

# LETTRE AUX ACTIONNAIRES



- Edito
- Science & Programmes
- Les rendez-vous de l'actionnaire
- Conférences
- Données Boursières
- Presse

## Edito

Chers Actionnaires Individuels,

L'Entreprise a connu ces derniers mois, et en particulier depuis la rentrée de septembre, des moments forts.

Nous ne reviendrons pas en détail sur les conclusions favorables et importantes du workshop FDA/AASLD sur la NASH, tout en soulignant que des discussions et collaborations intenses se poursuivent avec les autorités de santé américaine, et en parallèle, avec l'EMA, autorité réglementaire européenne.

Nous avons également obtenu récemment un feu vert, sans aucune réserve, du DSMB, Comité d'Experts Indépendant, quant à la poursuite de notre programme de phase IIb du GFT505 dans la NASH ; ce qui représente dans le cadre de cette affection chronique nécessitant un traitement de longue durée, une étape majeure du processus de développement clinique.

Une mise sur le marché potentielle du composé dès 2020 permise grâce à l'obtention envisagée par la FDA d'une procédure accélérée du type Subpart-h est un avantage indéniable pour les partenaires industriels qui poursuivront le développement de GFT505, dans un contexte où les réglementations qui entourent les Autorisations de Mise sur le Marché (AMM) sont de plus en plus strictes et contraignantes.

Plus récemment enfin, la randomisation des patients de la deuxième et dernière partie d'étude de phase IIb en un temps record est le signe d'un réel engouement des investigateurs et patients américains et européens quant au potentiel du GFT505 dans la NASH. Je tiens sur ce point à souligner l'efficacité remarquable de nos équipes internes de développement clinique qui sont très mobilisées pour produire les résultats de cet essai primordial pour la fin de l'année 2014.

Un tel trimestre est en soi suffisamment positif pour en tirer une grande satisfaction, en partie saluée par nos actionnaires dans un marché très erratique et spéculatif.

Pour la suite, nos évolutions stratégiques positionneront GENFIT de façon solide et durable dans l'Environnement Bio-pharmaceutique international, avec des premières inflexions dans notre pipeline envisagées à court et moyen termes puis une transition vers un modèle de midsize Pharma à plus long terme.

A court et moyen termes, nous comptons avancer significativement dans des aires thérapeutiques d'intérêt où les besoins médicaux sont encore très largement insatisfaits. Il s'agit en particulier d'exploiter plus avant les potentiels de nos composés dans les différentes situations

(.../...)



(.../...)

de fibrose hépatique liées à la cirrhose mais aussi aux conséquences des hépatites virales. De la même façon, nous viserons l'établissement de solutions thérapeutiques adaptées au traitement de la Cirrhose Biliaire Primitive (CBP) et de la Cholangite Sclerosante Primitive (CSP), maladies orphelines du système hépato-biliaire. Nos programmes actuels, et notamment RORgT et RTK, s'inscrivent parfaitement dans cette nouvelle dimension et ils pourront être complétés par d'autres.

Enfin, des programmes précliniques ont déjà débuté dans l'axe IBD (MICI : Maladies Inflammatoires Chroniques de l'Intestin) qui regroupe la maladie de Crohn et la rectocolite hémorragique, affections souvent invalidantes et dont les remèdes apportés ne sont pas encore suffisamment efficaces sur la durée. Un aperçu de ces pathologies souvent mal connues est proposé plus loin dans cette lettre.

GENFIT l'a déjà démontré dans le passé : Rien ne se produira d'efficace en dehors de l'innovation partagée (Open Innovation). Par conséquent, nous étudions plusieurs programmes collaboratifs avec d'autres industriels de la pharma. Là où notre R&D est puissante (notamment dans le domaine des récepteurs nucléaires), et là où la force de développement et de commercialisation des partenaires envisagés est un atout précieux, nous signerons des accords.

Considérant par ailleurs que les marchés dits émergents ne doivent pas être seulement l'eldorado des grandes Pharma mondiales, nous pensons qu'il y a aussi beaucoup à faire pour les biotechs de notre taille qui peuvent offrir des solutions thérapeutiques innovantes à ces gigantesques marchés en coopération avec leurs principaux acteurs.

Dans ce contexte, notre présence à BIO China, les nombreux rendez-vous pris dans ce cadre et en dehors sont une première illustration de la justesse de notre approche : l'intérêt pour le GFT505 des grandes pharmas chinoises rencontrées ou des pharmas plus spécialisées dans les maladies hépatiques est très marqué.

Ainsi, au-delà de la poursuite des discussions engagées depuis quelques mois, ce déplacement sera suivi de visites en France de nos potentiels partenaires. Un éclairage vous est donné plus loin sur les enjeux représentés par le marché pharmaceutique chinois et les facteurs qui expliquent sa croissance, notamment dans le domaine des maladies cardiométaboliques.

GENFIT, grâce à de solides fondations scientifiques et à ses capacités de développement clinique chez l'Homme, construit un pipeline attractif de produits, qu'ils soient développés seuls dans un premier temps, ou soutenus dès l'origine dans le cadre d'alliances en risque partagé. Le GFT505 est une partie de cet édifice mais ne doit pas rester son unique pilier.

Progressivement, GENFIT s'engagera dans une transition vers un modèle d'entreprise Biopharmaceutique intégrée mais sans compromettre à aucun moment ses équilibres industriels et financiers.

Notre souci de prendre en compte votre intérêt d'actionnaires est toujours très présent. L'appréciation du risque d'investir est de votre seule responsabilité ; la nôtre est de continuer de vous donner, en ayant pris soin au préalable de protéger nos secrets et intérêts industriels, les éléments tangibles qui vous permettront d'être mieux informés, de mieux comprendre les enjeux et d'investir en connaissance de cause.

Jean-François Mouney

## La Chine cherche des solutions thérapeutiques pour la NASH

Encore qualifiée de marché émergent, la Chine s'est pourtant propulsée en quelques années au troisième rang des marchés pharmaceutiques mondiaux et pourrait bien atteindre le deuxième rang d'ici 2015.

Classement des marchés pharmaceutiques mondiaux

2009	2011	2013
1 UNITED STATES	1 UNITED STATES	1 UNITED STATES
2 JAPAN	2 JAPAN	2 JAPAN
3 FRANCE	3 CHINA	3 CHINA
4 GERMANY	4 GERMANY	4 GERMANY
5 CHINA	5 FRANCE	5 FRANCE
6 ITALY	6 ITALY	6 ITALY
7 SPAIN	7 SPAIN	7 SPAIN
8 UNITED KINGDOM	8 BRAZIL	8 BRAZIL
9 BRAZIL	9 UNITED KINGDOM	9 CANADA
10 CANADA	10 CANADA	10 UNITED KINGDOM
11 RUSSIA	11 RUSSIA	11 RUSSIA
12 TURKEY	12 INDIA	12 VENEZUELA
13 INDIA	13 SOUTH KOREA	13 INDIA
14 MEXICO	14 VENEZUELA	14 SOUTH KOREA
15 SOUTH KOREA	15 MEXICO	15 TURKEY
16 AUSTRALIA	16 AUSTRALIA	16 MEXICO
17 GREECE	17 TURKEY	17 AUSTRALIA
18 VENEZUELA	18 GREECE	18 GREECE
19 NETHERLANDS	19 POLAND	19 POLAND
20 POLAND	20 NETHERLANDS	20 BELGIUM

IMS Health, 2009 – classement en US\$ constants

Au-delà du nombre d'habitants (quelques 1.3 milliards), plusieurs facteurs sociaux-économiques portent cette croissance dont beaucoup d'industriels occidentaux cherchent à bénéficier :

- L'urbanisation s'intensifie ; alors qu'il avait fallu quelques centaines d'années aux pays occidentaux pour atteindre leur niveau d'urbanisation, seules quelques décennies auront suffi à la Chine pour dépasser les 50% de population habitant en ville.
- Avec l'urbanisation vont de pair les changements de styles de vie (sédentarisation, transformation des habitudes alimentaires,...) favorisant l'augmentation des facteurs de risques de nos maladies dites « occidentales ». En Chine, le surpoids, l'obésité touchent quelques 100 millions de personnes ; le diabète, plus de 90 millions ; l'hypertension, 200 millions.

- Le vieillissement de la population et l'allongement de l'espérance de vie exacerbent le poids des maladies chroniques (maladies cardiovasculaires, cancers, maladies pulmonaires, ...) qui deviennent des problèmes de santé publique majeurs, supplantant un précédent fardeau de la Chine qu'étaient les maladies transmissibles ; ainsi, aujourd'hui 83% des causes de mortalité sont dus à des maladies non-transmissibles.

Ces facteurs démographiques ne sont pas les seuls moteurs de la croissance du marché pharmaceutique chinois :

- Une forte volonté politique de généralisation de l'accès aux soins joue naturellement sur les volumes : alors que la structure même du système de santé avait contribué à de fortes disparités dans l'accès aux soins, notamment entre populations rurales et urbaines, la réforme de santé chinoise engagée depuis 2009 vise à offrir une couverture universelle aux quelques 1.3 milliards de citoyens d'ici 2020.
- Parallèlement, l'élévation du niveau de vie notamment des citoyens, entraîne l'augmentation de la demande pour des médicaments « haut de gamme » encore apparentés à des médicaments occidentaux. Même si les classes moyenne et supérieure ne représentent encore qu'un faible pourcentage de la population totale, le nombre de personnes désormais capables d'accéder à des soins plus sophistiqués et plus chers reste élevé et force est de constater que la demande pour des médicaments innovants ne cesse de s'intensifier.

Ce marché en rapide expansion, dans lequel les maladies chroniques, et en particulier cardiométaboliques se taillent une part de choix, a été largement investi par les Big Pharmas.

(.../...)

## La Chine cherche des solutions thérapeutiques pour la NASH

(.../...)

Mais, comme dans nos pays occidentaux, bon nombre de besoins médicaux non satisfaits demandent des solutions que ni les médecines traditionnelles, ni les médicaments d'ancienne génération n'arrivent à gérer. Ainsi, les maladies du foie pour lesquelles la Chine a la plus forte mortalité dans le monde, représentent un domaine pour lesquels la demande de nouveaux médicaments est très grande.

Les hépatites restent les principales responsables de cette surmortalité hépatique. Si, parmi elles, les hépatites virales occupaient jusqu'à présent le premier rang, aujourd'hui ce sont les hépatites métaboliques et plus largement les maladies liées au « foie gras » qui prennent le devant de la scène des principales maladies chroniques hépatiques en Chine.

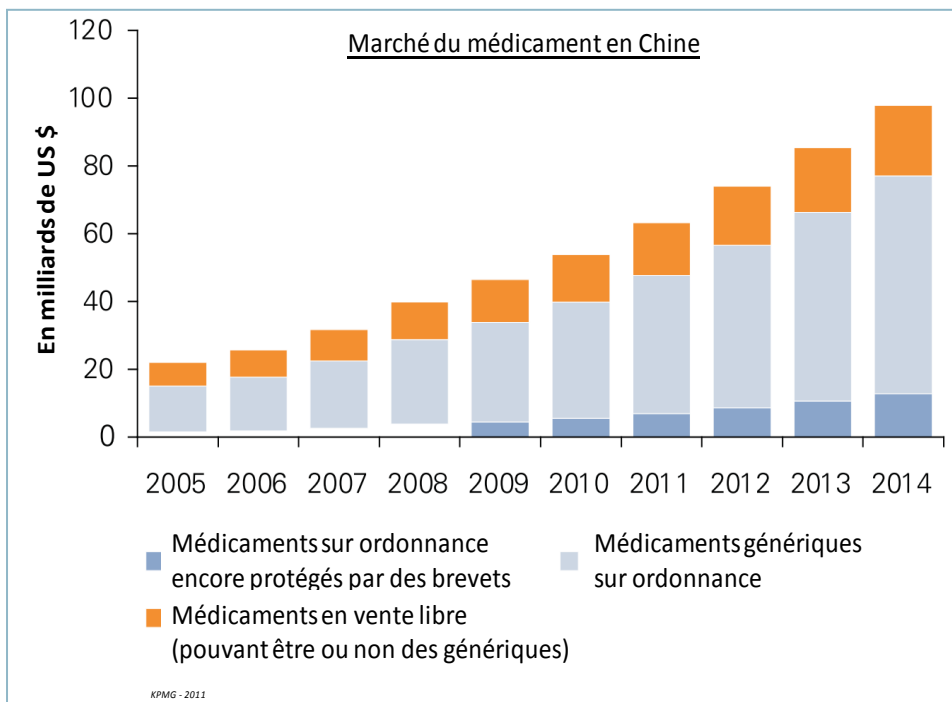
Comme ailleurs, le nombre de cas de NASH (stéatohépatite non-alcoolique) est en constante augmentation, notamment

liée à la recrudescence de cas de syndrome métabolique, d'obésité et de diabète.

Ainsi la Chine a vu le nombre de ses patients présentant un « foie gras » doubler depuis une dizaine d'années, dont environ 80% sont d'origine métabolique.

La prévalence de la NASH dans la population chinoise atteint aujourd'hui les mêmes taux qu'en Europe ou aux Etats Unis : entre 8% et 15%.

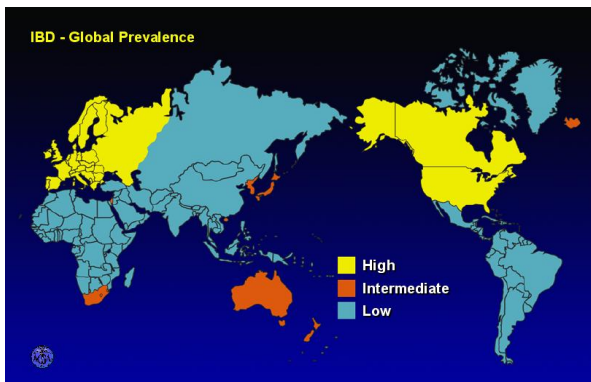
Comme partout dans le monde, les hépatologues ne disposent d'aucun médicament pour traiter leurs patients. Au mieux, quelques préparations relevant de la médecine traditionnelle chinoise leur offrent des solutions partielles sans pour autant leur permettre d'enrayer l'épidémie. La demande pour des médicaments innovants, comme peut l'être le GFT505, s'en trouve renforcée.



## Les Maladies Inflammatoires Chroniques de l'Intestin (MICI)

Les MICI sont des maladies chroniques évoluant par poussées entrecoupées de périodes de rémission. L'étiologie reste mal connue mais il est admis qu'elle est multifactorielle, associant des facteurs environnementaux et des prédispositions génétiques à l'origine d'une déstabilisation du système immunitaire et inflammatoire. Ce sont des maladies chroniques qui, sans traitement, évoluent vers des formes extrêmement invalidantes dans 88% des cas. En France, compte tenu de leur gravité, les MICI font partie de la liste des Affections de Longue Durée (ALD) prises en charge à 100% par la sécurité sociale.

En 2012, on compte 6,5 millions de personnes affectées dont environ 4,4 millions aux Etats Unis et en Europe. En France on dénombre actuellement 200 000 patients et il y a plus de 3000 nouveaux cas tous les ans. La prévalence est en croissance et on estime qu'en 2025, plus de 10 millions de personnes seront touchées. Il existe un gradient Nord-Sud dans la prévalence des MICI en Europe et en France.



On distingue deux formes de MICI en fonction de la localisation des zones inflammatoires et de la profondeur des lésions :

- **La rectocolite hémorragique (RCH)** affecte le rectum et peut s'étendre au colon,
- **La maladie de Crohn (MC)** peut concerner l'ensemble du tube digestif.

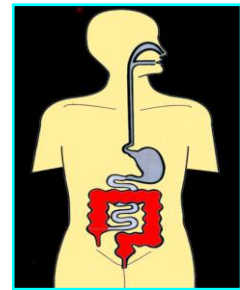
Au niveau épidémiologique, 50-60% des cas de MICI sont des RCH.

Aujourd'hui, il n'existe pas de traitement curatif des MICI. Les traitements actuels cherchent essentiellement à traiter les poussées (traitement d'attaque) et à éviter la récurrence des poussées (traitement d'entretien) pendant les phases de rémission. On estime que les traitements actuels ne permettent de contrôler que 25 à 30% des IBD sur le long terme. Le marché mondial du traitement des

MICI est en croissance (+7% par an) et s'élevait déjà en 2011 à 7,5 milliards de Dollars, porté essentiellement par les anti-TNFa (infiximab ou adalimumab).

### La Rectocolite Hémorragique (RCH)

L'incidence de la RCH aux USA et en Europe est estimée à environ 15 cas annuels pour 100.000 personnes. Les caucasiens semblent être plus touchés (2 à 5 fois plus) et on observe une prévalence accrue dans certaines communautés (4 à 5 fois plus dans la communauté juive ashkenaze).



[ La Rectocolite Hémorragique (RCH) ]

Le diagnostic de RCH est établi chez des adultes entre 20 et 40 ans, lors d'un examen endoscopique (coloscopie) permettant de visualiser la paroi intestinale. Classiquement, la coloscopie montre une inflammation rectale qui remonte plus ou moins haut et de manière continue dans le colon. La coloscopie peut s'accompagner de biopsies permettant d'appréhender la gravité des atteintes inflammatoires.

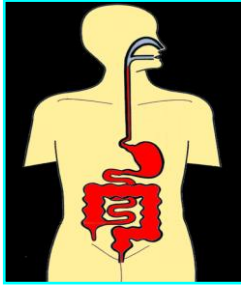
Les symptômes sont en premier lieu digestifs avec des diarrhées chroniques et sanglantes parfois hémorragiques pendant plusieurs semaines. Ces poussées peuvent être très douloureuses. En dehors des symptômes digestifs, le patient souffre d'une fatigue chronique. Les poussées peuvent être fébriles, accompagnées d'un amaigrissement et/ou d'une anémie. Enfin, le patient peut présenter des troubles hépato-biliaires (Cholangite Sclérosante Primitive), des douleurs rhumatismales, des signes ophtalmiques et/ou cutanés. A terme, la RCH peut conduire à une dilatation toxique du colon ou une colite aiguë grave. Elle est associée à une augmentation très importante du risque de cancer du colon.

Les traitements de la RCH sont les salicylés (5-ASA) et les corticoïdes, les immunosuppresseurs et les anti-TNFa. Utilisée en dernier recours, la chirurgie est le seul traitement permettant de "guérir" la maladie (ablation du rectum et du côlon). Environ un tiers des formes sévères de RCH aboutissent à cette chirurgie très invasive.

## Les Maladies Inflammatoires Chroniques de l'Intestin (MICI)

### La maladie de Crohn (MC)

La prévalence de la MC est l'ordre de 150 cas pour 100.000 personnes. Elle touche les adolescents et les jeunes adultes entre 15 et 40 ans. Toutefois, les jeunes enfants peuvent également en être atteints.



[ La Maladie de Crohn (MC) ]

La coloscopie est essentielle au diagnostic mais ne permet pas toujours de visualiser les régions lésées les plus hautes. La vidéo-capsule permet de visualiser l'ensemble du tube digestif et en particulier l'intestin grêle. Par opposition à la RCH, les altérations de la paroi sont discontinues, affectant classiquement le colon et la partie distale de l'iléon (iléite). Les lésions peuvent être

ulcéraives, profondes et des pseudo-polypes peuvent être observés. Les biopsies sont utiles pour le diagnostic différentiel de la MC à l'examen microscopique. Les symptômes lors des poussées de MC sont proches de ceux rencontrés dans la RCH. Ce sont des douleurs abdominales parfois intenses après les repas, et des diarrhées chroniques. Ces poussées peuvent être fébriles et accompagnées d'un amaigrissement. La fatigue est un symptôme persistant. Les complications liées à l'évolution de la MC sont multiples : rétrécissements/occlusions intestinaux, fissures, perforations (fistules), péritonites, dilatation toxique du colon ou colites graves. Il existe un risque accru de cancer colorectal après dix ans d'évolution. Les traitements actuels (Immunosuppresseurs et anti-TNFa) ne contrôlent qu'environ 30% des cas de MC et 50 à 70% vont subir une intervention chirurgicale dans les dix ans. Cependant, la chirurgie consistant à éliminer la partie lésée par la MC n'élimine pas la maladie et 80% des patients opérés récidivent dans les mois qui suivent l'opération.

## Les Maladies cholestatiques chroniques (CBP et CSP)

### La Cirrhose Biliaire Primitive (CBP)

La CBP est une maladie auto-immune. Elle affecte principalement les petits et moyens canalicules biliaires intra-hépatiques. La CBP reste une maladie rare dont la prévalence est de l'ordre de 40 cas pour 100.000. Les femmes sont dix fois plus affectées que les hommes et l'incidence augmente à partir de 50 ans. La PBC serait responsable de 2 à 3% des morts par cirrhose. Les incidences les plus élevées ont été rapportées aux USA et en Europe du nord. La cirrhose n'est généralement pas avérée au moment du diagnostic et 60% des patients sont asymptomatiques au moment du diagnostic basé sur la présence d'anticorps anti-mitochondrie et d'une augmentation d'alkaline phosphatase.

Les premiers symptômes sont une fatigue généralisée et l'apparition de prurit ou démangeaisons (20-70% des cas). Les autres symptômes potentiellement associés sont la sécheresse des yeux et de la bouche et des ictères (jaunisses).

Sans traitement, la PBC conduit invariablement à la cirrhose, à la défaillance hépatique et à la transplantation. En absence de traitement, le taux de survie à 10 ans de patients asymptomatiques est compris entre 50 et 70%, pour une durée moyenne de survie de 16 ans. Chez des patients symptomatiques, la durée moyenne de survie en absence de traitement est seulement de 7-8 ans.

Aujourd'hui, l'UDCA est le seul médicament approuvé pour le traitement de la PBC mais 40% ne répondent pas ou mal au traitement et restent à risque élevé de cirrhose, de défaillance hépatique, de transplantation. La PBC reste donc une affection rare et grave, encore incomplètement prise en charge.

## Les Maladies cholestatiques chroniques (CBP et CSP)

## La Cholangite Sclérosante Primitive (CSP)

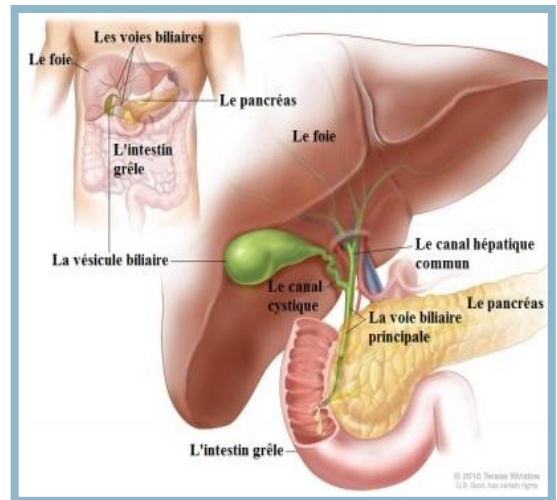
La cholangite sclérosante primitive (CSP) est une maladie caractérisée par une atteinte des voies biliaires intra et/ou extra-hépatiques. Cette affection est associée à une très forte morbidité due à son évolution vers la cirrhose et ses complications et à un risque très élevé de cholangiosarcome. La CSP est une maladie rare du sujet jeune (âge moyen de diagnostic = 40 ans) touchant plutôt l'homme (70%). Contrairement à la cirrhose biliaire primitive (CBP), cette maladie peut atteindre l'enfant. Dans 80 % des cas elle est associée à une MICI. Son incidence est estimée autour de 1/100.000 aux États-Unis et en Europe. Aujourd'hui, ces données associées à l'absence de traitement font considérer la CSP comme une maladie orpheline.

Le diagnostic repose sur l'association de quatre signes cliniques :

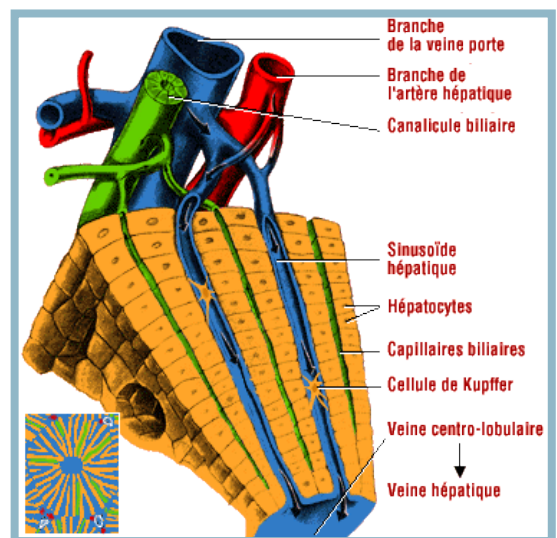
- des signes de cholestase,
- des évidences d'anomalies (sténoses) des voies biliaires à l'imagerie,
- des lésions histologiques à l'examen microscopique de biopsie de foie,
- la présence d'une MICI associée.

Les symptômes apparaissent progressivement et sont communs pour une grande part à la PBC : asthénie, prurit, ictère et amaigrissement. Des douleurs abdominales peuvent accompagner ces symptômes dans 10 à 15% des cas. L'évolution de la CSP se fait invariablement vers l'aggravation et la transplantation hépatique est très généralement requise dans les 10 à 15 ans qui suivent le diagnostic. Les facteurs pronostiques identifiés sont l'âge, la bilirubinémie, l'albuminémie, les activités transaminases et le stade histologique de fibrose. La CSP est associée à un risque très important de cancer des voies biliaires. Ainsi, 30 à 50% des cholangio-carcinomes sont diagnostiqués dans les 2 ans suivant la découverte d'une CSP. De même, il existe un risque accru de cancer colorectal du à la présence d'une MICI.

Il n'existe pas de traitement médicamenteux de la CSP, qui reste une maladie orpheline.



[Les voies biliaires chez l'Homme]



[Anatomie microscopique du foie]

### Opération 'Portes Ouvertes'

#### □ Opération 'Portes Ouvertes' - 14 juin 2013

Le 14 juin dernier, GENFIT a tenu sa deuxième journée portes ouvertes qui a rassemblé une vingtaine d'actionnaires individuels. Au programme, Visite des Laboratoires, Présentation des produits, des programmes de recherche et de la stratégie de la Société puis Questions/Réponses avec Monsieur Jean-François Mouney, Président du Directoire de la Société, et Verre de l'amitié. Les questions les plus couramment posées portaient sur la vie du GFT505, le Business développement et les aspects financiers et boursiers.

La présentation faite au cours de cette journée est disponible dans la rubrique 'Investisseurs Individuels' de notre site web ([www.genfit.com](http://www.genfit.com)).

➤ Une prochaine opération 'Portes Ouvertes' sera proposée à nos actionnaires individuels début 2014. La date sera précisée ultérieurement

### Tchat 'GENFIT Live'

#### □ Tchat 'GENFIT Live' - 4 octobre 2013

Une cinquantaine d'actionnaires individuels se sont inscrits et connectés pour participer au Tchat 'GENFIT Live' organisé le 4 octobre dernier.

Les questions concernaient principalement les thèmes suivants :

- L'agenda à court terme (décision à venir du DSMB)
- Le Workshop FDA et les enseignements tirés suite à cette réunion capitale
- La Société, son évolution, ses programmes de recherche,
- Le financement de GENFIT et la vie de son titre.

➤ Un nouveau Tchat 'GENFIT Live' sera mis en place au deuxième trimestre 2014. La date sera précisée ultérieurement.





## Informations sur le Congrès Annuel de l'AASLD

Le congrès annuel de l'American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD) s'est tenu à Washington DC du 1 au 5 octobre 2013.

GENFIT était bien sûr présent à ce rendez-vous incontournable de l'hépatologie mondiale regroupant plus de 10 000 cliniciens et chercheurs du domaine. La NASH a été un des thèmes majeurs du congrès avec plus 150 présentations orales ou sous forme de poster, un workshop et une session plénière dédiés à cette pathologie grandissante non seulement aux US mais partout dans le monde.

Lors d'une présentation portant sur les nouveaux traitements de la NASH en cours d'investigation clinique, le GFT505 a attiré l'attention de très nombreux cliniciens qui ont sollicité GENFIT pour inclure leurs patients dans les prochaines études et leur faire bénéficier au plus tôt d'une potentielle solution thérapeutique.

Lors de ce congrès, GENFIT a rencontré presque tous les investigateurs US de l'étude GFT505-212-7 qui restent très confiants quant à l'efficacité attendue de GFT505.

Par ailleurs, souhaitant élargir ses axes de développement, GENFIT a tissé des liens étroits avec des experts internationaux spécialistes d'autres affections hépatiques et qui n'ont pas encore de solutions thérapeutiques satisfaisantes. GENFIT s'est en particulier rapproché de leaders d'opinion, spécialistes internationalement reconnus de l'hépatite alcoolique et des hépatites associées aux désordres de la sécrétion biliaires comme la cirrhose biliaire primitive (CBP) ou la cholangite sclérosante primitive (CSP).



## Principaux congrès 1<sup>er</sup> semestre 2014

- 10.01.2014 – **Keystone Symposia** (Nuclear Receptors) – Taos
- 13.01.2014- **JP Morgan** – San Francisco
- 13.01.2014 - **Biotech Showcase** – San Francisco
- 10.02.2014 - **Bio CEO & INVESTORS** – New York
- 20.02.2013 - **Inflammatory bowel diseases** - Copenhagen
- 10.03.2014 - **BIO-Europe Spring** – Turin
- 23.03.2014 – **Keystone Symposia** (Fibrosis) – Keystone
- 02.04.2014 – **An Innovative IBD Congress** - Amsterdam
- 09.04.2014 – **EASL** - London
- 11.04.2014 - **Smallcap Event** – Paris
- 03.05.2014 – **Digestive Disease Week** – Chicago
- 22.06.2013 - **BIO International Convention** – San Diego

J.P.Morgan

BIOTECH  
SHOWCASE™  
2014

Bio **CEO & INVESTOR**  
CONFERENCE

ECCO European  
Crohn's and Colitis  
Organisation

KEYSTONE SYMPOSIA

EASL

midcap Events

IBD  
TODAY &  
TOMORROW

DDW2014  
Digestive Disease Week

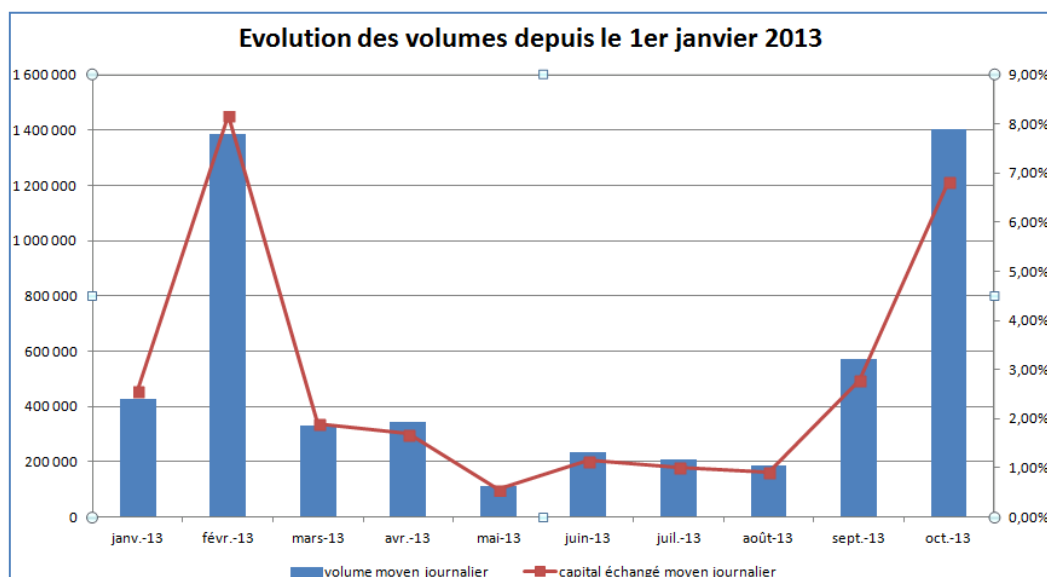
Bio  
International  
Convention  
The Global Event  
for Biotechnology

Place boursière :	<b>Alternext (NYSE Euronext) – Paris</b>
Mnemo :	<b>ALGFT</b>
Code ISIN :	<b>FR0004163111</b>
Nombre d'actions :	<b>20 541 821 (au 29 novembre 2013)</b>
Premier jour de cotation :	<b>19 décembre 2006</b>

**+193% depuis le 1<sup>er</sup> janvier 2013, 3<sup>ème</sup> performance des sociétés cotées sur Alternext ayant affiché une hausse**



**2<sup>ème</sup> valeur** la plus traitée en nombre de titres sur Alternext depuis le 1<sup>er</sup> janvier 2013



## GENFIT dans les médias\*

Article repris  
pages 12-13

12.11.2013	<b>Tradingsat.com</b> <i>Genfit : Une stratégie industrielle pour créer de la valeur également à moyen / long terme</i>
21.10.2013	<b>Tradingsat.com</b> <i>GENFIT poursuit son envolée, le marché spéculé sur GFT505</i>
21.09.2013	<b>Les Echos / Investir</b> <i>GENFIT, Résultats cliniques majeurs très attendus</i>
10.09.2013	<b>BiotechTrade</b> Interview de Jean-François Mouney, Président du Directoire de GENFIT
03.09.2013	<b>Les Echos</b> <i>Ces valeurs qui vont profiter de l'arrivée du PEA-PME</i>
18.07.2013	<b>Les Echos</b> <i>Le pari risqué du marché du diabète</i>
13.07.2013	<b>Le Parisien – Aujourd'hui en France</b> <i>Les valeurs en vue, GENFIT</i>
19.04.2013	<b>Biotech &amp; Finances</b> <i>GENFIT renforce sa ligne de cash avec 14M€</i>
19.04.2013	<b>Les Echos</b> <i>GENFIT combat les troubles métaboliques et cardio-vasculaires</i>

\* liste non exhaustive

## Principaux communiqués 2013

22.11.2013	GFT505 : La sélection des patients de l'étude de Phase IIb s'achève avec succès
25.10.2013	GFT505 : Feu vert du DSMB pour la poursuite de l'étude de phase IIb dans la NASH
26.08.2013	Programme TGFTX1 : GENFIT révèle une avancée technologique dans une nouvelle publication scientifique
30.05.2013	GFT505 : Mécanisme d'action clinique publié dans <i>Diabetes Care</i>
27.05.2013	GFT505 : Les preuves d'efficacité sur la Nash publiées dans <i>Hepatology</i>
15.05.2013	GFT505 réduit le risque d'accidents cardiovasculaires par son action sur le 'remnant cholesterol'
17.04.2013	GENFIT : Important meeting avec les investigateurs de l'étude GFT505-212-7 lors du congrès d'Amsterdam
15.04.2013	GENFIT boucle une levée de fonds de plus de 14M€ et porte sa trésorerie à 30M€
22.03.2013	GENFIT finalise une opération immobilière de 9,6 millions d'euros en sa faveur
13.03.2013	Programme TGFTX1 : Identification réussie de ligands propriétaires de RORgt pour le traitement des maladies auto-immunes
07.03.2013	GENFIT : Le cap du 100 <sup>ème</sup> patient dépassé dans l'étude pivotale de GFT505 dans la NASH

## Genfit : "Une stratégie industrielle pour créer de la valeur également à moyen / long terme"

mardi 12 novembre 2013 à 17h39

Je donne mon avis  0  0  Envoyer  1



(Tradingsat.com) - Introduite en Bourse en 2006, Genfit n'a refranchi que tout récemment son prix d'introduction de 9 euros. La société biopharmaceutique, spécialisée dans les maladies cardiométaboliques et les désordres associés, vient en effet d'offrir aux investisseurs de sérieuses garanties quant aux perspectives de son candidat médicament phare le GFT505, dans le traitement d'une maladie en plein essor, la NASH (hépatite stéatosique non alcoolique). Son président fondateur, Jean-François Mouney, nous explique les tenants et aboutissants de l'entreprise.

**Tradingsat.com : Qu'est ce que les maladies métaboliques et cardiométaboliques ?**

**Jean-François Mouney :** Pour comprendre, en quelques mots clés : le diabète, les dyslipidémies ou l'obésité sont des pathologies dites métaboliques qui touchent une population croissante dans le monde : de l'ordre du milliard d'individus; la moitié d'entre eux souffrant d'un diabète établi, l'autre moitié cumulant de nombreux facteurs de risque. Ces maladies métaboliques exposent en particulier à des problèmes de dégénérescence hépatique conduisant à une hépatite métabolique [du foie, ndlr] appelée NASH qui peut évoluer en cirrhose ou en cancer du foie. La NASH est donc une complication du diabète et de l'obésité. Plus ces maladies progressent et plus la NASH progresse avec elles, quelles que soient les origines ethniques, le pays, le sexe ou l'âge. Si l'alcool est bien connu pour être à l'origine de la cirrhose du foie [maladie chronique irréversible, ndlr], ce que l'on sait moins, c'est que la NASH, qui est une maladie d'origine métabolique, touche aujourd'hui la population dans des proportions largement plus importantes que la cirrhose alcoolique. En termes épidémiologiques, la NASH émerge donc en tant que problème de santé publique majeur.

### A lire aussi

→ Retrouvez les prochains détachements de dividende

**Tradingsat.com : Quelle est exactement la prévalence (le nombre de cas d'une maladie à un moment donné dans une population) de la NASH aujourd'hui ?**

**Jean-François Mouney :** Les niveaux de prévalence étaient jusqu'à récemment estimés entre 2 et 5% de la population des pays développés. Mais une réunion organisée en septembre par la Food and Drug Administration (FDA) américaine et l'AASLD (American Association for the Study of Liver Diseases), la première du genre, qui regroupait les scientifiques leaders d'opinion sur le sujet, a marqué une avancée majeure, en affirmant deux choses essentielles. D'une part, la NASH a été officiellement reconnue par la FDA comme une indication pleine et entière, pour laquelle il devient nécessaire et urgent de trouver des traitements spécifiques. La FDA prend acte ainsi aujourd'hui du fait que le nombre de transplantations hépatiques liées à la NASH augmentent très fortement et que la NASH pourrait devenir la première cause de transplantation du foie à l'horizon 2020. D'autre part, la prévalence de la maladie est désormais estimée entre 12% et 17% aux Etats-Unis, soit plus du double des précédentes estimations ! De ce fait, sur la base des dernières estimations des épidémiologistes, le nombre de patients à traiter et les chiffres d'affaires liés aux solutions thérapeutiques à mettre en place deviennent considérables.

**Tradingsat.com : Que pensent les autorités de santé américaine de l'approche de Genfit pour traiter cette maladie ?**

**Jean-François Mouney :** Il se trouve – et c'est le troisième enseignement majeur de la réunion de septembre – que les critères d'évaluation des traitements de la NASH établis par la FDA correspondent en tous points à la méthode employée pour l'essai clinique de phase 2b de Genfit, avec une biopsie au début du traitement, et une biopsie à la fin. Ce n'est bien sûr par le fruit du hasard. Nous avons en amont consulté la FDA et les meilleurs scientifiques leaders d'opinion pour concevoir notre étude. Au delà, on peut considérer que l'étude clinique de phase 3 devrait être conduite en suivant le même protocole. Ce qui signifie qu'un groupe pharmaceutique qui souhaiterait signer avec nous – pourquoi pas dès la semaine prochaine, pure hypothèse – un accord pour poursuivre le développement clinique du produit saurait d'ores et déjà quelle méthodologie employer en phase 3. Par ailleurs, les partenaires potentiels devraient être rassurés sur le profil de sécurité du produit depuis le récent avis du DSMB [comité de suivi des données et de la sécurité, Data and Safety Monitoring Board, ndlr].

**Tradingsat.com : Pourquoi cet avis sur le profil de sécurité du produit était-il très attendu ?**

**Jean-François Mouney :** Les membres du DSMB ont conclu à l'unanimité qu'après 6 mois de traitement, le GFT505 ne présentait aucun problème de sécurité susceptible de remettre en cause la poursuite de l'étude de phase 2b. C'est un avis extrêmement important. La question des effets secondaires est centrale pour la NASH, qui est une maladie chronique pour laquelle les traitements pourraient s'étaler au delà de 10 ans. La sécurité du produit est donc aussi importante que son efficacité.

## GENFIT dans les médias

**Tradingsat.com : Le GFT 505 a-t-il des concurrents ?**

**Jean-François Mouney :** La NASH se caractérise à la fois par un foie « trop gras » (stéatose), de l'inflammation, une dégénérescence des cellules hépatiques qui va altérer leur fonctionnalité, et l'apparition de fibroses (tissu cicatriciel). Or, le GFT 505 agit justement sur ces quatre aspects de la maladie. En agissant à la fois sur les lipides, la résistance à l'insuline, la glycémie, il lutte contre la dégénérescence des cellules du foie. Par ailleurs, il a démontré une bonne activité anti-fibrotique. En comparaison, au mieux, les produits concurrents agissent sur un seul de ces quatre aspects. Et c'est d'ailleurs parce que le GFT 505 agit sur plusieurs plans et sur la fibrose qu'il dispose d'un potentiel d'extension de ses indications ; aux fibroses non métaboliques (alcooliques voire d'origine virales) ou encore à la prévention des accidents cardiovasculaires chez les patients à hauts risques. Mais en ce qui nous concerne, nous nous sommes focalisés pour le moment sur la NASH uniquement, une indication pour laquelle le GFT 505 est idéalement positionné avec les perspectives de développement les plus rapides. Le reste pourrait concerner le partenaire, qui, s'il le souhaite, envisagera de développer le produit dans d'autres indications, procurant, à terme, à Genfit d'autant plus de royalties...

**Tradingsat.com : Quand connaissons-nous les résultats de l'étude de phase 2b ?**

**Jean-François Mouney :** Grâce à un recrutement extrêmement rapide, les premières données sortiront en novembre 2014. Ensuite, si les résultats sont concluants, le développement pourrait bénéficier de la procédure accélérée, dite « Subpart-H », qui permettrait de raccourcir l'étude de phase 3 à trois ans seulement, au lieu de 5 à 6 ans normalement. En effet, pour donner leur autorisation à la commercialisation d'un produit au terme d'une étude complète de phase 3, les autorités de santé requièrent en temps normal ce que l'on appelle des bénéfices thérapeutiques sur ses « critères cliniques durs », (Hard clinical endpoints), comme par exemple la défaillance hépatique ou la mortalité engendrée par une cirrhose du foie par exemple. Mais, compte tenu de l'urgence à trouver un traitement de la NASH, la FDA accorderait son autorisation si notre traitement stoppe l'évolution de la NASH chez la majorité des patients pendant l'étude de phase 3 raccourcie - avec biopsie au début et biopsie à la fin. Les données sur les « hard clinical endpoints » pourront être obtenues ensuite, alors que le produit sera déjà en vente, faisant gagner environ 3 ans à notre futur partenaire : un temps considérable. La recherche des effets thérapeutiques sur les « hard clinical endpoints », nécessite en effet beaucoup plus de patients sur une durée beaucoup plus longue. La phase 3 s'achèverait donc en 2019. Cela signifie que – si tout se passe bien - notre futur partenaire obtiendra son autorisation de mise sur le marché en 2019 ou 2020 au lieu de 2024.

**Tradingsat.com : Idéalement, quand souhaiteriez conclure un partenariat pour mener la phase 3 ? Y a-t-il déjà des discussions ?**

**Jean-François Mouney :** Nous avons discuté évidemment avec beaucoup de sociétés pharmaceutiques, comment imaginer le contraire ? Il y a ceux qui devraient être tentés de formuler une proposition précoce, afin d'être le mieux positionné possible lorsque les données sortiront fin 2014. On peut penser que d'autres préféreraient attendre et seraient sans doute prêts à mettre le prix le moment venu si le produit conclut une phase 2b positive. Il y a aussi ceux avec lesquels on a déjà beaucoup discuté, qui s'interrogeaient sur la sécurité du GFT505, et pour lesquels l'avis du DSMB était sans doute très important. En définitive, si le deal que l'on nous propose est de bonne qualité, tant au niveau du partenaire que des montants mis sur la table, la date importe peu, nous pouvons signer demain, après-demain, ou alors plus tard si les meilleures offres n'apparaissent pas tout de suite. Dans tous les cas, l'année 2015 est une date au plus tard.

**Tradingsat.com : Vous avez récemment présenté aux analystes votre stratégie pour devenir une société biopharmaceutique intégrée en gastro-entérologie.**

**Jean-François Mouney :** J'insiste bien là dessus, c'est une stratégie envisagée « step by step », c'est à dire très progressive. Nous envisageons de conserver les droits du GFT505 pour quelques territoires, de préférence en Europe. Le produit serait promu essentiellement dans des services hospitaliers, des environnements spécialisés que nous connaissons bien et qui nécessitent des moyens commerciaux relativement limités. A ce moment là, nous pourrions aussi réfléchir à étoffer notre portefeuille dans le domaine de la gastro-entérologie et en particulier sur des pathologies orphelines ou aux besoins mal satisfaits. Pour que nos actionnaires touchent plus tard des dividendes réguliers, nous n'ambitionnons pas seulement de percevoir des revenus de licence, mais aussi, à terme, des revenus récurrents. C'est une vision à trois ou quatre ans. Je souhaite donner à mes actionnaires et aux équipes de Genfit une perspective. Le but n'est pas seulement de permettre à nos actionnaires de réaliser des plus value à très court terme – même si cela s'est passé plutôt bien de ce côté-là ces derniers temps -, mais de créer de la valeur à moyen/long terme en étant proactifs dans le cadre d'une stratégie industrielle réfléchie.

**Tradingsat.com : Dernière question d'actualité : pouvez-vous commenter les rumeurs d'OPA qui agitent certains forums boursiers autour de vos déclarations récentes sur l'évolution du capital de Genfit et en particulier sur le montant du flottant et sur les ventes récentes d'actions de certains actionnaires historiques de Genfit ?**

**Jean-François Mouney :** Même si je n'ai pas à commenter les commentaires des forums boursiers, je préciserais quelle est la définition de ce qu'est, pour nous, le flottant dans le capital de Genfit : il s'agit de toutes les actions qui ne sont pas détenues par les signataires du pacte d'actionnaires signé au moment de l'IPO de Genfit. Quant aux ventes de deux des actionnaires historiques signataires de ce pacte, je me permettrais de souligner qu'elles ont été très marginales et qu'elles ont été le fait d'actionnaires de la première heure puisque toutes deux sont à l'origine de la création de Genfit en 1999. Ainsi, après ces ventes, les fondateurs, dirigeants et cadres de Genfit détiennent toujours à travers Biotech Avenir près de 15% du capital de Genfit. Quant à l'Institut Pasteur de Lille, qui détient toujours plus de 6% du capital de Genfit après ces opérations, je crois pouvoir dire que le produit de ces ventes sera réinvesti dans de nouveaux projets, conformément à la vocation de l'Institut et à sa politique de valorisation de la recherche depuis des décennies. Dans ces conditions, ces rumeurs d'OPA nous paraissent aujourd'hui infondées.

## GENFIT

Parc Eurasanté, 885 Avenue Eugène Avinée

F-59120 Loos

Tél. : +33 3 2016 4000 – Fax : +33 3 2016 4001

Contact : [investors@genfit.com](mailto:investors@genfit.com)

[www.genfit.com](http://www.genfit.com)



## AVERTISSEMENT

Cette newsletter contient explicitement ou implicitement des éléments d'information dont certains impliquent des risques connus ou non, ainsi que des facteurs qui pourraient provoquer que les performances ou les réussites de GENFIT soient différentes de celles annoncées ou sous-entendues. Cette communication est établie sur des données prospectives suite à des résultats déjà obtenus ainsi que des événements futurs.