

## INFORMATION 'SPECIAL AASLD'

AMERICAN ASSOCIATION FOR  
THE STUDY OF LIVER DISEASES



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

## UNE SEMAINE CHARGÉE ET FRUCTUEUSE...

Pendant plus d'une semaine, GENFIT a participé à de nombreux événements autour du congrès de l'AASLD, le rendez-vous incontournable de tous ceux qui sont impliqués dans le domaine des maladies hépatiques.

Y participent bien entendu des médecins et chercheurs, des représentants des agences réglementaires, des entreprises, des associations de patients du monde entier, mais également de nombreux analystes et investisseurs.

GENFIT avait fait de ce congrès un rendez-vous majeur de son agenda et a pleinement profité des dizaines de meetings, workshops et rendez-vous 'one on one' pour continuer à ancrer sa présence dans ce domaine thérapeutique, en continuant d'accroître sa visibilité auprès des Kols et des investisseurs outre-Atlantique.

Nous avons voulu, par ce bref compte-rendu partager avec nos actionnaires les principaux messages à retenir de ces différents événements. Ce compte-rendu se veut fidèle et factuel ; rédigé par plusieurs membres de notre équipe, il comporte inévitablement quelques redites.

### ✓ **LIVER FORUM : GENFIT MEMBRE ACTIF**

Le "Liver Forum" est une initiative de recherche collaborative dédiée à l'optimisation du développement de nouvelles thérapies dans la NAFLD et la NASH. Ce forum a été créé suite au workshop FDA/AASLD de septembre 2013, où GENFIT comptait parmi les entreprises représentées. Issu du "Forum for collaborative HIV Research group", il regroupe des représentants des autorités réglementaires américaines et européennes (FDA et EMA), des représentants académiques, et des représentants industriels. GENFIT a été invité à devenir membre du Liver Forum, et la réunion de lancement s'est déroulée le 6 novembre dernier au cours d'une réunion satellite de l'AASLD, qui a regroupé plus d'une cinquantaine de participants. Le Directeur médical (CMO) de GENFIT, le Dr Sophie Mégnien, faisait partie du panel d'experts sur les opportunités de collaboration. Cette

## INFORMATION 'SPECIAL AASLD'

AMERICAN ASSOCIATION FOR  
THE STUDY OF LIVER DISEASES



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

réunion de lancement a permis de rappeler les missions du Liver Forum, de présenter les positions et objectifs poursuivis par la FDA et de l'EMA quant au développement de biomarqueurs dans le contexte réglementaire, et de déterminer les premiers groupes de travail thématiques à mettre en place à court, moyen, et long terme.

Cette initiative vient confirmer l'enjeu de santé publique majeur que représente la NASH, des besoins de nouvelles approches thérapeutiques pour la traiter, de la nécessité d'avancer rapidement dans la recherche de biomarqueurs pour identifier les patients à traiter, et, à terme, remplacer la biopsie. GENFIT a été invité et va participer activement aux différents groupes de travail du Liver Forum.

### ✓ **GFT505 PHASE 2B INVESTIGATORS' MEETING**

GENFIT a profité de l'AASLD pour inviter les investigateurs de l'étude en cours de phase 2B de GFT505 dans la NASH qui s'étaient déplacés au congrès. Ceux-ci sont venus en nombre puisque des représentants de 8 pays sur les 9 qui participent à l'étude ont assisté à cette réunion.

Le cahier des charges et le timing de fin d'étude pour la phase 2B ont été rappelés afin de s'assurer du bon déroulement des visites et des biopsies de fin de traitement pour la 2<sup>ème</sup> cohorte de patients (traités par 120mg ou placebo) qui se dérouleront jusque décembre 2014. Il a été rappelé que les visites de fin d'étude, comprenant la période de suivi de 3 mois, devront être terminées mi-mars 2015.

GENFIT a informé les investigateurs des discussions en cours avec la FDA (réunion du 15 octobre dernier) et l'EMA sur ces différentes étapes de fin de phase 2B, et concernant, par ailleurs, la préparation du design d'étude de phase 3. Le plan d'analyse statistique de la phase 2B sera finalisé fin janvier avec la FDA, et la levée d'aveugle permettant le début d'analyse des résultats est planifiée mi-février 2015. Les données seront alors disponibles pour les experts statisticiens indépendants et externes. Le management de GENFIT devrait ainsi avoir accès aux premiers résultats de fin de traitement aux environs du 10 mars 2015.

Les investigateurs se sont montrés très motivés pour la suite du programme de développement du GFT505 en phase 3.

## INFORMATION 'SPECIAL AASLD'

AMERICAN ASSOCIATION FOR  
THE STUDY OF LIVER DISEASES



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

### ✓ COMPTE-RENDU DE L'ETUDE FLINT-OCA

Les résultats de l'étude FLINT ont été publiés quelques jours avant le congrès de l'AASLD dans le journal « Lancet » et ont fait l'objet de nombreux commentaires. Les données ont été détaillées par le Pr. Neuschwander-Tetri lors d'une conférence intitulée : « Clinical management, current and emerging pharmacotherapies in NAFLD and NASH ».

Le consensus qui se dégage globalement de ces commentaires est le suivant : l'étude FLINT montre clairement que l'acide obéticholique (OCA) à la dose de 25 mg/j pendant 72 semaines améliore le score de NASH en agissant simultanément sur la stéatose, l'inflammation et l'attaque des cellules hépatiques sans toutefois éliminer complètement la NASH. Un modeste effet antifibrotique a été observé chez les patients traités avec OCA mais sa relevance clinique reste sujet à débat. Si les effets bénéfiques de OCA sur la NASH sont incontestables et unanimement reconnus, plusieurs effets secondaires de OCA limitent l'enthousiasme de la communauté scientifique et médicale. En particulier OCA augmente significativement le taux de mauvais cholestérol (LDL-Cholestérol) et réduit le taux de bon cholestérol (HDL-Cholestérol) suggérant une augmentation potentielle du risque d'accidents cardiovasculaires sur le long terme. A ce jour, il est très difficile d'évaluer la portée de ces effets néfastes sur le profil lipidique des patients NASH traités avec OCA mais des études complémentaires durant la phase 3 devront apporter une réponse certaine. Enfin, l'OCA étant un acide biliaire, il induit chez certains patients de fortes démangeaisons qui pourraient avoir des conséquences quant à l'observance du traitement OCA sur le long terme.

### ✓ RÉUNION GENFIT 'INVESTISSEURS & ANALYSTES'

Un workshop réunissant analystes et investisseurs a été organisé par GENFIT dans le cadre de l'AASLD à Boston le 9 novembre à 16h00.

**Jean-Francois Mouney** (CEO) a accueilli des participants (plus de 60), si nombreux, que la salle avait peine à les contenir. Il a ensuite donné les étapes à venir importantes dans notre agenda, en particulier concernant le GFT505.

En complément du meeting qui s'est tenu mi-octobre avec la FDA, il est prévu des interactions multiples dans le cadre de la Fast Track Designation attribuée au programme. Ces interactions permettront d'obtenir un feed back actualisé et d'assurer un alignement constant par rapport au design de la phase 3 et aux conditions à remplir pour l'approbation de notre médicament.

## INFORMATION 'SPECIAL AASLD'

AMERICAN ASSOCIATION FOR  
THE STUDY OF LIVER DISEASES



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

De la même façon sont prévus des meetings avec l'EMA (Europe), le premier la troisième semaine de novembre à Londres et les suivants au premier trimestre 2015.

Jean-François Mouney a également annoncé la date de publication des résultats de l'étude de phase 2B (Fin mars 2015) et la présentation complète au cours du congrès EASL qui se tiendra à Vienne (Autriche) en avril 2015.

Le **Dr. Stephen Harrison** était le premier expert invité ; il a apporté une vision large et actualisée du champ de la NASH. Cela incluait la définition de la maladie, la description de la population de patients, la prévalence de la NASH, l'histoire naturelle de la maladie, les différents critères à atteindre dans les essais cliniques et les approches thérapeutiques potentielles. Un point a également été fait sur la découverte de biomarqueurs pour le diagnostic. Le Dr. Stephen Harrison est un expert international de renom dans la NASH et son groupe a publié de nombreux travaux dans le domaine, dont en particulier l'Etude du centre médical Brooke de l'US Army sur la prévalence de la NASH dans la population adulte américaine. Pendant la session de Questions/Réponses, le Dr. Harrison a rappelé de nouveau l'importance de l'approche biomarqueurs que GENFIT a donné à son programme de Phase 2B du GFT505 et a confirmé à l'auditoire la pertinence du choix d'une durée de l'essai d'un an pour atteindre les critères histologiques de la NASH.

Le **Pr. Bart Staels**, expert reconnu des récepteurs nucléaires et pionnier dans la compréhension de la biologie des PPAR a fait une présentation sur les mécanismes d'actions de PPAR $\alpha$  et PPAR $\delta$ . L'auditoire a pu apprécier comment la modulation de ces deux récepteurs nucléaires amène des mécanismes d'action qui expliquent les multiples activités bénéfiques du GFT505 ; cela corrobore en effet ce que GENFIT a démontré quant à la réversion histologique de la NASH, à la réversion histologique de la fibrose en parallèle avec l'amélioration des facteurs cliniques majeurs pour le traitement des patients NASH.

Le **Dr. Isabelle Leclercq**, Médecin et Chercheur, expert de la NASH et des modèles vivo y afférent, a présenté les résultats obtenus avec le GFT505 dans le modèle foz-foz. Il a été montré que ce modèle est probablement celui qui reproduit le mieux la NASH clinique car il suit les mêmes étapes dans la progression de la maladie, partant des désordres métaboliques, du pré-diabète, pour aboutir à la NASH et à la fibrose du foie. Il a été ainsi expliqué en quoi l'histologie de NASH dans ce modèle ressemble parfaitement à ce que l'on constate en clinique, à savoir que les trois composants apparaissent clairement la stéatose, l'inflammation et le ballooning des hépatocytes. L'efficacité du GFT505 dans le modèle, à savoir la réversion de la NASH, de la fibrose et l'amélioration de la situation

## INFORMATION 'SPECIAL AASLD'

AMERICAN ASSOCIATION FOR  
THE STUDY OF LIVER DISEASES



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

métabolique sont exactement ce qui est recherché pour traiter efficacement les patients atteints de NASH.

Le **Dr. Dean Hum** (CSO), a présenté une revue globale des résultats du GFT505. Il a rappelé que le lancement de cette phase IIB dans la NASH résultait de l'addition de facteurs très favorables et prometteurs : 1) Des modèles démontrant parfaitement l'aptitude du produit à stopper la maladie, à inhiber sa progression et enfin à produire une réversion de la NASH et de la fibrose ; 2) Des résultats cliniques touchant des paramètres thérapeutiques majeurs ; 3) Une sécurité d'emploi jamais démentie depuis le début de l'utilisation du GFT505 dans les modèles pré-cliniques et chez l'Homme.

Le lancement de la phase IIB et son déroulé se sont faits au plus près de l'agenda prévu dès le départ. Les revues du DSMB ont renforcé notre confiance dans la safety et comme l'a annoncé Jean-François Mouney, les données seront disponibles en temps voulu. Dans la session Questions/Réponses, il a été souligné qu'aucune demande n'est apparue dans nos discussions avec les autorités quant à l'éventuel besoin de réaliser une étude de safety complémentaire pour l'approbation dans la NASH, contrairement à ce qui était requis dans le Diabète. Il a été rappelé dans le workshop FDA/AASLD (septembre 2013) que des demandes éventuelles d'essais complémentaires de sécurité seront examinées au cas par cas en fonction des produits et de leurs essais préalables.

Globalement, cette réunion a été très appréciée, les discussions avec les intervenants ouvertes et constructives. L'enthousiasme pour le GFT505 reste intact comme cela a été le cas lors des très nombreux meetings que nous avons eus depuis un an avec investisseurs et analystes.

### ✓ AUTRES RENDEZ-VOUS NASH

La NASH a été un des thèmes phare avec pas moins de 12 sessions de conférences ou workshops dédiés.

- Steatohepatitis in ASH and NASH (Modérateurs : SC Lu et V. Shah)
- From the past to the future: targeted therapies (Modérateurs : AJ. Sanyal et RG Wells)
- How to work up a patient with suspected NAFLD? (Modérateurs : SA Harrison and MB Vos)
- Novel approaches in Diagnosis and Treatment in NALFD and NASH (Modérateurs: ME Rinella and MG Ghany)
- Steatohepatitis: Experimental (Modérateurs : FA Anania, SC Lu)
- Autophagy in ASH and NASH (Modérateurs : MJ Czaja and JJ Lemasters)

## INFORMATION 'SPECIAL AASLD'

AMERICAN ASSOCIATION FOR  
THE STUDY OF LIVER DISEASES



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

- Emerging therapies for management of NASH (Modérateurs : NP Chalasani and MF Abdelmalek)
- NASH: Diagnosis and management (Modérateurs : AJ McCullough and R. Kohli)
- NASH: comorbidities (Modérateurs : KE Corey and RM Green)
- Immunity and lipid as new drivers in inflammation and fibrosis in NASH (Modérateurs : FA Anania and NO Davidson)
- Emerging trends in NASH (Modérateurs : R. Loomba and A. Unalp-Arida)
- PBC and NASH: progress in the horizon (Modérateur : A. Sanyal)

Ainsi que 3 sessions poster :

- Clinical steatohepatitis (Poster 799-898)
- Imaging of steatohepatitis (Poster 1084-1087)
- Steatohepatitis (Poster 1088-1168)

Pour synthétiser : les dernières données épidémiologiques confirment l'épidémie mondiale de NASH et le besoin urgent de nouveaux traitements dédiés. Du point de vue de la physiopathologie, différents intervenants ont souligné le rôle des modifications de la flore intestinale dans le développement de la NASH et en particulier dans les processus inflammatoires immunitaires et fibrotiques associés. De très nombreuses interventions ont porté sur les différentes voies impliquées dans les processus physiopathologiques soulignant notamment les rôles essentiels des récepteurs nucléaires PPAR et FXR.

Les deux candidats médicaments les plus avancés, l'OCA (Acide Obéticholique) de Intercept (agonistes de récepteurs FXR) et le GFT505 de GENFIT (Agoniste mixte des récepteurs PPAR alpha et PPAR delta) ont été présentés à de multiples reprises comme les produits les plus prometteurs, suscitant un vif intérêt de la communauté médicale quotidiennement confrontée à cette maladie aujourd'hui sans traitement efficace et sûr.

### ✓ MEETING CREDIT SUISSE A PHOENIX

GENFIT était présent à la Credit Suisse Healthcare Conference qui s'est tenue du 10 au 13 novembre à Phoenix, Arizona.

Lors de cet événement, GENFIT a participé à 16 meetings (one-on-one) en tête à tête avec des investisseurs et des analystes travaillant pour les toutes premières institutions financières internationales. Beaucoup de ces

## INFORMATION 'SPECIAL AASLD'

AMERICAN ASSOCIATION FOR  
THE STUDY OF LIVER DISEASES



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

groupes ont une connaissance approfondie de la NASH et des principaux acteurs du domaine, dont GENFIT, Intercept et Gilead.

De ces meetings, il ressort qu'il est largement admis que les résultats obtenus dans le programme GFT505 fournissent des arguments convaincants pour le traitement de la NASH ; en particulier, 1) les activités consistantes du produit dans la résolution de la NASH au niveau histologique et de la réversion de la fibrose dans des modèles vivo multiples (et plus récemment dans le modèle foz-foz) donnent confiance dans la capacité du GFT505 d'agir de la même manière chez l'Homme. En outre les mécanismes d'action apparaissent très clairs. 2) le GFT505 a démontré son efficacité en clinique sur de nombreux paramètres importants/profitables aux patients visés. Cela inclut notamment la sensibilisation à l'insuline, le caractère anti-inflammatoire, le profil lipidique de protection cardiovasculaire et un impact positif sur le foie à travers la diminution des enzymes hépatiques. 3) le profil de safety très favorable qui est requis pour un traitement de longue durée des patients souffrant de la NASH.

Il y a une forte approbation des communautés scientifique et financière quant à la décision de communiquer en « un bloc » l'ensemble des données de l'étude de phase 2B du GFT505 fin mars (plutôt que de donner des bribes de résultats au fur et à mesure). Il est clair en effet que la déception a été forte à la publication des résultats de l'essai Flint dans 'The Lancet'. Il y a un sentiment général chez les investisseurs rencontrés que les réactions initiales de janvier ont été sans doute exagérément positives notamment au regard des problèmes rencontrés par le traitement par OCA sur les niveaux de LDL-C et sur le prurit (démangeaisons) et donc la publication dans The Lancet par le NASH CRN et les avis des experts qui l'ont accompagnée ont fait réfléchir...

Dans ce contexte et sur le sujet de la voie à prendre pour l'enregistrement du médicament, il a été indiqué aux analystes et aux investisseurs qu'à notre connaissance la FDA reste en ligne avec la position évoquée au NASH Workshop (Septembre 2013), c'est-à-dire l'acceptation d'un end point histologique de NASH pour une première approbation accélérée (un manuscript issu du workshop a récemment été présenté pour publication au journal 'Hepatology'). Il a été également confirmé que conformément aux discussions lors du workshop, la FDA n'exigeait pas qu'une étude systématique de safety cardiaque soit réalisée avant cette pré-approbation d'un médicament pour la NASH. Cependant, des demandes d'essais additionnels de safety seront à prendre en compte, au cas par cas, en fonction des résultats de safety de phase 2B.

Il apparaît de manière générale que les observateurs (financiers, académiques, ...) considèrent aujourd'hui qu'une différenciation forte de GFT505 vis-à-vis d'OCA est son profil lipidique cardioprotecteur (incluant la

## INFORMATION 'SPECIAL AASLD'

AMERICAN ASSOCIATION FOR  
THE STUDY OF LIVER DISEASES



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

baisse par GFT505 du LDL-C) ; et qu'à cela s'ajoute bien sûr l'absence de tout problème de prurit avec GFT505.

Dans la plupart de nos meetings avec les investisseurs et analystes, il apparaît communément admis que chaque programme peut être en soi une réponse aux différents besoins non satisfaits chez les patients NAFLD/NASH ; et que néanmoins, les résultats d'un seul programme n'affecteront pas négativement le potentiel représenté par le domaine de la NASH, que ce soit à cause de données cliniques, de safety, ou réglementaires.

En conclusion, les équipes de GENFIT présentes au cours de ces différentes réunions ont ressenti un soutien fort et enthousiaste de la très grande majorité des médecins cliniciens vis-à-vis du GFT505. En ce qui concerne le monde des investisseurs et analystes, il ressort qu'après avoir marqué une relative déception vis-à-vis de l'étude Flint, ceux-ci ont néanmoins été sensibles à l'importance grandissante de NASH comme axe thérapeutique majeur, offrant de gigantesques opportunités financières et commerciales. Les investisseurs et actionnaires de Genfit rencontrés récemment à l'occasion de ces différentes réunions et au-delà beaucoup d'autres qui s'intéressent de près au GFT505 ont intégré les caractéristiques différentiatrices de GFT505 tant en terme de mécanisme d'action que d'effets cliniques et de sécurité d'emploi.

*Les participants GENFIT : Jean-François Mouney (CEO), Bart Staels (Président du SAB), Dean Hum (CSO), Sophie Mégnien (CMO), Rémy Hanf (EVP, Search, Evaluation & New Opportunities), Robert Walczak (EVP, Research), Alice Roudot (VP, Clinical Development).*

### Disclaimer :

Ce communiqué de presse contient des déclarations prospectives. Bien que la Société considère que ses projections sont basées sur des hypothèses raisonnables, ces déclarations prospectives peuvent être remises en cause par un certain nombre d'aléas et d'incertitudes, de sorte que les résultats effectifs pourraient différer significativement de ceux anticipés dans lesdites déclarations prospectives. Pour une description des risques et incertitudes de nature à affecter les résultats, la situation financière, les performances ou les réalisations de GENFIT et ainsi à entraîner une variation par rapport aux déclarations prospectives, veuillez-vous référer à la section « Facteurs de Risque » du Prospectus d'Admission des actions de la Société à la cotation sur le marché réglementé d'Euronext à Paris déposé auprès de l'AMF et disponible sur les sites Internet de l'AMF ([www.amf-france.org](http://www.amf-france.org)) et de GENFIT ([www.genfit.fr](http://www.genfit.fr)).

Le présent communiqué, et les informations qu'il contient, ne constitue ni une offre de vente ou de souscription, ni la sollicitation d'un ordre d'achat ou de souscription, des actions GENFIT dans un quelconque pays.