



Communiqué de presse

## **Poxel annonce des résultats histologiques positifs dans la NASH lors de l'étude de phase II (DESTINY-1) du PXL065, nouveau stéréoisomère R de la pioglitazone stabilisé par substitution au deutérium**

- L'étude de phase II du PXL065 pour le traitement de la NASH a atteint son critère principal d'efficacité relatif à la réduction du taux de masse grasse dans le foie après 36 semaines de traitement pour toutes les doses.
- Les résultats histologiques, issus de biopsies hépatiques appariées, montrent une amélioration importante de la fibrose, sans aggravation de la NASH, cohérente avec une diminution dose-dépendante des biomarqueurs de fibrogénèse et des scores de risques de fibrose ; des améliorations sont observées sur les autres critères histologiques associés à la NASH.
- Des bénéfices supplémentaires concernant le contrôle de la glycémie (HbA1c) et différents indices de sensibilité à l'insuline ont été mis en évidence.
- Ces résultats valident le concept du PXL065 : efficacité démontrée sur les critères hépatiques et métaboliques associée à un faible potentiel d'effets secondaires lié à l'activation des récepteurs PPAR $\gamma$  (prise de poids et œdème).
- Un webinaire dédié aux investisseurs est prévu aujourd'hui afin de présenter en détail les résultats

L'équipe de direction de Poxel tiendra un webinaire le mercredi 21 septembre à :

- **13h00 heure de Paris** (7h00 heure de New York) en **français** et
- **8h45 heure de New York** (14h45 heure de Paris) en **anglais**.

Une présentation sera disponible après l'évènement sur le site internet de Poxel dans la rubrique [Investisseurs](#).

Pour s'inscrire au webinaire en **français** :

[https://us02web.zoom.us/webinar/register/WN\\_z5PgZ18KRBqubDQ2QCjm7A](https://us02web.zoom.us/webinar/register/WN_z5PgZ18KRBqubDQ2QCjm7A)

Pour s'inscrire au webinaire en **anglais** :

[https://us02web.zoom.us/webinar/register/WN\\_WC9\\_M\\_yvR\\_aKmJVcHJPXrg](https://us02web.zoom.us/webinar/register/WN_WC9_M_yvR_aKmJVcHJPXrg)

**LYON, France, le 21 septembre 2022** – POXEL SA (Euronext : POXEL - FR0012432516), société biopharmaceutique au stade clinique développant des traitements innovants pour les maladies chroniques graves à physiopathologie métabolique, dont la stéatohépatite non alcoolique (NASH) et les troubles métaboliques rares, annonce aujourd'hui des résultats histologiques positifs de l'étude DESTINY-1 (étude d'efficacité et de sécurité de l'énantiomère R de la pioglitazone (PXL065) stabilisé par substitution au deutérium) dans la NASH. Cette étude de phase II a évalué différentes doses de PXL065 pour le traitement de la NASH. Le





PXL065 est une molécule innovante et brevetée, qui présente une activation réduite des récepteurs PPAR $\gamma$  tout en conservant les actions non génomiques des thiazolidinediones (TZDs).

*« Le rationnel de l'étude DESTINY-1 était basée sur les effets positifs de la pioglitazone chez des patients atteints de NASH confirmée par biopsie hépatique observés dans 6 essais cliniques indépendants. Le PXL065 se différencie de la pioglitazone en raison de sa pharmacologie distincte et de son faible potentiel d'effets secondaires liés à l'activation des récepteurs PPAR $\gamma$  », a déclaré Stephen Harrison, MD, Président du Summit Clinical Research et investigateur principal de cette étude. « Les résultats observés concernant le critère principal de réduction du taux de masse grasse dans le foie ainsi que les résultats positifs d'analyses secondaires sur les principales caractéristiques histologiques de la NASH et de la fibrose sont prometteurs. Associés aux bénéfices observés sur le contrôle glycémique et à un profil de sécurité et de tolérance très favorable, ces résultats démontrent l'opportunité de poursuivre le développement du PXL065 dans la NASH avec des études plus larges ».*

*« Ces résultats histologiques viennent enrichir les premières données collectées en faveur d'une amélioration cliniquement significative de la teneur en masse grasse du foie et de biomarqueurs circulants liés à la NASH ainsi qu'au statut métabolique. Ces résultats répondent à un important besoin médical non satisfait pour le traitement de la fibrose, qui est, selon nous, un paramètre essentiel du traitement de la NASH, en particulier pour des produits par voie orale », a déclaré Thomas Kuhn, Directeur Général de Poxel. « Compte tenu de l'efficacité prouvée de la pioglitazone dans la NASH, le PXL065 pourrait devenir un traitement clé de cette pathologie, seul ou en association avec d'autres méthodes de traitement. Nous allons initier des discussions pour la poursuite d'un programme pivotal éventuel dans la NASH, sur la base de la voie réglementaire 505(b)(2) proposée par la FDA et des nombreuses données de sécurité existantes pour la pioglitazone en tant que médicament approuvé pour le traitement du diabète de type 2. Cela pourrait permettre un développement accéléré et moins risqué, avec une forte probabilité de succès ».*

## **Résumé des résultats de l'étude de phase II (DESTINY-1) pour le PXL065 dans la NASH**

DESTINY-1 est une étude de phase II randomisée, d'une durée de 36 semaines, réalisée en double aveugle, en groupes parallèles avec contrôle placebo dans plusieurs sites cliniques aux États-Unis, et visant à évaluer l'efficacité et la sécurité de différentes doses du PXL065 chez des patients atteints de NASH non cirrhotique confirmée par biopsie. Le critère principal d'évaluation de l'étude était la mesure de l'évolution du taux de masse grasse dans le foie, par résonance magnétique permettant d'évaluer la fraction de graisse en densité de proton (FGDP-IRM). Les effets du PXL065 sur l'histologie hépatique, ainsi que sur d'autres biomarqueurs métaboliques et non métaboliques, ont également été étudiés.

117 sujets ont été randomisés dans un des 4 groupes de traitement journalier (7,5 mg, 15 mg, 22,5 mg, placebo). L'évaluation des modifications histologiques était basée sur des biopsies hépatiques appariées obtenues chez des patients atteints de NASH avant et après une période de traitement de 36 semaines par le PXL065 ou par un placebo. Cette étude n'a pas été dimensionnée pour permettre de détecter des changements statistiquement significatifs des



critères d'évaluation histologiques.

Les nouveaux résultats concernant l'histologie hépatique et d'autres paramètres montrent les éléments suivants :

#### Critères histologiques

- Une amélioration de la fibrose d'au moins 1 stade sans aggravation de la NASH, un des critères d'approbation de la FDA, a été observée chez 31 à 50% des patients ayant reçu le PXL065 contre 17% des patients ayant reçu le placebo. Sur l'ensemble des traitements effectués avec le PXL065 (données cumulées), 39% des patients ont obtenu une amélioration de la fibrose  $\geq$  1 stade sans aggravation de la NASH contre 17% avec le placebo.
- Une aggravation de la fibrose de plus d'1 stade a été observée chez 9 à 12% des patients ayant reçu le PXL065 contre 26% des patients exposés au placebo.
- Une amélioration d'au moins 2 points du score NAS (NAFLD Activity Score) sans aggravation de la fibrose a été observée chez 50% des patients traités par le PXL065 aux doses de 15 et 22,5 mg contre 30% des patients traités par le placebo.
- En combinant les données de tous les groupes de traitement avec le PXL065, 26% des patients ont atteint le double critère : résolution de la NASH et amélioration de 1 stade de la fibrose contre 13 % des patients avec le placebo.

#### Évolution de la masse grasse dans le foie et de marqueurs clés de la fibrose et des lésions hépatiques

- Le critère principal d'évaluation de l'efficacité a été atteint : une diminution relative statistiquement significative ( $p=0,024$  à  $p=0,008$ ) du taux moyen de masse grasse dans le foie, par rapport au groupe placebo, de 21% à 25% a été observée à 36 semaines à toutes les doses de PXL065. Par ailleurs, 40% des patients ayant reçu le PXL065 à la dose de 22,5 mg ont obtenu une réduction relative supérieure à 30% du pourcentage de masse grasse dans le foie (données précédemment publiées).
- Une diminution de la valeur moyenne de l'enzyme hépatique ALT, allant jusqu'à 18,4 IU/L par rapport aux valeurs de début d'étude, a été observée. Le nombre de patients pour lesquels une diminution de l'enzyme hépatique ALT de plus de 17 IU/L a été observée est supérieur dans les groupes traités par le PXL065 (38% à 54%) par rapport au groupe placebo (26%) (données précédemment publiées).
- Une diminution dose-dépendante du PIIINP (biomarqueur de la fibrogénèse,  $p=0,02$  à 22,5 mg) et du score de fibrose NAFLD ( $p=0,04$  à 22,5 mg) ainsi que des améliorations dose-dépendantes d'autres marqueurs de fibrogénèse/risque de fibrose (ProC3<sup>1</sup>, ELF, Fib4)

<sup>1</sup> La diminution dose-dépendante de ProC3 annoncée dans le communiqué de presse des premiers résultats publié le 30 août 2022 était en réalité une diminution du PIIINP (biomarqueur de la fibrogénèse).



ont été observées.

### Paramètres métaboliques

- Une diminution dose-dépendante de l'HbA1c (0,41% versus placebo ;  $p=0,003$  à 22,5 mg) a été observée. Au sein de la sous-population de patients atteints de diabète de type 2 la diminution versus placebo atteint -0,56 %. Compte tenu des valeurs initiales d'HbA1c indiquant un bon contrôle glycémique (6,1-6,3 % dans la population globale et 6,6-7,4 % dans la sous-population de patients atteints de diabète de type 2), ces effets apparaissent cliniquement significatifs.
- Une amélioration des concentrations d'insuline et des indices de sensibilité à l'insuline (HOMA-IR, Adipo-IR, QUICKI) a également été observée.
- Une augmentation modérée des concentrations plasmatiques d'adiponectine est observée, jusqu'à +5,26 ug/mL ( $p<0,0001$  par rapport au placebo, à 22,5 mg), compatible avec un degré d'activation limité des récepteurs PPAR $\gamma$  et conforme avec le profil de sécurité observé, avec notamment des effets limités attendus sur la prise de poids ou la survenue d'œdèmes périphériques.

### Sécurité et innocuité

- Il n'y a pas eu d'effet dose-dépendant sur la prise de poids : une augmentation mineure de 0,68 kg a été observée à la dose maximale de 22,5 mg par rapport au placebo (données précédemment publiées).
- Une faible incidence d'œdèmes a été rapportée, sans lien avec le traitement reçu (identique entre le placebo et les dose de PXL065) et sans effet dose-dépendant (données précédemment publiées).
- En ce qui concerne les autres mesures liées à la sécurité du traitement, il a été démontré que le PXL065 est globalement sûr et bien toléré ; le nombre de patients présentant des effets indésirables graves était comparable dans tous les groupes, y compris le groupe placebo. Aucun de ces effets indésirables graves n'a été associé au traitement (données précédemment publiées).

### Pharmacocinétique

- Comme attendu, les dosages pharmacocinétiques ont montré des concentrations du PXL065 proportionnelles à la dose avec une exposition plus élevée du stéréoisomère R de la pioglitazone et plus réduite du stéréoisomère S (responsable de l'activation des récepteurs PPAR $\gamma$ ) comparativement à la pioglitazone (données précédemment publiées).

Les résultats complets de la phase II seront soumis pour présentation lors d'une prochaine réunion scientifique.



## 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 de multiples essais antérieurs ont montré des améliorations au niveau de l'histologie du foie, notamment une réduction de la fibrose<sup>2,3</sup>. 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*)<sup>4</sup>. Cependant, l'utilisation hors indication de la pioglitazone dans le traitement de la NASH est limitée par ses effets secondaires liés à l'activation des récepteurs PPAR $\gamma$ , tels que la prise 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, Poxel a 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) et l'acyl-CoA synthétase 4 (ACSL4). Des études précliniques sur des modèles animaux ont mis en évidence un effet anti-inflammatoire et une activité sur la NASH associée à la pioglitazone avec peu ou pas de prise de poids ou de rétention hydrique, ces effets secondaires étant associés au stéréoisomère S<sup>5</sup>. Les résultats de l'étude de phase II dans la NASH (DESTINY-1) disponibles à ce jour montrent des effets statistiquement significatifs du PXL065 sur le taux de masse grasse dans le foie et sur des biomarqueurs liés à la fibrogénèse et des scores de risques de fibrose, ainsi qu'une amélioration de la fibrose et d'autres paramètres lors de l'analyse histologique. Par rapport aux données publiées sur la pioglitazone, la réduction des effets secondaires, tels que la prise de poids et l'apparition d'œdème est également manifeste. Sur la base des résultats précliniques, de Phase I et des résultats de Phase II, Poxel estime que le PXL065 pourrait avoir un profil thérapeutique supérieur à celui de la pioglitazone dans la NASH et pourrait également présenter des propriétés intéressantes dans d'autres indications, telles que l'adrénoleucodystrophie (ALD).

## À propos de la NASH

La stéatohépatite non alcoolique (NASH) est une maladie métabolique sans origine claire qui devient rapidement une épidémie mondiale. Elle se caractérise par l'accumulation de graisse dans le foie provoquant une inflammation et une fibrose. La maladie peut être silencieuse pendant une longue période, mais une fois qu'elle s'accélère, des dommages graves et une cirrhose du foie peuvent survenir, ce qui peut avoir un impact significatif sur la fonction hépatique ou même entraîner une insuffisance hépatique ou un cancer du foie. Les facteurs de risque typiques de la NASH comprennent l'obésité, des taux élevés de lipides sanguins (tels que

<sup>2</sup> Cusi, et al., *Ann Intern Med.* 2016, 165(5), 305-315).

<sup>3</sup> Musso et al. *Hepatology* 2017; 65: 1058-1061.

<sup>4</sup> *J Hepatol.* 2016, 64(6),1388-402 ; *Hepatology* 2018, 67, 328-357.

<sup>5</sup> Jacques et al. *Hepatology* 2021; 73:1412-25.



le cholestérol et les triglycérides) et le diabète de type 2. Actuellement, aucune thérapie curative ou spécifique n'est disponible.

### À 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 la **stéatohépatite non-alcoolique (NASH)** et certaines maladies rares. Pour le traitement de la NASH, le **PXL065** (R-pioglitazone stabilisée par substitution au deuterium) a atteint son critère principal d'évaluation dans une étude de phase II (DESTINY-1). Dans les maladies rares, le développement du **PXL770**, un activateur direct, premier de sa classe, de la protéine kinase activée par l'adénosine monophosphate (AMPK), est centré sur l'adrénoleucodystrophie (ALD) et la polykystose rénale autosomique dominante (ADPKD). **TWYMEEG®** (Imeglimine), produit premier de sa classe de médicaments, qui cible le dysfonctionnement mitochondrial est désormais commercialisé pour le traitement du diabète de type 2 au Japon par Sumitomo Pharma et Poxel prévoit de recevoir des redevances et des paiements basés sur les ventes. Sumitomo Pharma est le partenaire stratégique de Poxel pour l'Imeglimine au Japon, en Chine, et dans onze autres pays d'Asie. 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](http://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 », 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. La Société n'est pas responsable du contenu de liens externes mentionnés dans ce communiqué de presse.



**Contacts - Relations investisseurs / Médias**

Aurélié Bozza  
Directrice senior Relations Investisseur et Communication  
[aurelie.bozza@poxelpharma.com](mailto:aurelie.bozza@poxelpharma.com)  
+33 6 99 81 08 36

Elisabeth Woo  
Vice-président Senior, Relations Investisseurs et Communication  
[elisabeth.woo@poxelpharma.com](mailto:elisabeth.woo@poxelpharma.com)

NewCap  
Emmanuel Huynh ou Arthur Rouillé  
[poxel@newcap.eu](mailto:poxel@newcap.eu)  
+33 1 44 71 94 94