



Communiqué de presse

## **Poxel présente des données de preuve de concept précliniques pour le PXL770 dans la stéato-hépatite non alcoolique (NASH) lors du Global NASH Congress 2018**

- **Le PXL770 réduit significativement la stéatose hépatique et le NAS score après huit semaines de traitement, comparé aux témoins**
- **Le PXL770 réduit significativement l'expression d'un panel de gènes clés associés à la fibrose**

**LYON, France, le 27 février 2018** – 8h00 – [POXEL SA](#) (Euronext : POXEL FR0012432516, éligible PEA-PME), société biopharmaceutique spécialisée dans le développement de traitements innovants contre les maladies métaboliques, notamment le diabète de type 2, et les maladies hépatiques dont la stéato-hépatite non alcoolique (NASH), annonce aujourd'hui la présentation d'un poster sur des données de preuve de concept du PXL770 dans un modèle de NASH d'origine alimentaire confirmée histologiquement. Ces résultats sont présentés lors du *Global NASH Congress 2018* qui se tient à Londres du 26 au 27 février 2018. Dans cette étude, le PXL770 apparaît comme une nouvelle approche thérapeutique dans le traitement et l'amélioration des principaux symptômes des stéatoses hépatiques non alcooliques (NAFLD). Le PXL770 est un activateur direct de la protéine kinase activée par l'adénosine monophosphate (AMPK). L'AMPK est une enzyme qui contrôle le métabolisme énergétique de l'organisme, la synthèse *de novo* de lipides, l'oxydation des acides gras et l'inflammation<sup>1</sup>. Le PXL770 est en cours d'évaluation dans une étude de Phase 1b avec administration de doses multiples et croissantes chez des volontaires sains.

« Les données précliniques sont *convaincantes et conformes aux attentes pour un candidat médicament ciblant l'activation de l'AMPK. Ces résultats valident le potentiel unique du PXL770 dans les stéatoses hépatiques non alcooliques, pour lesquelles il existe de nombreux besoins médicaux significatifs non satisfaits* » a déclaré Thomas Kuhn, Directeur Général de Poxel. « *En attendant la fin de notre programme de Phase 1b en cours, nous planifions le lancement d'une étude de Phase 2a de preuve de concept chez des patients souffrant de NAFLD, une maladie qui se caractérise par une accumulation de graisses dans le foie. Cette étude devrait commencer au cours du deuxième semestre 2018. En parallèle, nous examinons la possibilité de réaliser des études de preuve de concept pour le PXL770 dans d'autres maladies métaboliques.* »

Grâce à son mécanisme d'action unique d'activation directe de l'enzyme AMPK, le PXL770 agit sur une cible biologique très importante dans la régulation de l'énergie cellulaire. En plus des maladies hépatiques telles que la NASH<sup>2</sup>, qui est une forme sévère de NAFLD, cette cible pourrait être utilisée pour traiter de nombreuses maladies métaboliques chroniques. L'activation de l'enzyme AMPK est intéressante car elle pourrait avoir des bénéfices sur les trois principaux processus physiopathologiques se déroulant dans le foie et aboutissant à la NASH : la stéatose, l'inflammation et la fibrose. Le PXL770 se distingue également d'autres composés en cours de développement pour les maladies hépatiques par son mécanisme d'action. En effet, celui-ci agit sur une cible potentiellement capable de traiter les comorbidités associées à la NASH, en ciblant spécifiquement les facteurs de risques cardiovasculaires, tels que l'hyperglycémie, la résistance à l'insuline, la dyslipidémie, l'inflammation, et l'obésité.

<sup>1</sup> Source : Day E.A et al., (2017) Trends Endocrinol Metab. 28, 545-560

<sup>2</sup> Source: Smith B. K et al., (2016) Am J Physiol Endocrinol Metab 311, E730 – E740



## Résultats de l'étude avec PXL770

Dans cette étude, les équipes de recherche de Poxel ont évalué l'effet du PXL770 dans un modèle murin de NASH liée à une obésité d'origine alimentaire (régime riche en graisses, fructose et cholestérol pendant 41 semaines), et confirmée par une biopsie au départ et à la fin du traitement. Les souris étaient réparties en trois groupes : un groupe de souris témoin et deux groupes de souris traités au PXL770 à la dose de 35 ou 75 mg/kg par voie orale, deux fois par jour pendant 8 semaines (n=12).

Ce modèle murin de NASH liée à une obésité d'origine alimentaire reproduit les caractéristiques de la NASH, avec stéato-hépatite (NAS=7), fibrose hépatique (score=2), élévation des triglycérides hépatiques (x26), et augmentation des taux plasmatiques de cholestérol (x3,5) et d'ALT (x8), comparé aux souris recevant une alimentation normale. Comme prévu, le PXL770 a augmenté l'activité de l'AMPK dans le foie (P-AMPK/AMPK, +128%,  $p<0,05$  et +143%,  $p<0,001$  respectivement à 35 et 75mg/kg.). Comparé au groupe témoin, le PXL770 était associé à une légère réduction du poids corporel à la dose de 75 mg/kg (-5%,  $p<0,05$ ), ainsi qu'à une réduction du poids du foie (-23%,  $p<0,01$ ; -33%,  $p<0,001$ ) et du poids de dépôts lipidiques dans l'épididyme (-25%,  $p<0,01$ ; -37%,  $p<0,001$ ) respectivement à 35 et 75 mg/kg. Le PXL770 a aussi réduit les taux plasmatiques d'acides gras libres (-37% et -38%,  $p<0,01$ ), de cholestérol (-33% et -34%,  $p<0,01$ ) et d'ALT (-68% et -79%,  $p<0,01$ ) respectivement à 35 et 75 mg/kg.

Les deux doses de PXL770 ont réduit significativement le score d'activité NAS de stéatose hépatique non alcoolique (NAFLD) qui mesure l'évolution de la maladie en fonction de critères histologiques (-32% et -44%, respectivement à 35 et 75mg/kg), grâce à une réduction de la stéatose, de l'inflammation hépatique et de la ballonisation hépatocytaire. Le bénéfice sur la stéatose hépatique a été confirmé par la réduction des triglycérides hépatiques (-36%,  $p<0,001$  et -42 %,  $p<0,001$ , respectivement à 35 et 75 mg/kg). Le PXL770 a fortement réduit l'expression d'un panel de gènes impliqués dans la fibrose, tels que le gène codant pour le collagène de type I (-65% et -68%,  $p<0,01$ ), et le gène codant pour le collagène de type III (-60 et -63%,  $p<0,01$ ), respectivement à 35 et 75 mg/kg.

En conclusion, ces résultats démontrent l'effet bénéfique de l'activation de l'AMPK dans ce modèle de NASH, ainsi que le potentiel du PXL770 comme nouvelle option thérapeutique prometteuse pour les NAFLD, et la NASH en particulier.

Le poster intitulé « PXL770, a new direct AMP Kinase activator, demonstrates promising effects for treatment of non-alcoholic steatohepatitis (PXL770, un nouvel activateur direct de l'AMP Kinase, montre des effets prometteurs pour le traitement de la stéato-hépatite non alcoolique) » est disponible sur le site web de la Société sous « Publications scientifiques » ou en cliquant sur le lien suivant [http://www.poxelpharma.com/en\\_us/product-pipeline/posters](http://www.poxelpharma.com/en_us/product-pipeline/posters).

### À propos de la NASH

La stéato-hépatite non alcoolique (NASH) est une maladie métabolique dont l'origine est mal connue et qui est en train de devenir une épidémie mondiale. Elle se caractérise par une accumulation de graisses dans le foie, provoquant une inflammation et une fibrose. La maladie peut rester silencieuse pendant longtemps, mais lorsque sa progression s'accélère, elle peut entraîner des lésions sévères, et une cirrhose hépatique, qui peuvent altérer de manière significative les fonctions hépatiques, pouvant aller jusqu'à l'insuffisance hépatique ou un cancer du foie. Les facteurs de risque typiques de la NASH sont l'obésité, des taux élevés de lipides sanguins (tels que le cholestérol et les triglycérides), et le diabète. Il n'existe actuellement aucun traitement curatif ou spécifique.

### À propos du PXL770

Le PXL770 est un activateur direct, premier de sa classe, de la protéine kinase activée par l'adénosine monophosphate (AMPK). L'AMPK a un rôle de régulateur métabolique ayant une fonction clé sur le métabolisme des lipides, l'homéostasie du glucose et l'inflammation. De par ce rôle clé, cibler l'AMPK offre l'opportunité de poursuivre un large éventail d'indications pour traiter les maladies métaboliques chroniques, y compris les maladies affectant le foie, comme la stéato-hépatite non alcoolique (NASH).

### À propos de Poxel SA

Poxel s'appuie sur son expertise de développement dans le métabolisme pour développer et valoriser un portefeuille de candidats médicaments, concentré actuellement sur le diabète de type 2. Nous avons terminé le développement de phase 2 aux États-Unis, en Europe et au Japon de notre produit le plus avancé, l'Imeglimine, premier d'une nouvelle classe thérapeutique ciblant le dysfonctionnement mitochondrial. Le programme de phase



3, intitulé programme TIMES (Trials of IMeglimin for Efficacy and Safety) est en cours. Notre deuxième programme, le PXL770, un activateur direct de la protéine kinase activée par l'adénosine monophosphate (AMPK), est en fin de programme de développement de phase 1. Exploitant la fonction métabolique centrale, le ciblage de l'AMPK a le potentiel d'élargir l'éventail d'options thérapeutiques pour certaines maladies métaboliques chroniques, telles que les maladies hépatiques et notamment la stéatohépatite non alcoolique (NASH). Poxel entend poursuivre son développement par une politique proactive de partenariats stratégiques et de développement de son portefeuille de candidats médicaments. (Euronext: POXEL, [www.poxelpharma.com](http://www.poxelpharma.com))

**Pour tout renseignement complémentaire, merci de contacter :**

**Poxel**

Jonae R. Barnes  
Senior Vice President, IR and Public Relations  
[jonae.barnes@poxelpharma.com](mailto:jonae.barnes@poxelpharma.com)  
+1 617 818 2985

**Relations Investisseurs / Média - Europe/US**

Trophic Communications  
Gretchen Schweitzer ou Stephanie May  
[may@trophic.eu](mailto:may@trophic.eu)  
+49 89 238 877 34 ou +49 171 185 56 82

**Relations Investisseurs / Média - France**

NewCap  
Florent Alba / Nicolas Merigeau  
[poxel@newcap.eu](mailto:poxel@newcap.eu)  
01 44 71 94 94