

ENYO Pharma annonce les premiers résultats intermédiaires du Vonafexor (EYP001) à 16 semaines dans deux études de phase 2a en cours chez des patients atteints d'hépatite B chronique

– Vonafexor est le premier traitement oral à produire une baisse de $-1,0 \text{ Log}_{10}$ en HBsAg après 16 semaines de traitement lorsqu'il est administré en association avec le peg-IFN chez les patients CHB virémiques et HBeAg négatifs

– Vonafexor a été bien toléré et a démontré son innocuité

Lyon (France) le 30 Juillet, 2021 - ENYO Pharma (ENYO), une société privée de biotechnologie au stade clinique et développant des candidats-médicaments innovants, a annoncé aujourd'hui des données de preuve de concept positives issues de l'étude EYP001-203 de Vonafexor en association avec le peg-Interféron chez des patients virémiques atteints d'hépatite B chronique (CHB). Vonafexor (EYP001) a atteint le critère d'évaluation principal consistant à abaisser l'HBsAg, un biomarqueur clé de l'activité virale dans le foie, après 16 semaines de traitement. Ces résultats chez les patients atteints de CHB sont d'autres nouvelles positives pour Vonafexor, après la récente divulgation de résultats cliniques fortement positifs chez les patients atteints de stéato-hépatite non alcoolique (NASH) le 28 juillet 2021.

Dans l'essai de phase 2a EYP001-203, 20 sujets atteints de CHB ont été randomisés 1:1 pour recevoir Vonafexor par voie orale une fois par jour à 200 mg en association avec 180 µg de peg-IFN s.c. une fois par semaine et également avec ou sans 0,5 mg d'Entécavir une fois par jour par voie orale pendant 16 semaines. Les sujets ont ensuite été maintenus pendant les 24 semaines suivantes sous 0,5 mg d'Entécavir par voie orale une fois par jour uniquement.

Les résultats de l'étude distinguaient clairement les sujets qui étaient négatifs pour l'HBeAg (n=13) et qui ont répondu de manière significative au traitement par Vonafexor plus peg-IFN et ceux qui étaient positifs pour l'HBeAg (n=7) qui n'ont pas répondu au traitement.

Les sujets négatifs pour l'HBeAg (n=13) avaient un niveau de base moyen d'HBV-ADN de $4,6 \text{ log}_{10} \text{ UI/mL}$ et un niveau de base d'HBsAg moyen de $3,1 \text{ log}_{10} \text{ UI/mL}$ par rapport au niveau d'HBV-ADN de $7,8 \text{ log}_{10} \text{ UI/mL}$ et un niveau d'HBsAg de $4,2 \text{ log}_{10} \text{ UI/mL}$ pour les sujets positifs pour l'HBeAg (n=7).

Chez les sujets HBeAg négatifs, l'HBsAg a été réduit de $-1 \text{ log}_{10} \text{ UI/mL}$ par rapport à la valeur initiale de base après 16 semaines de double régime Vonafexor/peg-IFN alors que la réduction n'était que de $-0,6 \text{ log}_{10} \text{ UI/mL}$ par rapport à la valeur initiale de base après triple régime Vonafexor/peg-IFN/Entécavir, indiquant que le double régime sera le régime de traitement préféré pour les études ultérieures.

Trois sujets sur 13 ont présenté une réduction de l'HBsAg supérieure à $-1 \text{ log}_{10} \text{ UI/mL}$ après 16 semaines de traitement double ou triple et 5 sujets sur 12 à la semaine 20 (1 mois après l'arrêt du traitement par Vonafexor/peg-IFN).

Deux sujets sur 13 sous traitement double ou triple ont même atteint des taux d'HBsAg inférieurs à 100 UI/mL à la semaine 16 et 5 sujets sur 12 à la semaine 20.

De plus, la virémie mesurée par l'ADN du HBV a diminué très rapidement chez les sujets HBeAg négatifs pour atteindre des niveaux proches ou inférieurs à la limite inférieure de quantification (LLOQ de 20 UI/mL) pour les régimes double et triple.

Les traitements étaient sûrs et bien tolérés. Des bonnes poussées d'ALAT/ASAT ont été observées concomitamment à la diminution de l'HBV-ADN et de l'HBsAg chez 4 sujets sur 10 pour l'association en double régime Vonafexor/peg-IFN et chez 8 sujets sur 10 pour l'association en triple régime Vonafexor/peg-IFN/Entécavir mais celles-ci n'étaient pas associées à une augmentation des autres marqueurs hépatiques.

Certains sujets ont présenté des épisodes de prurit de grade 1 léger, transitoire et localisé, mais ceux-ci n'ont conduit aucun des sujets à se retirer de l'étude.

« Nous avons été très heureux d'obtenir ces résultats passionnants de Vonafexor en association avec le modulateur immunitaire Interféron, chez des sujets négatifs pour l'HBeAg non préalablement traités et virémiques. **Les résultats sont très encourageants pour deux raisons** : d'une part, la baisse observée de l'HBsAg, atteignant une moyenne de $-1 \log_{10}$ est 2 à 3 fois supérieure à celle observée avec l'Interféron seul, en particulier chez les sujets étudiés qui présentaient des taux plasmatiques élevés d'HBsAg en début de traitement allant de 340 à 7'050 UI/mL et étaient donc une population difficile à traiter; et deuxièmement, tous les sujets ont eu une suppression virale complète en moins de la moitié du temps requis par les régimes de mono-traitement habituels de peg-IFN et/ou de Nucleot(-s)ides», **a déclaré Pietro Scalfaro, MD, directeur médical d'ENYO.**

«Chez les sujets CHB HBeAg négatifs, Vonafexor associé au peg-IFN a induit une baisse rapide, précoce et significative de l'HBV-ADN qui s'est traduite par sa suppression chez les 12 sujets après seulement quelques semaines de traitement et 100 % des sujets avaient des taux d'HBV-ADN en dessous de la LLOQ entre les semaines 16 et 20. De plus, la réduction de $-1,0 \log_{10}$ de l'HBsAg observée à la semaine 16 soutient une évaluation plus approfondie de Vonafexor pour son potentiel à améliorer les taux de guérison fonctionnelle avec une durée de traitement plus longue », **a commenté le Professeur Chao-Wei Hsu, MD, Investigateur de l'essai et *directeur de l'Hépatologie au Chang Gung Memorial Hospital à Taïwan.**

Une partie de ces résultats a déjà été présentée lors de la récente réunion de l'EASL, mais des résultats plus détaillés de cette étude seront soumis pour présentation lors d'une conférence scientifique à l'automne de cette année.

Dans la deuxième étude de phase 2a rapportée aujourd'hui (EYP001-201), 26 patients avirémiques atteints de CHB et recevant déjà un traitement quotidien chronique par Nucleot(-s)ides ont été randomisés 2:1 pour recevoir Vonafexor une fois par jour par voie orale à 200 mg ou un placebo pendant 16 semaines. Les sujets ont ensuite été maintenus pendant 24 semaines supplémentaires sous 0,5 mg d'Entécavir par voie orale une fois par jour.

Une analyse intermédiaire récente menée par le DSMC (Comité de surveillance de la sécurité des médicaments) pour cette étude a conclu que Vonafexor était bien toléré et sûr (aucune poussée d'ALAT/ASAT n'a été observée) mais qu'il n'y avait aucun avantage apparent additionnel sur l'efficacité de Vonafexor avec l'Entécavir dans ces sujets CHB avirémiques. Par conséquent, aucun patient supplémentaire n'est recruté dans cet essai.

« Ces résultats nous aident à mieux définir la population de patients atteints de CHB pour laquelle Vonafexor peut produire le plus grand bénéfice, à savoir les patients atteints de CHB et viraux lorsqu'il est combiné à un immunomodulateur, comme le montre l'étude 203. Nous disposons de données précliniques pour étayer la synergie de Vonafexor avec l'Interféron qui suggèrent que Vonafexor facilite la réponse immunitaire innée nécessaire pour aider les patients HBeAg négatifs à progresser vers une guérison fonctionnelle», **a déclaré Pietro Scalfaro, MD, chef d'ENYO Médecin.**

« Les résultats de l'essai 203 pour Vonafexor en association avec l'Interféron sont très encourageants car les patients HBeAg négatifs représentent plus de 80 % de la population de patients CHB et sont difficiles à traiter. Ils soutiennent pleinement le développement continu de Vonafexor dans cette population en association avec le peg-IFN et nous travaillons sur la conception d'études réglementaires pivotales, y compris des études d'association potentielles de Vonafexor avec des agents thérapeutiques ayant d'autres mécanismes d'action pour maximiser le bénéfice de ces traitements pour les patients atteints de CHB » **a ajouté Jacky Vonderscher, PhD, co-fondateur et Directeur Général d'ENYO.**

À propos de l'hépatite B chronique (CHB)

Selon l'OMS, plus de 350 millions de personnes sont chroniquement infectées par le virus de l'hépatite B dans le monde, dont la moitié en Asie. Malgré les progrès de la vaccination de masse, on estime que 300 millions de personnes seront encore infectées de manière chronique d'ici 2030, ce qui les expose à un risque élevé de développer une cirrhose et un cancer du foie. Les thérapies actuellement approuvées pour le traitement de l'hépatite B (peg-Interféron et Nucléot(-s)ides comme le Ténofovir ou l'Entécavir) suppriment efficacement la présence du virus dans le sang, mais ne guérissent que très rarement les patients, car le virus poursuit son évolution délétère dans les cellules hépatiques de ces patients dans lesquelles il a intégré son ADNccc.

À propos de Vonafexor (EYP001)

Vonafexor est un agoniste FXR très spécifique, de structure différente des acides biliaires, biodisponible par voie orale et ayant un tropisme particulier pour le foie, qui est actuellement en phase II de développement clinique dans le VHB et la stéato-hépatite non alcoolique (NASH).

L'équipe fondatrice d'ENYO a découvert que les agonistes de FXR interfèrent avec les interactions entre FXR et HBx, une protéine virale de l'hépatite B essentielle à la réplication du virus. Les traitements actuels sont à vie et contrôlent la réplication virale, ce qui ne permet pas une guérison totale de la maladie. Vonafexor cible le cccDNA, le réservoir du virus, et travaille en synergie avec l'Interféron pour renforcer l'immunité innée et a ainsi le potentiel de guérir fonctionnellement la maladie par rapport aux traitements existants.

La classe des agonistes de FXR a gagné récemment en attention dans les maladies hépatobiliaires et métaboliques. L'activation de FXR a un effet favorable sur la régénération du foie et son effet en prévention de la fibrose hépatique a déjà été démontré chez le rongeur et chez l'homme. FXR a de multiples activités et régule plusieurs voies métaboliques. En particulier, FXR contrôle le devenir des acides biliaires dans le foie et l'intestin, influence la sensibilité à l'insuline des tissus dans lesquels il est fortement exprimé et impacte également le métabolisme lipidique. Plusieurs agonistes de FXR sont actuellement en développement pour le traitement de la NASH.

À propos d'ENYO Pharma

ENYO Pharma est une société biopharmaceutique privée de stade clinique créée en janvier 2014 et basée à Lyon, en France. Le composé le plus avancé de la société, Vonafexor (EYP001) est une petite molécule thérapeutique (agoniste de FXR non biliaire) en phase II de développement clinique pour le traitement de l'hépatite B chronique et de la NASH. Vonafexor et les programmes de découverte de la société reposent sur une plate-forme technologique propriétaire qui utilise une approche de biomimétisme viral pour permettre la découverte rapide de candidats-médicaments de premier ordre avec de bons profils de sécurité. Les fondateurs d'ENYO représentent un mélange d'experts du Centre français de recherche en infectiologie de Lyon, spécialistes des interactions entre protéines et virus, et de cadres de l'industrie pharmaceutique dotés d'une expérience impressionnante en développement de médicaments. Pour plus d'informations sur ENYO et Vonafexor, visitez le site <http://www.enyopharma.com/>.

###

Contacts:

Investor Relations:

Tel: +33 (0)4 37 70 02 27

communication@enyopharma.com

Media Relations:

Annie-Florence Loyer, NewCap Media

+33 (0)1 44 71 00 12/ +33 (0)6 88 20 35 59

afloyer@newcap.fr