



Communiqué de presse

Poxel a finalisé le recrutement des patients atteints de NASH non cirrhotique confirmée par biopsie dans l'étude de Phase II du PXL065 (DESTINY-1)

- **Le PXL065 est une nouvelle entité chimique dérivée de la pioglitazone, qui a démontré, dans les études pré-cliniques, une efficacité dans le traitement de la NASH sans déclencher d'effets secondaires liés à l'activation des récepteurs peroxyosomes (PPAR γ)**
- **Les premiers résultats de l'étude de Phase II sur 123 patients atteints de NASH non cirrhotique confirmée par biopsie sont attendus au troisième trimestre 2022 ; l'étude a pour but d'identifier la ou les doses pour un essai d'enregistrement de Phase III**
- **Un développement simplifié comprenant un seul essai de Phase II compte tenu des connaissances existantes sur la pioglitazone, y compris dans le traitement de la NASH, et l'utilisation de la voie réglementaire 505(b)(2), qui offre la possibilité d'un programme de développement efficace et moins risqué**

LYON, France, 21 septembre 2021 - [POXEL SA](#) (Euronext – POXEL - FR0012432516), société biopharmaceutique spécialisée dans le développement de traitements innovants contre les maladies métaboliques, dont le diabète de type 2 et la stéatohépatite non alcoolique (NASH) et les maladies rares, a annoncé aujourd'hui la finalisation du recrutement de DESTINY-1 (étude d'efficacité et de sécurité de la pioglitazone R (PXL065) stabilisée par substitution au deutérium dans le traitement de la NASH), un essai de Phase II évaluant différentes doses du PXL065 pour le traitement de la NASH. Le PXL065 est un nouveau stéréoisomère R de la pioglitazone stabilisé par substitution au deutérium, molécule innovante brevetée. L'étude DESTINY-1 de Phase II de détermination de dose, randomisée, en double aveugle, avec contrôle placebo et en groupes parallèles, d'une durée de 36 semaines, évaluera, dans plusieurs sites cliniques aux États-Unis, l'efficacité et la sécurité du PXL065 chez 123 patients atteints de NASH non cirrhotique confirmée par biopsie. Le critère d'évaluation principal sera l'évolution relative du pourcentage de masse grasse dans le foie, évaluée par résonance magnétique (FGDP-IRM) permettant de mesurer la



fraction de graisse en densité de proton. L'étude évaluera également les effets du PXL065 sur l'histologie hépatique, ainsi que sur d'autres biomarqueurs métaboliques et non métaboliques. Les résultats de l'étude de Phase II sont attendus au troisième trimestre 2022.

« La pioglitazone - et d'autres médicaments à base de thiazolidinedione - ciblent à la fois des mécanismes génomiques (PPAR γ) et non génomiques. Il a été démontré que le PXL065, stéréoisomère R de la pioglitazone stabilisé par substitution au deutérium, reproduit de manière sélective les effets non génomiques de la pioglitazone, et peut ainsi améliorer certains paramètres clés de la NASH, tels que la stéatose, l'inflammation et la fibrose. Ce profil préclinique pourrait donc avoir la même efficacité sur la NASH que la pioglitazone, mais avec moins d'effets secondaires indésirables liés aux récepteurs PPAR γ , tels que la prise de poids et la rétention hydrique », a déclaré David E. Moller, Docteur en Médecine, Vice-Président Exécutif et Directeur Scientifique de Poxel.

« Notre programme de développement de Phase I a confirmé que le PXL065 était bien toléré, sans aucun événement indésirable signalé et que le stéréoisomère R (faiblement PPAR γ) souhaité était bien présent de façon majoritaire et stable quelle que soit la dose. En utilisant la voie réglementaire 505(b)(2) et avec la contribution de plusieurs experts reconnus dans la NASH, l'étude DESTINY-1 a été conçue avec une approche simplifiée pour confirmer que l'efficacité du PXL065 dans la NASH est similaire à celle de la pioglitazone. Les résultats de cet essai devraient nous permettre de définir la dose (ou potentiellement les deux doses) pour l'étude pivot confirmatoire », a déclaré Pascale Fouqueray, Docteur en Médecine, PhD, Vice-Présidente Exécutive, Développement Clinique et Affaires Règlementaires.

« La pioglitazone a de solides antécédents d'efficacité dans la NASH, avec plus de 5 essais démontrant des avantages substantiels sur l'histologie hépatique, qui correspondent ou dépassent la plupart des résultats d'efficacité contemporains obtenus avec d'autres molécules orales. Ainsi, vérifier cette hypothèse à travers l'étude DESTINY-1 est un objectif logique. En tant qu'investigateur principal de cet important essai, je suis très heureux de voir que tout se déroule conformément à l'objectif d'obtenir les résultats l'année prochaine » a ajouté Stephen Harrison, MD, Président du Summit Clinical Research.

Plan de l'étude DESTINY-1 du PXL065

L'étude de Phase II de 36 semaines, chez 123 patients atteints de NASH non cirrhotique, confirmée par biopsie, évaluera trois doses du PXL065 (7,5, 15 et 22,5 mg) versus placebo. Le critère d'évaluation principal de l'étude sera l'évolution de la masse grasse dans le foie, évaluée par résonance magnétique (FGDP-IRM), à 36 semaines. L'étude s'intéressera également aux effets du PXL065 sur l'histologie hépatique, ainsi que sur d'autres biomarqueurs métaboliques et non métaboliques. L'objectif principal de la Phase II sera d'identifier la ou les doses optimales à évaluer dans un essai d'enregistrement de Phase III.



A 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 graisse dans le foie, provoquant une inflammation et une fibrose. Cette maladie peut rester silencieuse pendant longtemps, mais elle peut évoluer vers des lésions sévères et une fibrose, pouvant à terme aboutir à une insuffisance hépatique et/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. Le diabète de type 2 est également une comorbidité fréquente (on estime qu'il est présent chez jusqu'à 50% des patients NASH). Il n'existe à l'heure actuelle aucun traitement disponible contre la NASH.

À propos du PXL065

Le PXL065 est un nouveau 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 la NASH, et dont l'efficacité pour « résoudre la NASH sans aggraver la fibrose » a été démontrée dans une étude de Phase IV¹. 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*)². 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.

La pioglitazone est un mélange à parts égales de deux molécules miroirs (stéréoisomères R et S) se convertissant l'une en l'autre *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 sur des modèles animaux précliniques ont mis en évidence un effet anti-inflammatoire et une activité sur la NASH associée à la pioglitazone avec peu ou pas de gain de poids ou de rétention hydrique, ces effets secondaires étant associés au stéréoisomère S³. 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.

¹ Cusi, et al., Ann Intern Med. 2016, 165(5), 305-315).

² J Hepatol. 2016, 64(6),1388-402 ; Hepatology 2018, 67, 328-357.

³ Jacques et al. Deuterium-Stabilized (R)-Pioglitazone (PXL065) is responsible for pioglitazone efficacy in NASH yet exhibits little to no PPAR γ activity Hepatol Comm 2021; 5:1412-25.



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)** et certains troubles rares. La Société dispose actuellement de programmes cliniques et opportunités à un stade précoce de développement provenant de son activateur de la protéine kinase activée par l'adénosine monophosphate (AMPK) et de ses plateformes de molécules de thiazolidinediones deutérées (TDZ) pour le traitement de maladies métaboliques chroniques et rares. Pour le traitement de la NASH, le **PXL065** (R-pioglitazone stabilisée par substitution au deuterium) est en cours d'évaluation dans un essai de Phase II (DESTINY-1). **PXL770**, un activateur direct, premier de sa classe, de la protéine kinase activée par l'adénosine monophosphate (AMPK), a terminé avec succès une étude de Phase IIa de preuve de concept pour le traitement de la NASH en atteignant ses objectifs.

Dans le domaine de l'adrénoleucodystrophie (ALD), maladie métabolique héréditaire rare, la société a l'intention d'initier des études de preuve de concept de Phase IIa avec les PXL065 et PXL770 chez des patients atteints d'adrénomyélongueuropathie (AMN). **TWYMEEG®** (Imeglimine), produit phare de Poxel et premier de sa classe de médicaments, qui cible le dysfonctionnement mitochondrial, a été approuvé au Japon le 23 juin 2021, et est commercialisé pour le traitement du diabète de type 2. Poxel s'attend à recevoir de Sumitomo Dainippon Pharma des paiements basés sur les ventes et des redevances. 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. 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.

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 », « prévisions » 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

Elizabeth Woo

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

Elizabeth.woo@poxelpharma.com

Aurélie Bozza

Directrice communication et relations investisseur

aurelie.bozza@poxelpharma.com

+33 6 99 81 08 36

Catherine David

Communication et relations investisseurs

catherine.david@poxelpharma.com

+33 7 64 57 61 78

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 / Valeria Fisher

poxel@trophic.eu

+49 171 351 2733 / +49 175 804 1816