



Communiqué de presse

## **Poxel a présenté les résultats détaillés de l'étude de phase III TIMES 1 sur l'Imeglimine lors du 55<sup>ème</sup> congrès annuel de l'Association Européenne pour l'Étude du Diabète (EASD)**

- **Des données précliniques et cliniques, qui confirment le profil de sécurité et d'efficacité de l'Imeglimine dans diverses populations de patients atteints de diabète de type 2 ont été présentées dans le cadre du symposium présidé par le Professeur Ralph DeFronzo, expert universitaire renommé du diabète**

**Lyon, France, le 18 septembre 2019** – POXEL S.A. (Euronext : POXEL – FR0012432516), société biopharmaceutique spécialisée dans le développement de traitements innovants contre des maladies métaboliques, dont le diabète de type 2 et la stéatohépatite non alcoolique (NASH), annonce aujourd'hui la présentation des résultats détaillés du programme de phase III TIMES 1 sur l'efficacité, l'innocuité et la tolérance de l'Imeglimine chez des patients japonais atteints de diabète de type 2, ainsi que des données confirmant l'innocuité et l'efficacité de l'Imeglimine dans diverses populations de patients. Ces données ont été présentées dans le cadre d'un symposium lors du 55<sup>ème</sup> congrès annuel de l'Association Européenne pour l'Étude du Diabète (EASD), qui se tient au centre de conférence Fira Barcelona Gran Via à Barcelone en Espagne, du 16 au 20 septembre 2019.

La session était présidée par un expert universitaire renommé du diabète, le Professeur Ralph DeFronzo, Professeur de Médecine et Directeur de la Division Diabète du Health Science Center de l'Université du Texas, et Directeur Adjoint du Texas Diabetes Institute, rattaché au University Health System à San Antonio au Texas.

*« Pour une prise en charge efficace du diabète de type 2, les traitements doivent corriger les troubles liés à la sécrétion d'insuline et à la sensibilité à l'insuline, » a déclaré le Professeur Ralph DeFronzo. « L'Imeglimine, grâce à un mécanisme d'action unique ciblant les mitochondries, offre une nouvelle approche pour le traitement du diabète de type 2. En améliorant le fonctionnement des mitochondries, l'Imeglimine augmente la sensibilité à l'insuline au niveau des muscles, augmente la sécrétion d'insuline, et diminue la production hépatique de glucose, trois éléments*



*cruciaux dans le traitement du diabète de type 2. Les données d'innocuité et d'efficacité obtenues mettent en évidence le potentiel de l'Imeglimine à faire évoluer l'environnement des traitements oraux pour les patients atteints de diabète de type 2 dans le monde ».*

Le symposium incluait une présentation spécifique de la population de patients au Japon et les résultats détaillés de l'étude de phase III TIMES 1. L'Asie est considérée comme l'une des prochaines zones géographiques les plus importantes pour le traitement de la pandémie de diabète, et le Japon est le deuxième plus gros marché après les États-Unis. Les résultats de l'étude de phase III TIMES 2 et TIMES 3 pour la période d'extension de 36 semaines en ouvert sur l'Imeglimine sont attendus en fin d'année 2019. La demande d'autorisation d'un nouveau médicament au Japon (JNDA) pour l'Imeglimine est prévue en 2020.

*« Notre vision en tant que société spécialisée dans le développement de médicaments pour les maladies métaboliques est d'améliorer les options thérapeutiques pour les patients. Ainsi, l'effet de l'Imeglimine sur la sécrétion d'insuline pourrait être particulièrement adapté pour le traitement du diabète de type 2, surtout chez les patients japonais qui pourraient souffrir d'un déficit précoce de la sécrétion d'insuline »,* explique le Dr Christophe Arbet-Engels, Vice-Président Exécutif, Directeur Médical, Directeur du Développement Clinique Avancé & des Affaires Médicales de Poxel. *« Par ailleurs, l'Imeglimine pourrait potentiellement réduire significativement le taux d'HbA1c chez les patients dont la glycémie est mal contrôlée par l'insuline seule, et, grâce à son profil de sécurité favorable, elle pourrait constituer une option thérapeutique pour les patients plus fragiles, tels que les personnes âgées ou les insuffisants rénaux ».*

Le mécanisme d'action unique de l'Imeglimine, associé à son profil d'efficacité et d'innocuité, illustre son potentiel de devenir un candidat médicament pour le traitement du diabète de type 2, dans le monde entier, à presque tous les stades du paradigme de traitement actuel, sous forme de monothérapie ou de traitement adjuvant associé à d'autres hypoglycémifiants, et dans diverses populations de patients atteints de diabète de type 2.

### **Faits marquants de la présentation sur l'Imeglimine lors du congrès de l'EASD**

Données de l'étude de phase III TIMES 1 :

Les résultats de l'étude phase III TIMES 1 randomisée, en double aveugle et avec contrôle placebo ont été présentés dans le cadre du symposium. Dans cette étude, l'Imeglimine a été administrée en monothérapie par voie orale à la dose de 1 000 mg deux fois par jour pendant 24 semaines à 213 patients japonais. L'étude TIMES 1 a démontré la forte efficacité de l'Imeglimine, avec une différence statistiquement significative ( $p < 0,0001$ ) pour son critère d'évaluation principal, défini par une modification du taux d'hémoglobine glyquée A1c (HbA1c) à la 24<sup>ème</sup> semaine comparé



au placebo, avec une réduction moyenne du taux d'HbA1c de -0,87 % par rapport à la valeur au début de l'étude avant randomisation, corrigée du placebo.

L'effet de l'Imeglimine sur le principal critère d'évaluation secondaire de l'étude TIMES 1, soit la modification de la glycémie à jeun à la 24<sup>ème</sup> semaine comparé au placebo, était statistiquement significatif ( $p < 0,0001$ ), avec une réduction moyenne de la glycémie à jeun de -19 mg/dL par rapport à la valeur au début de l'étude avant randomisation, corrigée du placebo.

Ces résultats ont aussi été observés dans les sous-populations du diabète de type 2, tels que les personnes âgées ou les patients insuffisants rénaux.

Dans cette étude, le profil d'innocuité et de tolérance de l'Imeglimine était similaire à celui du placebo, et le profil d'événements indésirables corroborait le profil observé dans l'étude de phase IIb au Japon, ainsi que dans les programmes de phase I et II menés aux États-Unis et en Europe.

Par ailleurs, les résultats concernant l'efficacité de l'Imeglimine sur la réduction du taux d'HbA1c, comparés aux résultats obtenus chez les patients japonais traités par des inhibiteurs des SGLT2 et de la DPP-4, se situaient dans la partie haute de la fourchette.

Données mécanistiques :

Une analyse complémentaire du mode d'action de l'Imeglimine a mis en évidence sa capacité à augmenter la sensibilité à l'insuline ainsi que la sécrétion d'insuline en améliorant la fonction mitochondriale selon trois mécanismes clés :

1. L'Imeglimine restaure l'activité du complexe III et inhibe celle du complexe I, entraînant une augmentation de l'oxydation mitochondriale des substrats dégradés par le complexe II (lipides).
2. L'Imeglimine réduit la surproduction de dérivés réactifs de l'oxygène (DRO) et protège les mitochondries d'un stress oxydatif excessif, un mécanisme clé car les cellules bêta y sont particulièrement sensibles.
3. L'Imeglimine augmente les taux du coactivateur PGC1 $\alpha$ , principal régulateur de la biogenèse des mitochondries, et augmente le nombre de mitochondries.

L'amélioration de la fonction mitochondriale est associée à une augmentation de la sensibilité à l'insuline au niveau des muscles, à une augmentation de la sécrétion d'insuline et à une baisse de la production hépatique de glucose, trois aspects importants du traitement de fond du diabète de type 2.



La présentation est disponible en anglais sur le site de conférence virtuelle de l'EASD, accessible à l'adresse suivante :

<https://www.easd.org/virtualmeeting/home.html#!contentsessions/3117>

### **À propos du programme de phase III TIMES**

TIMES (Trials of IMeglimin for Efficacy and Safety), le programme de phase III de l'Imeglimine pour le traitement du diabète de type 2 au Japon, comprend trois études pivotales portant sur environ 1 100 patients. Le programme TIMES est développé conjointement par Poxel et Sumitomo Dainippon Pharma Co., Ltd. Les deux sociétés ont conclu en octobre 2017 un partenariat stratégique pour le développement et la commercialisation de l'Imeglimine au Japon, en Chine, en Corée du Sud, à Taïwan et dans neuf autres pays d'Asie de l'Est et du Sud-Est<sup>1</sup>. Le programme TIMES comprend les trois études présentées ci-dessous, chacune effectuée avec la dose de 1 000 mg administrée deux fois par jour :

**TIMES 1** : l'étude de phase III de 24 semaines, randomisée, en double aveugle versus placebo, vise à évaluer l'efficacité, l'innocuité et la tolérance de l'Imeglimine chez des patients japonais atteints de diabète de type 2. La baisse de l'hémoglobine glyquée (HbA1c) est le critère principal d'évaluation. Les critères d'évaluation secondaires de l'essai ont intégré d'autres paramètres glycémiques et non glycémiques standard. L'étude de Phase III TIMES 1 a atteint son critère d'évaluation principal et les principaux critères d'évaluation secondaires. Les premiers résultats positifs ont été communiqués le 9 avril 2019.

**TIMES 2** : l'étude de phase III de 52 semaines en ouvert et en groupes parallèles vise à évaluer l'innocuité et l'efficacité à long terme de l'Imeglimine chez des patients japonais diabétiques de type 2. Dans cette étude, l'Imeglimine sera administrée par voie orale en monothérapie ou en association avec des médicaments antidiabétiques existants, incluant un inhibiteur de la DPP4, un inhibiteur de SGLT2, un biguanide, une sulfonylurée, un glinide, un inhibiteur de l'alpha-glucosidase, une thiazolidine et un agoniste du récepteur du GLP1. Les résultats de TIMES 2 sont attendus en fin d'année 2019.

**TIMES 3** : l'étude de phase III de 16 semaines, randomisée, en double aveugle versus placebo avec une période d'extension de 36 semaines en ouvert, vise à évaluer l'efficacité et l'innocuité de l'Imeglimine en association avec l'insuline chez des patients japonais souffrant de diabète de type 2 associé à un contrôle glycémique insuffisant par insulinothérapie. La partie randomisée de 16 semaines de l'étude TIMES 3 a atteint son critère d'évaluation principal avec un profil d'innocuité et de tolérabilité favorable et les premières données ont été publiées le 25 juin 2019. Les résultats de l'étude TIMES 3 de 36 semaines en ouvert sont attendus en fin d'année 2019.

---

<sup>1</sup> Indonésie, Vietnam, Thaïlande, Malaisie, Philippines, Singapour, Birmanie, Cambodge, Laos.



### **À propos de l'Imeglimine**

Premier représentant d'une nouvelle classe chimique d'agents oraux, les Glimines, définies ainsi par l'Organisation Mondiale de la Santé, l'Imeglimine agit sur les trois principaux organes cibles impliqués dans l'homéostasie du glucose : le pancréas, les muscles et le foie. L'Imeglimine a un mécanisme d'action unique qui cible la bioénergétique mitochondriale. Il en découle un effet bénéfique potentiel sur la glycémie, ainsi que sur la prévention potentielle des dysfonctions endothéliale et diastolique, ce qui lui confère un effet protecteur contre les complications micro et macro vasculaires induites par le diabète. Les effets protecteurs potentiels de l'Imeglimine sur la survie et sur la fonction des cellules bêta, sont susceptibles de ralentir la progression de la maladie. Ce mécanisme d'action distinct de celui des traitements existants pour le diabète de type 2, fait de l'Imeglimine un candidat de choix en monothérapie et en complément d'autres traitements hypoglycémiants.

### **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](http://www.poxelpharma.com))



## **Contacts**

### **Poxel SA**

Jonae R. Barnes

Senior Vice Président, Relations investisseurs et Relations publiques

[jonae.barnes@poxelpharma.com](mailto:jonae.barnes@poxelpharma.com)

+1 617 818 2985

Aurélie Bozza

Directrice communication et relations investisseurs

[aurelie.bozza@poxelpharma.com](mailto:aurelie.bozza@poxelpharma.com)

+33 6 99 81 08 36

### **Relations investisseurs / Medias - France**

NewCap

Alexia Faure / Arthur Rouillé

[poxel@newcap.eu](mailto:poxel@newcap.eu)

+33 1 44 71 94 94

### **Relations investisseurs / Medias – Europe / Etats-Unis**

Trophic Communications

Stephanie May / Joanne Tudorica

[may@trophic.eu](mailto:may@trophic.eu) / [tudorica@trophic.eu](mailto:tudorica@trophic.eu)

+49 89 238 877 34 / +49 171 185 56 82