



INVENTIVA prend son essor !

Cette société biopharmaceutique s'est spécialisée dans les récepteurs nucléaires, les facteurs de transcription et l'épigénétique pour le développement de traitements innovants contre les fibroses, les cancers et les maladies orphelines. Deux de ses programmes cliniques sont déjà bien avancés et son pipeline est prometteur.

La recherche d'Inventiva récompensée ! Le 25 février 2016, le comité d'organisation du 4^{ème} congrès mondial de la sclérodémie systémique a distingué l'approche innovante d'Inventiva avec son produit IVA337 actuellement en Phase 2b dans cette pathologie. « Nous sommes très fiers d'avoir été sélectionnés parmi plus de 400 travaux scientifiques de haut niveau présentés lors de ce congrès qui constitue la plus importante manifestation scientifique au monde dans le domaine de la sclérodémie systémique, » commente Pierre Broqua, Directeur Scientifique et co-fondateur d'Inventiva. « Cette reconnaissance témoigne du fort potentiel thérapeutique d'IVA337 non seulement dans la sclérodémie systémique, mais également dans d'autres indications présentant des fibroses, comme la NASH, pour lesquelles il n'existe toujours pas de traitements efficaces. »

Organisé par la World Scleroderma Foundation, organisation dont le but est d'initier et de soutenir la recherche contre la sclérodémie systémique, ce congrès de renommée mondiale vise au rassemblement et à la mise en commun de l'expertise des différents acteurs du domaine de la sclérodémie systémique au travers de conférences, d'ateliers et notamment d'un programme dédié spécifiquement aux patients. Une reconnaissance pour la recherche d'Inventiva qui n'est qu'au début de son aventure...

Deux co-fondateurs complémentaires

Inventiva est née de la rencontre de deux compétences. Frédéric Cren a une solide expérience de manager dans l'industrie pharmaceutique. Pierre Broqua a plus de 25 ans d'expérience dans le management de la recherche innovante et la découverte de médicaments. Tous deux ont travaillé ensemble au sein des Laboratoires Fournier, rachetés par Solvay en 2005, puis par les laboratoires Abbott en 2010. Forts de leur expertise complémentaire, ils ont souhaité se lancer dans la direction d'entreprise pharmaceutique avec une équipe de chercheurs, et après avoir obtenu des brevets sur deux molécules innovantes. En 2012, ils ont ainsi l'opportunité de reprendre une activité de recherche issue de chez Abbott, avec le soutien d'Abbott. En parallèle, ils collaborent avec la société pharmaceutique AbbVie, créée par Abbott et axée sur la R&D de médicaments concernant notamment l'hépatite C, les neurosciences, l'immunologie, l'oncologie, l'insuffisance rénale chronique et la santé des femmes.

Inventiva s'est focalisée dès sa création sur deux secteurs de recherche : les Maladies autoimmunes et la Fibrose. Pierre Broqua est directeur scientifique, et Frédéric Cren Président.

Deux produits en phase clinique

La société a développé un portefeuille de projets actuellement en phase clinique.

L'IVA337 est le plus avancé. En phase IIb, il concerne les patients atteints de sclérodémie systémique.

Il s'agit d'une maladie auto-immune grave, souvent mortelle, caractérisée par une fibrose progressive et importante de la peau et de plusieurs organes vitaux tels que les poumons, les reins, l'appareil digestif ou encore le cœur conduisant à une défaillance de ces organes. L'affection cutanée est à l'origine de son appellation initiale de « sclérodémie », du grec skleros (dur ou endurci) et derme (peau). Cette maladie entraîne de graves conséquences physiques, psychosociales et mortelles pour les patients en cas d'atteinte d'organes vitaux.

Elle touche près de 170 000 patients dans le monde et représente un marché estimé à plus d'1 milliard d'euros aux Etats-Unis, alors qu'aucun traitement efficace n'existe encore à ce jour. Responsables chaque année de près de 45% des décès dans le monde, les maladies fibrotiques sont donc un enjeu majeur de santé publique.

IVA337 a pour particularité d'activer une classe particulière de récepteurs nucléaires, les PPARs (*Peroxisome Proliferator Activated Receptors*), impliqués dans le processus fibrotique. IVA337 est un PanPPAR de nouvelle génération, qui a démontré des propriétés anti-fibrotiques dans plusieurs tissus et organes ainsi qu'une bonne tolérance clinique. Son mécanisme d'action unique passe par l'activation de l'ensemble des sous-types PPAR alpha, gamma et delta afin de ralentir, interrompre voire inverser la progression de la fibrose.

Les effets anti-fibrotiques d'IVA337 sur la peau, le poumon, le rein et le foie ouvrent la voie pour le traitement de nombreuses pathologies fibrotiques. Ainsi, Inventiva a décidé de poursuivre le développement d'IVA337 dans deux maladies fibrotiques pour lesquelles le besoin médical est très important : **la NASH**, une maladie fibrotique sévère du foie pouvant entraîner une cirrhose, voire un cancer, et qui touche à titre d'exemple plus de 30 millions de personnes rien qu'aux Etats-Unis, et **la sclérodémie systémique**, une maladie orpheline sans traitement connu à ce jour, pour laquelle IVA337 dispose déjà du statut de médicament orphelin en Europe et aux Etats-Unis.

Après avoir terminé avec succès les études de Phase I et de Phase IIa, Inventiva poursuit le développement



Frédéric Cren et Pierre Broqua



Plateforme automatisée de screening à haut débit - Laboratoire classé L2

de son candidat médicament anti-fibrotique avec le lancement de la Phase IIb FASST dans le traitement de la sclérodémie systémique et le recrutement des premiers patients en décembre 2015.

Cette nouvelle étude randomisée en double aveugle d'une durée d'un an, inclura un total de 135 patients dans 8 pays européens qui recevront un placebo ou l'une des deux doses testées d'IVA337. Le protocole de l'étude qui a été validé par l'Agence Européenne du Médicament (EMA) vise notamment à démontrer chez les patients atteints de la forme la plus sévère de sclérodémie systémique l'effet bénéfique d'IVA337 sur la progression de la maladie.

« Il n'y a toujours pas à ce jour de médicament ayant démontré sa capacité à freiner ou réduire la fibrose au cours de la sclérodémie systémique. Différents essais thérapeutiques ont été infructueux. Ces résultats démontrent le besoin croissant d'une nouvelle génération de médicaments. L'IVA337 développé par Inventiva est un activateur modéré et équilibré des PPAR alpha, gamma et delta, ayant montré lors d'études préliminaires à la fois une très bonne

tolérance et des propriétés anti-fibrotiques très intéressantes. Les résultats et le mécanisme d'action original ont conduit à mettre en place une étude de Phase IIb qui permet aux patients de continuer leur traitement en cours, dont un éventuel traitement par immunosuppresseur. Cela devrait ainsi faciliter le recrutement de l'étude FASST, » commente le Pr Yannick Allanore, Professeur de Rhumatologie à l'hôpital Cochin de Paris et coordonnateur de l'étude FASST.

« Avec plus de 50 centres hospitaliers impliqués dans 8 pays européens, l'étude FASST est à ce jour l'une des plus grandes initiatives menées pour le développement d'une stratégie thérapeutique anti-fibrotique dans la sclérodémie systémique. L'étude FASST a été conçue pour positionner IVA337 comme le traitement de référence pour les patients atteints de sclérodémie systémique, » ajoute Pierre Broqua, Directeur Scientifique et co-fondateur d'Inventiva.

Cette étude en cours devrait prendre fin au premier semestre 2018. Si les résultats sont positifs, une autorisation de mise sur le marché conditionnelle est prévue en parallèle de la phase III. ▶▶▶



Laboratoire d'ADME de classe L2

Par ailleurs, Inventiva lancera en 2016 une deuxième étude de Phase IIb avec IVA337 chez les patients atteints de NASH, maladie fibrotique sévère du foie évoluant vers la cirrhose ou l'hépatocarcinome, avec des résultats attendus au 1^{er} semestre 2018.

« Les résultats positifs générés par les études de développement préclinique et clinique avec IVA337 représentent une étape très importante pour le développement de nouvelles méthodes thérapeutiques à fort potentiel contre les fibroses, » conclut Frédéric Cren, PDG et co-fondateur d'Inventiva.

Le second programme clinique d'Inventiva concerne l'IVA336, un candidat médicament pour le traitement de trois formes de mucopolysaccharidoses (MPS I ou syndrome de Hurler-Sheie, MPS II ou syndrome de Sly et MPS VI ou syndrome de Maroteaux-Lamy). Les MPS constituent une famille de maladies génétiques rares entraînant le dysfonctionnement d'enzymes lysosomales et l'accumulation cellulaire de glycosaminoglycans (GAG). Ces pathologies ont un impact significatif sur la croissance de l'enfant qui est retardée et s'accompagnent de douleurs articulaires, problèmes de vue et d'ouïe.

Le traitement proposé par Inventiva est une petite molécule absorbée oralement, se distribuant à l'ensemble des organes et réduisant la quantité de GAG accumulés dans les cellules. Inventiva prépare actuellement les phases cliniques 1 et 2 auprès de patients adultes qui devraient débuter fin 2016 - début 2017 avec des résultats prévus pour fin 2017. Une phase III mixte (adultes et enfants) devrait intervenir au premier semestre 2018 jusqu'au second semestre 2019 afin de permettre l'autorisation de mise sur le marché.

Recherche et organisation

La recherche n'est pas en reste avec un pipeline prometteur dans le domaine de l'oncologie axé sur deux types de cancer rares actuellement sans traitement : le mésothéliome (affectant les poumons, la cavité abdominale et l'enveloppe du cœur) et le Myélome Multiple ou Maladie de Kahler dans

sa forme la plus sévère (affectant la moelle osseuse). Concernant le projet sur le Myélome Multiple, un financement de 3 millions d'euros provenant du Programme européen Eurostars a été obtenu le 3 décembre 2015 pour le consortium EMTherapy, regroupant Inventiva et deux biotechs européennes 4SC (Allemagne) et Oryzon Genomics (Espagne). Le projet a pour but le développement de composés inhibiteurs de cibles épigénétiques, et la structuration d'une plateforme européenne de niveau mondial en épigénétique.

Pour mener à bien ses recherches, elle dispose de plusieurs plateformes :
- Récepteurs nucléaires
- Epigénétique notamment histones lysines méthyltransférases (HKMT).
- Fibriva (Fibrose)
- IvaLib et criblage, liée à la chimiothèque propriétaire d'Inventiva comprenant 240 000 molécules utilisées pour la recherche.

Inventiva s'est entourée de partenaires de renom dans le secteur de la recherche, tels que l'Institut Curie avec qui elle collabore sur de petites molécules pour améliorer la réponse immunitaire contre le cancer. Un partenariat stratégique a également été mis en place avec AbbVie, qui prévoit notamment le versement à Inventiva de paiements en fonction de l'atteinte d'objectifs précliniques, cliniques, réglementaires et commerciaux ainsi que des redevances sur les ventes des produits développés dans le cadre de ce partenariat. Par ailleurs, la société dijonnaise effectue des publications scientifiques régulières.

Basée à Daix, près de Dijon, Inventiva dispose de 12 000 m² de laboratoires et de bureaux au sein d'un centre de recherche. La moitié de la surface est dédiée aux laboratoires de chimie médicinale, synthèse organique, biologie et pharmacocinétique. Deux laboratoires biologiques L2 de 800 m² y figurent. Actuellement, 109 personnes y travaillent, dont 85 personnes qui se consacrent à la recherche et 5 personnes au développement (50% Doctorants Bac+5 et 50% de techniciens). Cette équipe, experte en

découverte de médicaments, a une solide expérience en biotechnologie et pharmaceutique. Une animalerie interne de 500 m² accréditée AAALAC International (USA) est également un atout de plus pour ses partenariats, notamment américains.

Inventiva est très motivée au quotidien pour faire avancer ses projets innovants ! Avec ses nombreux atouts et son équipe performante, elle va continuer à mener ses différents produits jusqu'à l'autorisation de mise sur le marché. Par ailleurs, la

société dijonnaise compte renforcer sa présence en France et à l'international, tout en réinvestissant l'ensemble de ses revenus dans ses projets. A suivre...

M. HASLÉ

Contact :

INVENTIVA
Tél. : +33 (0)3 80 44 75 00
info@inventivapharma.com
www.inventivapharma.com

EN MARCHE VERS LE FUTUR DE LA DETECTION DE MASSE.

Le détecteur ACQUITY QDa® de Waters. Plus le moindre doute sur vos séparations. Imaginez un laboratoire où tous les utilisateurs pourraient acquérir par eux-mêmes, des spectres de masse de haute qualité, quels que soient l'échantillon et la procédure déjà en place. Imaginez un laboratoire où l'incertitude sur les composés cède la place à une confirmation rapide et fiable par LC/MS... le tout, accessible à l'aide du simple bouton Marche/Arrêt. Accédez au futur sur waters.com/separate

Waters
THE SCIENCE OF WHAT'S POSSIBLE.®

PHARMACIE · SCIENCES DE LA VIE · AGROALIMENTAIRE & ENVIRONNEMENT · CHIMIE

©2015 Waters Corporation. Waters, ACQUITY QDa et The Science of What's Possible sont des marques déposées de Waters Corporation.



De la taille d'un détecteur UV, 35 x 20 x 65 cm. Il s'intègre directement à votre système.