



Communiqué de presse

Poxel présente des résultats de l'étude de phase Ib pour le PXL065 et de nouvelles données précliniques pour le PXL770 lors du congrès The Liver Meeting[®] de l'AASLD

- Ces données confirment l'efficacité potentielle du PXL065 et du PXL770 dans le traitement de la NASH
- L'analyse des résultats de l'étude de phase Ib pour le PXL065 (stéréoisomère R de la pioglitazone stabilisé par substitution au deutérium) montre que la dose de 15 mg administrée une fois par jour devrait être équivalente à 45 mg d'Actos^{®1}, avec peu voire aucun effet secondaire lié au récepteur PPAR γ , tel que la prise de poids
- Dans un modèle de NASH chez le rongeur, le PXL770, un activateur direct de la protéine kinase activée par l'adénosine monophosphate (AMPK), premier de sa classe, a montré des bénéfices additionnels lorsqu'il était administré en association avec d'autres candidats médicaments pour la NASH, comparé à ces composés administrés seuls
- Le PXL770 a produit des effets anti-inflammatoires sur le foie et le tissu adipeux chez la souris, ainsi que sur des cellules immunitaires humaines
- Des biomarqueurs spécifiques liés à des améliorations de la fonction mitochondriale ont été mis en évidence dans le foie de souris traitées par le PXL770
- Poxel organisera un événement centré sur les résultats du PXL770, qui se tiendra le 14 décembre 2020, en présence du Professeur Kenneth Cusi, MD, expert de la NASH
- Une analyse détaillée des résultats de l'étude de phase IIa du PXL770 pour la sous-population des diabétiques de type 2, ainsi que le plan de la phase IIb sont attendus dans les prochaines semaines

¹ Actos[®] est le nom commercial de la pioglitazone et une marque déposée par Takeda Chemical Industries, Ltd.



LYON, France, le 16 novembre 2020 – 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 la présentation de données cliniques pour le PXL065 issues de son étude de phase Ib, mettant en évidence un profil pharmacocinétique proportionnel à la dose, avec un rapport sensiblement modifié entre les stéréoisomères R et S corroborant les résultats précliniques et de phase Ia. Par ailleurs, plusieurs études précliniques étayant l'efficacité du PXL770 dans la NASH et dans d'autres maladies métaboliques ont été présentées. Ces données étaient mises en évidence dans quatre e-posters à l'occasion du congrès The Liver Meeting® Digital Experience 2020, qui s'est tenu virtuellement du 13 au 16 novembre 2020, en association avec l'AASLD (*American Association for the Study of Liver Diseases*). Les e-posters sont disponibles sur le site web de Poxel en utilisant le lien suivant : <https://www.poxelpharma.com/enus/product-pipeline/posters>.

« Nous sommes très heureux de présenter nos données qui mettent en évidence le potentiel du PXL065 et du PXL770, nos candidats cliniques pour le traitement de la NASH, administrés par voie orale et premiers de leur classe, et qui complètent les résultats observés à ce jour dans les deux programmes », déclare Thomas Kuhn, Directeur Général de Poxel. « Des analyses complémentaires de notre étude de phase Ib mettent en évidence l'équivalence entre la dose de 15 mg de PXL065 et celle de 45 mg d'Actos®. Ce résultat est particulièrement significatif car il suggère que notre candidat médicament pourrait potentiellement avoir un profil thérapeutique supérieur à celui d'Actos®, avec une efficacité équivalente ou supérieure, tout en réduisant, voire en éliminant les effets secondaires indésirables liés au récepteur PPAR γ , y compris la prise de poids ».

« Par ailleurs, les données précliniques des trois e-posters sur le PXL770 révèlent la possibilité d'effets directs sur des composantes clés de la NASH, ainsi que son potentiel en monothérapie et en association avec d'autres composés », poursuit Thomas Kuhn. « Associées aux résultats positifs de phase IIa, ces données justifient la poursuite du développement du PXL770 et nous nous réjouissons de publier prochainement de nouvelles données, comprenant une analyse supplémentaire de l'étude de phase IIa, ainsi que le plan de l'étude de phase IIb qui sera menée chez des patients atteints de NASH confirmée par biopsie ».

Le PXL065, le stéréoisomère R de la pioglitazone stabilisé par substitution au deutérium breveté, est en cours d'évaluation dans l'étude de phase II DESTINY 1, menée chez des patients atteints de NASH confirmée par biopsie afin d'identifier la ou les doses optimales à utiliser dans l'étude d'enregistrement de phase III. Le PXL770, activateur direct de l'AMPK, premier de sa classe, sera prochainement évalué dans une étude de phase IIb pour le traitement de la NASH sans cirrhose confirmée par biopsie. L'étude de phase IIa de preuve de concept de la Société, STAMP-NAFLD, menée chez des patients atteints de stéatose hépatique non alcoolique (NAFLD), a récemment atteint son critère d'évaluation principal et ses objectifs, démontrant la sécurité et la bonne tolérance du PXL770, avec une amélioration statistiquement



significative de la baisse relative de la teneur en graisse du foie mesurée en densité de proton estimée par imagerie par résonance magnétique (IRM-PDFF) à 12 semaines. Par ailleurs, des résultats sur plusieurs paramètres cliniques et plusieurs études précliniques ont démontré le potentiel plus large du PXL770 dans d'autres maladies métaboliques. Poxel évalue également d'autres molécules à un stade plus précoce de développement issus de sa plateforme AMPK et sa plateforme de molécules de thiazolidinediones deutérées (TZD) ciblant d'autres maladies métaboliques chroniques et rares.

Résumé des résultats de l'étude de phase Ib sur le PXL065

Titre : L'étude de phase Ib sur le PXL065 (stéréoisomère R de la pioglitazone stabilisé par substitution au deutérium), un candidat innovant pour le traitement de la NASH, a montré que la dose de 15 mg devrait être équivalente à 45 mg d'Actos®

L'étude de phase Ib randomisée, en double aveugle et avec contrôle placebo menée chez des sujets sains a comparé les doses de 7,5, 15, ou 30 mg de PXL065 à 45 mg d'Actos® pendant sept jours, avec une évaluation de l'effet des aliments à 15 mg. Les objectifs de l'étude comprenaient l'évaluation du profil pharmacocinétique et pharmacodynamique (PK/PD) du PXL065, en comparant spécifiquement les expositions relatives aux stéréoisomères R et S. L'étude a aussi évalué la variabilité intra-individuelle et l'exposition aux principaux métabolites de la pioglitazone, M-III et M-IV.

L'étude de phase Ib a atteint ses critères d'évaluation, et a démontré un bon profil de sécurité et de tolérance. Un profil proportionnel à la dose a été établi à toutes les doses testées. La dose de 15 mg de PXL065 était associée à une exposition plasmatique au stéréoisomère R de la pioglitazone similaire à celle obtenue avec 45 mg d'Actos® ; en revanche, l'exposition au stéréoisomère S de la pioglitazone (déjà identifié comme étant le seul stéréoisomère doté d'une activité agoniste PPAR γ) était 5 fois plus faible après la prise de PXL065 comparée à celle d'Actos®. Regroupées, ces données indiquent que la substitution par deutérium au centre chiral du PXL065 assure une stabilisation constante, qui ralentit l'interconversion des stéréoisomères. Par ailleurs, l'analyse des métabolites montre que le métabolisme du PXL065 reste identique comparé à celui de la pioglitazone. D'après les données précliniques et ces résultats de phase I sur la PK chez l'homme, une dose d'environ 15 mg de PXL065 devrait conduire à une exposition chronique au stéréoisomère R désiré de la pioglitazone et à une efficacité sur la NASH similaires à celles obtenues avec 45 mg d'Actos®, tout en réduisant, voire en éliminant les effets secondaires liés au récepteur PPAR γ , tels que la prise de poids.

« Nos résultats précliniques ont montré que l'efficacité d'Actos® dans la NASH passe par le stéréoisomère R de la pioglitazone, en grande partie par des voies non génomiques, dont l'inhibition du transporteur mitochondrial du pyruvate, tandis que le stéréoisomère S de la pioglitazone est un puissant agoniste du récepteur PPAR γ ,



considéré comme étant la cause de la prise de poids et de la rétention hydrique. Notre objectif en développant le PXL065, le stéréoisomère R de la pioglitazone stabilisé par substitution au deutérium, est de reproduire l'efficacité d'Actos[®], tout en limitant ou en éliminant les effets secondaires indésirables associés au récepteur PPAR γ », explique le Dr. Pascale Fouqueray, PhD, Vice-Président Exécutif, Développement Clinique et Affaires Réglementaires de Poxel. « Une analyse complémentaire a montré que la série complète des données de notre étude de phase Ib sur le PXL065 corrobore notre analyse principale, montrant que le PXL065 était bien toléré et qu'il possédait une biodisponibilité supérieure à Actos[®]. Par ailleurs, d'après les données PK de cette étude et les données précliniques, la dose de 15 mg de PXL065 devrait avoir une efficacité équivalente à celle de 45 mg d'Actos[®], avec peu, voire aucun effet secondaire lié à l'activation du récepteur PPAR γ . Démontrer cette équivalence de doses est une étape importante qui devrait nous permettre d'optimiser le développement du PXL065. Nous sommes impatients de confronter ces projections avec les données de notre étude de phase II DESTINY 1 menée chez des patients atteints de NASH confirmée par biopsie, qui vise à déterminer la ou les doses optimales à utiliser dans l'étude d'enregistrement de phase III ».

Résumé des résultats précliniques sur le PXL770

Poxel a présenté trois e-posters précliniques sur le PXL770 lors de la conférence The Liver Meeting. Les données présentées sont résumées ci-dessous :

Titre : Le PXL770, un activateur direct de la protéine kinase activée par l'adénosine monophosphate (AMPK), premier de sa classe, montre une meilleure efficacité en association avec d'autres approches thérapeutiques clés ciblant la NASH

Le PXL770 a été évalué en association avec d'autres candidats médicaments pour le traitement de la NASH, dont un agoniste des récepteurs du GLP-1 (GLP-1 R), le sémaglutide (SMG), un agoniste du récepteur farsénoïde X (FXR), l'acide obéticholique (OCA), et un agoniste du récepteur de l'hormone thyroïdienne β (THR- β), le resmetirom (MGL), dans un modèle murin de NASH induit par une alimentation riche en graisses (DIO-NASH) et confirmé par biopsie. Les données de ces études ont démontré que l'association du PXL770 avec soit OCA, SMG ou MGL entraînait une amélioration plus importante de certains paramètres de la NASH que lorsque ces composés étaient administrés en monothérapie, soulignant ainsi l'avantage potentiel d'associer le PXL770 avec des agonistes de FXR, GLP1-R et THR- β pour traiter la NASH.

« La NASH est une maladie complexe qui nécessite des traitements ciblant plusieurs aspects essentiels de sa physiopathologie. Ces résultats précliniques corroborent l'efficacité observée dans notre étude de phase IIa et renforcent notre thèse selon laquelle le PXL770 est capable de s'attaquer à plusieurs des principaux processus pathologiques en cause dans cette maladie, tels que l'inflammation et la stéatose hépatique. Par ailleurs, ces données soulignent le potentiel du PXL770 à la fois en monothérapie et en association avec d'autres composés, mettant en évidence des



bénéfices additifs associés à une meilleure efficacité, comparé à l'administration des composés en monothérapie », explique le Dr. David E. Moller, Vice-Président Exécutif et Directeur Scientifique de Poxel. « Des données relevées dans toutes les études précliniques et cliniques ont montré que l'AMPK joue un rôle clé dans le métabolisme énergétique des cellules et qu'il semble aussi agir directement sur la réduction de l'inflammation et sur l'amélioration de la fonction mitochondriale. Il est important de noter que, non seulement ces propriétés soulignent le potentiel prometteur du PXL770 dans la NASH, mais elles traduisent aussi le potentiel thérapeutique de ce nouveau mécanisme d'action dans d'autres maladies métaboliques chroniques et rares ».

Titre : Le PXL770, un activateur direct de la protéine kinase activée par l'adénosine monophosphate (AMPK), premier de sa classe, et potentielle solution thérapeutique dans le traitement de la NASH, produit des effets anti-inflammatoires sur le foie et le tissu adipeux chez la souris, et sur des cellules immunitaires humaines

Les effets du PXL770 sur l'inflammation ont été évalués à la fois *in vivo* et *in vitro*, sur le foie de souris DIO-NASH, sur le tissu adipeux de souris ob/ob, et sur des cellules immunitaires humaines. Les résultats indiquent que le PXL770 avait des effets anti-inflammatoires dans les trois cas, y compris des effets directs *in vitro*. Chez la souris DIO-NASH, le PXL770 a amélioré le score d'activité de la NAFLD (score NAS) en réduisant la stéatose hépatique, le ballonnement des hépatocytes et l'inflammation hépatique, caractéristiques typiques de la NASH. Sur des explants de tissu adipeux, le PXL770 a empêché l'activation du facteur de transcription NF- κ B dans le noyau cellulaire, tout en réduisant en même temps la sécrétion de plusieurs cytokines inflammatoires. Dans des cellules dendritiques humaines provenant de deux donneurs, le PXL770 a réduit la libération d'IL-6, d'IL-12 et de TNF α et a favorisé une augmentation des lymphocytes T régulateurs. Les effets démontrés de l'activation de l'AMPK par le PXL770 sur l'inflammation dépassent la seule modulation métabolique et sont prometteurs pour le traitement de la NASH, ainsi que pour d'autres maladies inflammatoires et métaboliques.

Titre : Le PXL770, un activateur direct de la protéine kinase activée par l'adénosine monophosphate (AMPK), premier de sa classe, améliore la fonction mitochondriale hépatique dans un modèle de NASH chez le rongeur

Les mitochondries dans les cellules hépatiques jouent un rôle crucial dans le développement et la pathogénie de la stéatose et de la NASH. Les études ont montré que l'AMPK améliore la santé des mitochondries en agissant sur divers aspects de leur homéostasie. Les effets potentiels du PXL770 sur les mitochondries ont été évalués dans un modèle de souris DIO-NASH confirmé par biopsie. Les données ont démontré que le PXL770 a un effet positif sur la santé des mitochondries, notamment mesuré par des améliorations de marqueurs de la biogenèse mitochondriale, de leur structure en réseau, du stress oxydant, et de l'apoptose d'origine mitochondriale. Ces résultats pourraient supporter les améliorations du score NAS pour tous les paramètres de la NASH, et en particulier la stéatose hépatique et la mort cellulaire.



Poxel présentera les résultats précliniques du PXL770 et l'analyse des résultats de son étude de Phase IIa lors d'un évènement qu'elle organise le 14 décembre 2020, en présence d'un expert de la NASH, le Professeur Kenneth Cusi, MD, Chef de la division Endocrinologie, Diabète et Métabolisme au sein du Département de Médecine de l'Université de Floride. Plus d'informations concernant cet évènement seront disponibles sur la page Evènement du site internet de la Société, accessible au lien suivant : <https://www.poxelpharma.com/fr/actualites-medias/evènements>.

À propos de la NASH

La stéatohépatite non alcoolique (NASH) est une maladie métabolique dont l'origine est mal connue et qui devient rapidement 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, et entraîner une 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 de type 2. Il n'existe actuellement aucun traitement curatif ou spécifique.

À propos du PXL770

Le PXL770 est un activateur direct de la protéine kinase activée par l'adénosine monophosphate (AMPK), premier de sa classe. L'AMPK a un rôle de régulateur métabolique ayant une fonction clé sur le métabolisme des lipides, l'homéostasie du glucose et l'inflammation. Du fait de 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 stéatohépatite non alcoolique (NASH).

À propos du PXL065

Le PXL065 est le stéréoisomère R de la pioglitazone stabilisé par substitution au deutérium breveté. Bien que la pioglitazone ne soit pas autorisée par la FDA pour le traitement de la NASH, elle est le médicament le plus largement étudié pour le traitement de cette maladie, et dont l'efficacité pour « résoudre la NASH sans aggraver la fibrose » a été démontrée dans une étude de phase IV². La pioglitazone est le seul médicament recommandé pour les patients atteints de NASH confirmée par biopsie dans les Directives des Pratiques publiées par l'AASLD (American Association for the Study of Liver Diseases) et l'EASL (European Association for the Study of the Liver)³. Cependant, l'utilisation hors indication de la pioglitazone pour la NASH est limitée par ses effets secondaires liés au récepteur PPAR γ , tels que le gain de poids, les fractures osseuses et la rétention hydrique.

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.



La pioglitazone est un mélange à parts égales de deux molécules miroirs (stéréoisomères R et S) qui s'interconvertissent *in vivo*. Grâce au deutérium, nous avons pu stabiliser chacun des stéréoisomères et caractériser leurs différentes propriétés pharmacologiques. Les études *in vitro* ont montré que le PXL065 cible et inhibe le transporteur mitochondrial du pyruvate (MPC). Des études précliniques sur des modèles animaux ont mis en évidence que le PXL065 montre un effet anti-inflammatoire et une activité sur la NASH liés à la pioglitazone avec peu ou pas de gain de poids ou de rétention hydrique, ces effets secondaires étant associés au stéréoisomère S. Sur la base des résultats précliniques et de phase I obtenus à ce jour, Poxel estime que le PXL065 pourrait avoir un profil thérapeutique supérieur à celui de la pioglitazone dans la NASH.

A propos de POXEL

Poxel est une **société biopharmaceutique dynamique** qui s'appuie sur son expertise afin de développer des **traitements innovants contre les maladies métaboliques**, dont le **diabète de type 2** et la **stéatohépatite non-alcoolique (NASH)**. La Société dispose actuellement d'un portefeuille de 3 produits à un stade de développement clinique intermédiaire à avancé ainsi que des opportunités à un stade plus précoce. L'**Imeglimine**, produit phare de Poxel et premier d'une nouvelle classe de médicaments, cible le dysfonctionnement mitochondrial. Sumitomo Dainippon Pharma est le partenaire stratégique de Poxel pour l'Imeglimine au Japon, en Chine, en Corée du Sud, à Taïwan et dans neuf autres pays d'Asie du Sud-Est. Une demande d'enregistrement d'un nouveau médicament au Japon (J-NDA) a été déposée auprès de l'Agence Japonaise des dispositifs pharmaceutiques et médicaux (PMDA) afin d'obtenir l'autorisation de fabrication et de commercialisation de l'Imeglimine dans le traitement du diabète de type 2. La Société a également établi un partenariat avec Roivant Sciences qui 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. La phase II de preuve de concept pour le traitement de la NASH du **PXL770**, un activateur direct, premier de sa classe, de la protéine kinase activée par l'adénosine monophosphate (AMPK) a été réalisée avec succès et a atteint son critère principal d'efficacité. 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 entré en phase II simplifiée pour le traitement de la NASH. Poxel dispose également d'autres programmes à un stade plus précoce de développement provenant de sa plateforme AMPK et de sa plateforme de molécules de thiazolidinediones deutérées (TZD) pour le traitement de maladies métaboliques chroniques et rares. La Société entend poursuivre son développement par une politique proactive de partenariats stratégiques et le développement de son portefeuille de candidats médicaments. Poxel est cotée sur Euronext Paris, son siège social est situé à Lyon, en France, et la Société dispose de filiales à Boston aux États-Unis, et Tokyo au Japon. Pour plus d'informations : www.poxelpharma.com.



Dans le contexte de l'épidémie de COVID-19 qualifiée de pandémie par l'Organisation mondiale de la santé (OMS) le 12 mars 2020, la Société évalue régulièrement l'impact de la pandémie sur ses activités.

Sur la base de cette évaluation, et des informations publiques disponibles à la date de ce communiqué de presse, la Société n'a pas identifié d'impact significatif négatif de la pandémie de COVID-19 sur ses activités qui demeure non résolu. Toutefois, la Société prévoit que la pandémie de COVID-19 pourrait avoir d'autres impacts négatifs notables sur ses activités. À l'échelle mondiale, le COVID-19 pourrait notamment affecter l'organisation interne et l'efficacité de la Société, en particulier dans les pays où elle est implantée et où les autorités mettent en place des mesures de confinement. De plus, la pandémie de COVID-19 est susceptible d'affecter les conditions de marché et la capacité de la Société à rechercher des financements supplémentaires et/ou à conclure de nouveaux partenariats. De façon plus spécifique, la Société pourrait pâtir de retards dans son approvisionnement en principes ou en produits pharmaceutiques, dans l'initiation ou le calendrier de résultats d'essais précliniques ou cliniques, ainsi que dans les réponses attendues des autorités réglementaires, susceptibles d'affecter ses programmes de développement et de partenariats. La Société continue de suivre la situation de façon proactive.

Toutes les déclarations autres que les énoncés de faits historiques inclus dans le présent communiqué de presse au sujet d'événements futurs sont sujettes à (i) des changements sans préavis et (ii) des facteurs indépendants de la volonté de la Société. Ces déclarations peuvent comprendre, sans s'y limiter, tout énoncé précédé, suivi ou incluant des mots tels que « cibler », « croire », « s'attendre à », « viser », « avoir l'intention de », « pouvoir », « prévoir », « estimer », « planifier », « projeter », « vouloir », « pouvoir avoir », « susceptible de », « probable », « devoir », et d'autres mots et termes ayant un sens similaire ou la forme négative qui en découle. Les déclarations prospectives sont assujetties à des risques et à des incertitudes inhérentes indépendants de la volonté de la Société qui pourraient conduire à ce que les résultats ou les performances réels de la Société diffèrent considérablement des résultats ou des performances attendus exprimés ou sous-entendus dans ces déclarations prospectives.

Contacts

Poxel SA

Jonae R. Barnes

Senior Vice-Président, Relations investisseurs, Communication Corporate et Relations publiques

jonae.barnes@poxelpharma.com

+1 617 818 2985

Aurélie Bozza

Directrice communication et relations investisseurs

aurelie.bozza@poxelpharma.com

+33 6 99 81 08 36





Relations investisseurs / Médias - France

NewCap

Emmanuel Huynh / Arthur Rouillé

poxel@newcap.eu

+33 (0)1 44 71 20 42 / +33 1 44 71 94 94

Relations investisseurs / Médias – Europe / Etats-Unis

Trophic Communications

Stephanie May / Joanne Tudorica

may@trophic.eu / tudorica@trophic.eu

+49 171 351 2733 / +49 175 804 1816