

Poxel annonce des résultats positifs de l'étude de Phase Ia sur le PXL065 après administration de doses uniques croissantes

- **Mise en évidence du profil favorable de sécurité, de tolérance et pharmacocinétique du PXL065 dans l'étude de Phase Ia**
- **Préparation d'une étude de Phase Ib après administration de doses multiples croissantes en prévision d'une étude pivotale de Phase II dans la NASH**

LYON, France, le 8 avril 2019, 18h00 – POXEL SA (Euronext : POXEL – FR0012432516), société biopharmaceutique spécialisée dans le développement de traitements innovants des maladies métaboliques, dont le diabète de type 2 et la stéatohépatite non alcoolique (NASH), annonce aujourd'hui les résultats positifs de la première partie de l'étude de Phase I, réalisée avec trois doses uniques de PXL065 et une dose unique d'Actos® (pioglitazone). PXL065, le stéréoisomère R de la pioglitazone stabilisée par substitution au deutérium, est un inhibiteur du transporteur mitochondrial du pyruvate (MPC) en cours de développement pour le traitement de la NASH.

« Nous sommes très satisfaits des résultats de l'étude de Phase Ia sur le PXL065. Ils confirment les résultats des études précliniques et de modélisation, qui montrent que le profil thérapeutique de 15 mg de PXL065 est potentiellement supérieur à celui de 45 mg d'Actos® », déclare Thomas Kuhn, Directeur Général de Poxel. « Nous prévoyons d'initier une étude de Phase Ib après administration de doses multiples croissantes chez des volontaires sains, qui devrait démarrer au deuxième trimestre 2019 et prendre fin au troisième trimestre. Cette étude constituera une étape importante du développement du PXL065, pour lequel la voie réglementaire 505(b)(2) pourrait permettre d'atteindre plus rapidement la phase d'enregistrement ».

L'étude de Phase Ia a évalué sur 24 volontaires sains la sécurité, la tolérance et la pharmacocinétique (PK) de plusieurs doses de PXL065 comparées à 45 mg d'Actos®. Elle a mis en évidence le profil favorable de sécurité, de tolérance et pharmacocinétique du PXL065, sans événement indésirable grave. L'évaluation pharmacocinétique a montré que l'exposition plasmatique du PXL065 (Cmax et Aire sous la courbe), après administration par voie orale, augmentait de manière proportionnelle à la dose jusqu'à 22,5 mg, avec une variabilité interindividuelle modérée. Par ailleurs, la stabilisation de la R-pioglitazone par substitution au deutérium, a été confirmée pour toutes les doses étudiées.

« En tant qu'hépatologue, j'ai participé à des études cliniques précoces de Phase II sur la pioglitazone, menées chez des patients souffrant de la NASH, confirmée par biopsie. Même si la pioglitazone est à ce jour le traitement le plus efficace de la NASH sans aggravation de la fibrose, la proportion de médecins la prescrivant chez des patients atteints de cette maladie confirmée par biopsie reste faible, de l'ordre de 14%¹, ceci principalement à cause d'une prise de poids comme effet secondaire », explique le Dr. Stephen A. Harrison, Professeur Invité d'Hépatologie, Département de Médecine Radcliffe, Université d'Oxford, Royaume-Uni. « Je suis enthousiaste à l'idée d'étudier le PXL065, qui



pourrait offrir un profil thérapeutique amélioré pour le traitement de la NASH, avec en particulier une prise de poids potentiellement limitée ».

Sur la base des résultats positifs de l'étude de Phase Ia, la Société se prépare à initier une étude de Phase Ib après administration de doses multiples croissantes. Cette étude clinique randomisée, en double aveugle et avec contrôle placebo, menée chez des volontaires sains, évaluera la sécurité, la tolérance et la PK de plusieurs doses de PXL065 versus 45 mg d'Actos®, après 7 jours d'administration.

En 2019, la préparation de l'étude pivotale de Phase II évaluant PXL065 chez des patients atteints de NASH confirmée par biopsie, comprendra également une réunion pré-IND avec la FDA (Food and Drug Administration) aux États-Unis pour discuter de la stratégie de développement dans la NASH.

À propos de la NASH

La stéato-hépatite non alcoolique (NASH) est une maladie métabolique dont l'origine est mal connue et qui devient une épidémie mondiale. Elle se caractérise par une accumulation de lipides 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 disponible.

À propos du PXL065

Le PXL065, anciennement le DRX-065, est le stéréoisomère R de la pioglitazone stabilisée par substitution au deutérium. La pioglitazone est un médicament qui a fait l'objet des études les plus avancées pour le traitement de la NASH et a permis la « résolution de la NASH sans aggravation de la fibrose » dans un essai de phase IV². La pioglitazone est le seul médicament recommandé par l'American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD) et par la European Association for the Study of the Liver (EASL) dans les protocoles de traitement des cas de NASH avérés par biopsie³. Toutefois, l'emploi de la pioglitazone a été restreint dans la NASH en raison des effets secondaires des PPAR γ , dont la prise de poids, les fractures osseuses et la rétention hydrique.

La pioglitazone est un mélange, en proportions égales, de deux molécules miroirs (stéréoisomères) qui s'interconvertissent in vivo. Par substitution au deutérium, nous sommes parvenus à stabiliser chaque stéréoisomère et à définir leurs propriétés pharmacologiques diamétralement opposées. Des études in vitro ont montré que le PXL065 est un inhibiteur ciblant le MPC. Des modèles précliniques ont mis en évidence l'action anti-inflammatoire du PXL065 et son efficacité dans la NASH avec peu ou pas de prise de poids ou de rétention hydrique, qui sont des effets secondaires associés au stéréoisomère S. Les résultats précliniques et de l'étude de phase I permettent de penser que le PXL065 aurait un profil thérapeutique supérieur à la pioglitazone dans le traitement de la NASH.

À propos de Poxel SA

Poxel s'appuie sur son expertise de développement dans le métabolisme pour poursuivre le développement clinique de son portefeuille de candidats médicaments concentré sur le traitement des désordres du métabolisme, dont le diabète de type 2 et la stéato-hépatite non alcoolique (NASH). Nous avons mené à terme avec succès aux États-Unis, dans l'UE et au Japon, la phase II de développement de l'Imeglimine, notre produit phare, premier d'une nouvelle classe de médicaments, qui cible le dysfonctionnement mitochondrial. En partenariat avec Sumitomo Dainippon Pharma, nous réalisons actuellement au Japon le programme de phase III TIMES dans le traitement du diabète de type 2. Notre partenaire Roivant Sciences prend en charge le développement de l'Imeglimine et sa commercialisation aux États-Unis, en Europe et dans d'autres pays non couverts par le partenariat conclu avec Sumitomo Dainippon Pharma. Le PXL770, un activateur direct, premier de sa classe, de la protéine kinase activée par l'adénosine monophosphate (AMPK) avance dans son développement clinique avec le lancement d'un programme de phase IIa de preuve de concept pour le traitement de la NASH. Le PXL770 pourrait également traiter d'autres maladies métaboliques chroniques. Le PXL065 (R-pioglitazone stabilisée par substitution au deutérium), un inhibiteur du transporteur mitochondrial du pyruvate (Mitochondrial Pyruvate Carrier – MPC) est actuellement en phase I de développement pour le traitement de la NASH. Poxel dispose également d'autres programmes à un stade plus précoce de développement dont des candidats médicaments deutérés pour le traitement de maladies métaboliques rares et de spécialité. 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)





*Actos est le nom commercial de la pioglitazone et une marque déposée par Takeda Chemical Industries, Ltd.

1. Therap Adv Gastroenterol. 2016, 9(1), 4-12
2. Cusi, et al., Ann Intern Med. 2016, 165(5), 305-315
3. J Hepatol. 2016, 64(6),1388-402; Hepatology 2018, 67, 328-357

Contacts :

Poxel

Jonae R. Barnes
Senior Vice President, IR and Public Relations
jonae.barnes@poxelpharma.com
+1 617 818 2985

Relations Investisseurs / Média - France

NewCap
Alexia Faure / Nicolas Merigeau
poxel@newcap.eu
+33 1 44 71 94 94

Relations Investisseurs / Média - Europe/US

Trophic Communications
Stephanie May / Joanne Tudorica
may@trophic.eu
+49 89 238 877 34 ou +49 171 185 56 82