (24 mois) (générique)	Seladelpar (52 semaines) (CymaBay)	Elafibranor (12 semaines) (Genfit)
ALP	-60%	-45%	-52%
GGT	-38%	ND	ND
Paramètre composite	ND	-71%	67%



Génériques et agonistes des PPAR offre des possibilités de traitements efficaces en association avec GKT831

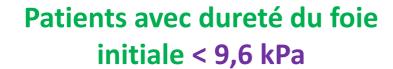
## Évolution de la dureté du foie (%) Évolution absolue de la dureté du foie (kPa)



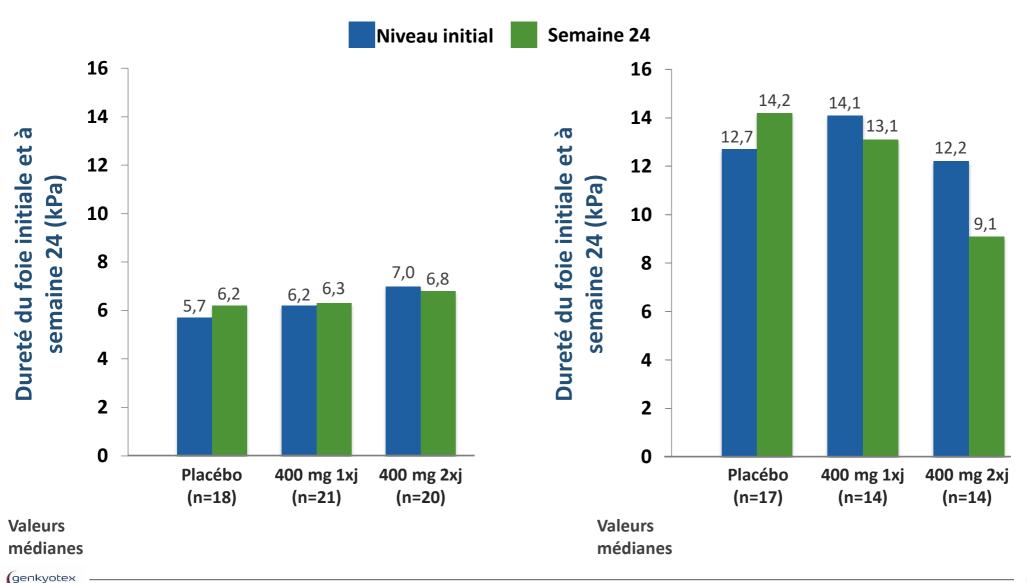


La tendance semble dépendante de la dose. Les valeurs initiales sont de 10,7 pour le placébo, 12,5 pour 400 mg 1xj et 8,3 kPa pour 400 mg 2xj

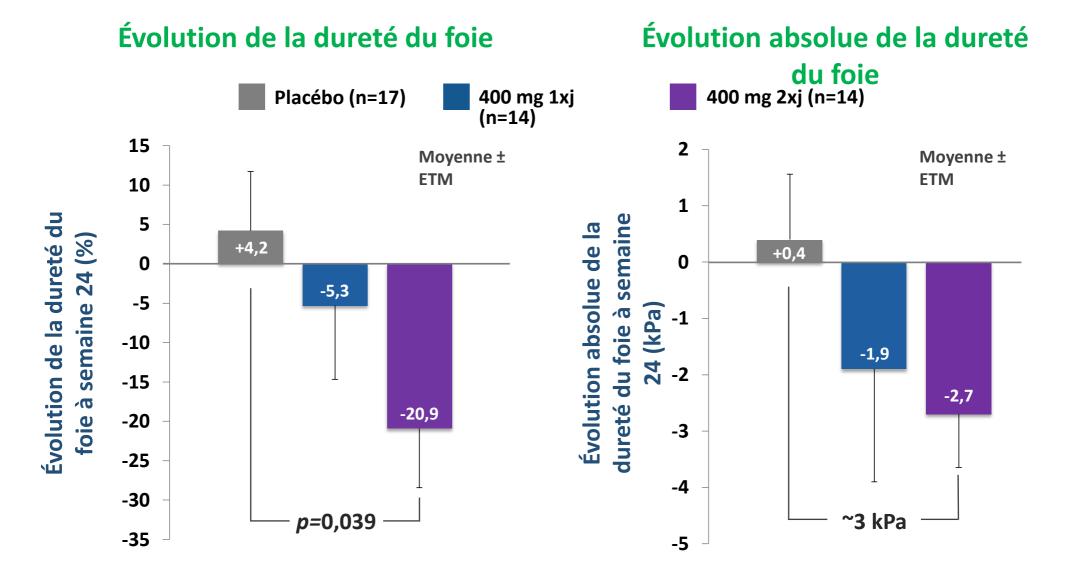




# Patients avec dureté du foie initiale ≥ 9,6 kPa









GKT831 aboutit à une réduction cliniquement significative de la dureté du foie chez les patients PBC ayant une dureté du foie élevée

# GKT831 400 mg 2xj améliore significativement les domaines de qualité de vie e réduisant notamment la fatigue



## **Questionnaire PBC-40**

Prise quotidienne unique;
 Double prise quotidienne

Domaines de qualité de vie PBC-40	Placébo	GKT831 400 mg 1xj <sup>1</sup>	GKT831 400 mg 2xj <sup>2</sup>	Valeur <i>p</i> (400 mg 2xj vs placébo à semaine 24)
Symptômes généraux	1,1	1,1	-3,7	0,156
Démangeaisons (prurit)	-6,8	-11,4	-9,5	0,443
État émotionnel	8,7	4,9	-16,9	0,031
Fatigue	2,4	0,3	-9,9	0,027
Social	9,3	8,1	-7,7	0,003
Cognitif	5,2	16	-1,9	0,332

Variation moyenne en pourcentage entre niveau initial et semaine 24 par domaine de qualité de vie figurant dans le questionnaire PBC-40.

Les valeurs p comparant variations de 400 mg 2xj par rapport au placébo sont présentées.



GKT831 400 mg 2xj améliore la qualité de vie dans différents domaines importants pour les patients PBC



## GKT831 sûr et bien toléré à toutes les doses durant le traitement de 24 semain

	Placébo	GKT831 400 mg 1xj	GKT831 400 mg 2xj
Effets indésirables graves (EIG)	1	0	1
Effets indésirables (EI)	121	119	100
El entraînant abandon par patient	0	2	2
El entraînant abandon médicament	1	1	2
Troubles gastro-intestinaux	22	25	25
Infections	24	12	11
Peau et tissu sous-cutané	12	15	14
Système nerveux	12	17	9
Troubles généraux	14	6	12
Appareil locomoteur et tissu conjonctif	10	12	6
Enquêtes	3	7	7
Blessure, empoisonnement et complications liées à l'intervention	4	4	5
Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux	4	5	4
Troubles psychiatriques	7	1	0

Incidence des effets indésirables liés au traitement par système organique (top 10 des systèmes classés par taux d'incidence des EI)



Excellent profil de sécurité valide la thérapie combinée avec agents anticholestatiques génériques (notamment UDCA et fibrates)

## **Conclusion**



# Les résultats de Fibroscan montrent le potentiel de GKT831 comme thérapie antifibrotique



- Réduction cliniquement significative de la dureté du foie suggérant une amélioration moyenne de 1 point du score de fibrose hépatique en seulement 24 semaines
- GKT831 400 mg 2xj aboutit à une réduction statistiquement significative des GGT et de l'ALP sur 24 semaines (p<0,002 et p<0,001, resp.)</li>
- Amélioration significative des domaines de qualité de vie importants pour les patients PBC, notamment de la fatigue
- La société prévoit de passer au stade final des essais cliniques pour GKT831 pour la PBC et d'autres maladies fibrotiques du foie telles que la NASH et la PSC
  - Étude de phase 2 financée par JDRF en cours dans la néphropathie diabétique
  - Lancement prévu d'une étude de phase 2 financée par le NIH dans la fibrose pulmonaire idiopathique (FPI) prévu dans les prochains mois



## Brevet pour le composé chimique jusqu'en 2028/2029 sans extensions



### GKT831 (per se) et ses dérivés dans le traitement des pathologies liées aux NADPH

Pays	Numéro d'application	Numéro de brevet	Expiration prévue	Type de protection
USA	13/120,440	9,096,588	22.09.2029	Utilisation/NCE
USA	14/750,019	En cours	-	Utilisation/NCE
Europe	9787271.7	2344492	22.09.2029	Utilisation/NCE
Europe	14190340.1	En cours	-	Utilisation/NCE
Japon	2011-527466	5700837	22.09.2029	Utilisation/NCE
Japon	2014-254651	5932008	22.09.2029	Utilisation/NCE

### GKT831 (générique) et ses dérivés dans le traitement des pathologies liées aux NADPH

Pays	Numéro d'application	Numéro de brevet	Expiration prévue	Type de protection
USA	12/532,336	8,389,518	12.04.2028	Utilisation/formulations
USA	13/734,205	9,073,919	20.03.2028	Utilisation/formulations
Europe	08718102.0	2139477	20.03.2028	Utilisation/formulations
Europe	12187254.3	2545918	20.03.2028	Utilisation/formulations
Japon	2009-554036	5715340	20.03.2028	Utilisation/formulations
Japon	2015-050104	6047189	20.03.2028	Utilisation/formulations



Un portefeuille robuste de DPI avec des extensions de durée possibles aux États-Unis, en Europe et au Japon



## Étude de phase 2 sur la néphropathie liée au diabète de type 1 (DKD)



#### Étude

### Nombre de patients

#### Plan de l'étude

Phase 2

 142 patients souffrant de ND liée au diabète de type 1

- 48 semaines de traitement dans 15 centres en Australie. Études menées par Baker Heart et le Diabetes Institute à Melbourne
- GKT831 200 mg x2/jour versus placebo

### Critère d'évaluation principal

 Modification du rapport albuminurie/ créatininurie, ajusté en fonction de la valeur initiale

#### Critères d'évaluation secondaires

- Fonction rénale : débit de filtration glomérulaire estimé (DFGe), et taux de cystatine C
- Lésion rénale : NGAL, KIM-1
- Inflammation : hsCRP, fibrinogène, IL-6
- Profils métabolomique et lipidomique
- Études exploratoires épigénétiques et transcriptomiques



L'étude EII de phase 2 sur la néphropathie diabétique financée par JDRF est en phase de recrutement

Sources <sup>1</sup>NGAL : lipocaline associée à la gélatinase des polynucléaires neutrophiles ; KIM-1 : kidney injury marker 1 ; hsCRP : protéine C-réactive à haute sensibilité ; IL-6 : interleukine-6 ; T1D : diabète de type 1



## Premiers résultats des essais de phase 2 dans la néphropathie diabétique



GKT831 a permis une forte amélioration des buts secondaires d'efficacité multiples dans l'inflammation et la lésion du foie. Surtout, l'étude confirme le profil de sécurité favorable de GKT831

- Excellent profil de sécurité jusqu'à 200 mg deux fois par jour pendant 12 semaines
  - Bonne tolérance avec moins d'effets indésirables que le placébo : 57
     vs 15 effets indésirables modérés à sévères (p<0,001) n=68/bras</li>
- Critère d'évaluation principal : pas d'effets significatifs sur la santé rénale
  - Raisons possibles :
    - Durée du traitement : 12 semaines suffisent pour que les médicaments agissent sur l'hémodynamique intra-rénale, mais pas pour démontrer des effets anti-inflammatoires ou anti-fibrotiques directs
    - Dose
- Paramètres secondaires : activité pharmacologique démontrée
  - Réduction statistiquement significative des enzymes hépatiques –
     GGT (p<0,05)</li>
  - Forte tendance à la réduction des triglycérides (p=0,066)
  - Réduction statistiquement significative de l'inflammation hsCRP (p<0,05)</li>
  - Forte tendance à la réduction des marqueurs inflammatoires
     supplémentaires protéine amylo de sérique A (p<0,08), IL-6 (p=0,2)</li>

 GKT831 réduit fortement l'incidence des effets indésirables

### Effets indésirables

Gravité	Placébo	GKT831	Diff.
Tous	119	69	-42%
Légère	62	54	-12%
Modérée	44	14	-68%
Sévère	13	1	-93%

p < 0.001 (analyse CMH)

### Études précliniques : plus de 50 publications dans les principales revues mé **GKT831** révisées par des pairs



L'excès de TGF-ß intervient dans la faiblesse musculaire associée aux métastases osseuses chez des souris Nat Med. 2015 nov;21(11):1262-1271

« Le traitement au GKT831 prévient l'oxydation dans le muscle squelettique et la nitrosylation de RyR1, restaure la calstabine 1 et améliore la force spécifique du muscle EDL. [...]"



L'oxydation des acides gras dépendante de NOX4 favorise l'activation de l'inflammasome NLRP3 dans les macrophages - Nat Med. 2016 sept; 22(9): 1002-12

« [...] nos résultats démontrent le potentiel du GKT831, un inhibiteur de NOX1 et NOX4, actuellement en essais cliniques humains de phase 2, comme inhibiteur de l'inflammasome NLRP3 [...] »



Régression de la fibrose persistante liée à l'âge en ciblant le déséquilibre Redox Nox4-Nrf2 Sci Transl Med. 2014 avr 9; 6(231): 231ra47

« Le traitement au GKT831 permet une régression de la fibrose persistante liée à l'âge et réduit la mortalité. [...] » dans un modèle de FPI

Gastroenterology

La NADPH-Oxydase 4 dans les cellules hépatiques intervient dans la régulation du stress, la fibrose, et la sensibilité à l'insuline lors de l'apparition de la stéatohépatite chez la souris Gastroenterology. août 2015 ; 149(2) : 468-80

« L'inhibition de la NOX4 par le GKT831 améliore l'inflammation et la fibrose chez les souris soumises à un régime "fast food". [...] »

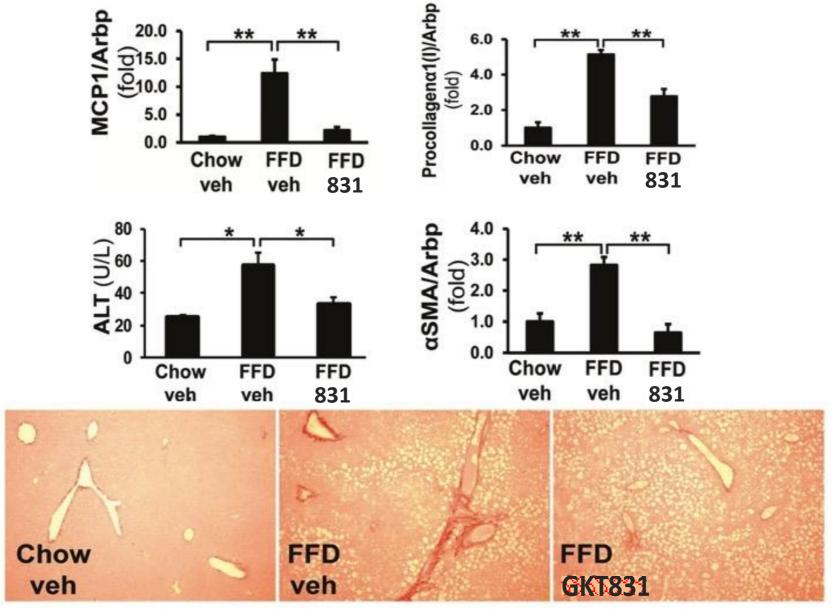


Ciblage du phénotype fibroblastique associé au cancer myofibroblastique par l'inhibition de la NOX4 J Natl Cancer Inst. 2018 jan 1; 110(1)

« [...] L'inhibition pharmacologique de NOX4 pourrait offrir de vastes possibilités d'application pour le ciblage stromal dans différents types de cancer. [...]"



### Modèle de NASH lié à une alimentation de type « fast food »

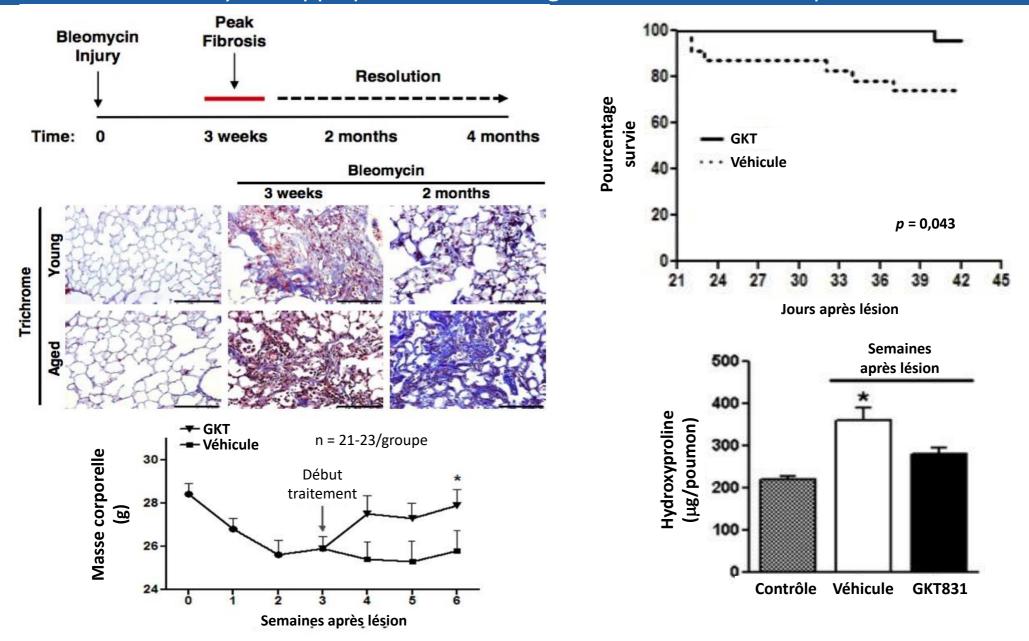


Source: Torok N et al, Gastroenterology 2015 Réduction de l'inflammation et de la fibrose malgré une stéatose soutenue

GKT831 permet une régression de la fibrose & améliore la survie dans un modèle de fil pulmonaire irréversible

GKT831

Le modèle de bléomycine appliqué à des souris âgées induit une fibrose pulmonaire irréversible



Source: Victor Thannickal et al., University of Alabama. Science Translational Medicine, 2014

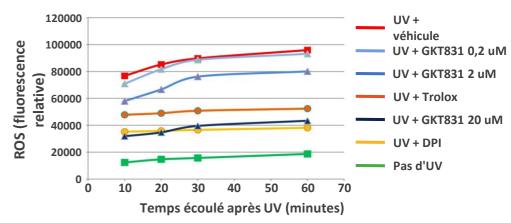


### Innocuité et pharmacocinétique

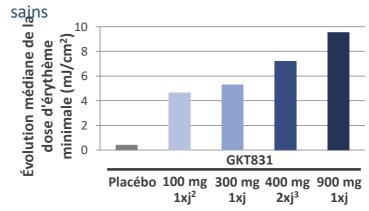
- Absence de toxicité limitant la posologie
- Absence de signaux de sécurité
- PK proportionnelle à la dose jusqu'à 900 mg/j
- Absorption rapide de GKT831 après dosage oral (tmax médian ~ 1h)
- Demi-vie moyenne du composé parent : 8-15 heures
- Élimination rénale minimale (<2%)</li>
- Dosage multiple n'affecte pas les paramètres PK
- Probabilité très faible d'interaction médicamenteuses avec la CYP3A4
- Faible variabilité des paramètres PK en cas d'absorption en cours d'un repas

## Pharmacodynamique

GKT831 réduit la production de ROS UVB<sup>4</sup>-induite in vitro<sup>1</sup>



• GKT831 est pharmacologiquement actif chez les sujets





Le GKT831 en dose unique et en doses multiples est bien toléré et pharmacologiquement actif chez les sujets sains

- Études sur les interactions médicamenteuses
- Sources: ½ Études in vitro réalisées par StratiCELL pour Genkyotex, non publiées; 2 Prise unique quotidienne; 3 Double prise quotidienne; 4Ultra-violet