



Communiqué de presse

Poxel présentera les résultats de phase II (DESTINY-1) du PXL065 pour le traitement de la NASH à la conférence AASLD The Liver Meeting® 2022

- « Late-breaking abstract » sélectionné pour une présentation orale, le 7 novembre
- 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 pour toutes les doses et a montré une amélioration importante de la fibrose, sans aggravation de la NASH

LYON, France, le 12 octobre 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 maladies métaboliques rares, annonce aujourd'hui qu'un « late-breaking abstract », décrivant les résultats de son étude de phase II (DESTINY-1) du PXL065 dans la NASH, a été sélectionné pour une présentation orale au Liver Meeting® 2022, organisé par l'American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD), qui se tiendra du 4 au 8 novembre 2022 à Washington, États-Unis.

Détails de la présentation

Abstract 5010 : Le PXL065 (énantiomère R de la pioglitazone stabilisé par substitution au deutérium) réduit le taux de masse grasse dans le foie et améliore l'histologie du foie sans les effets secondaires liés à l'activation des récepteurs PPAR γ chez les patients atteints de NASH : analyse d'une étude de phase II avec contrôle placebo après 36 semaines de traitement (DESTINY-1) - (PXL065 (Deuterium-Stabilized R-enantiomer of pioglitazone) Reduces Liver Fat Content and Improves Liver Histology without PPAR γ -mediated Side Effects in Patients with NASH: Analysis of a 36 Week Placebo-Controlled Phase 2 Trial (DESTINY-1))

Présentateur : Stephen Harrison MD, Président de Summit Clinical Research

Date et heure : lundi 7 novembre 2022, à 14h15 ET

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, en





double aveugle, groupes parallèles, avec contrôle placebo, réalisée 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 est la variation relative du pourcentage de masse grasse dans le foie, mesurée 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 est basée sur des biopsies hépatiques obtenues chez des patients atteints de NASH avant et après une période de traitement de 36 semaines par le PXL065 ou par placebo.

Les principaux résultats montrent les éléments suivants :

- Le critère principal d'évaluation de l'efficacité a été atteint : une diminution statistiquement significative du pourcentage de masse grasse dans le foie a été observée à 36 semaines à toutes les doses de PXL065.
- 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 de la population traitée par 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.
- Le PXL065 apparaît globalement sûr et bien toléré, sans effet dose-dépendant sur la prise de poids ou l'apparition d'œdèmes périphériques par rapport au placebo.

À propos du PXL065

Le PXL065 est un nouveau stéréoisomère R de la pioglitazone stabilisé par substitution au deutérium et 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 dans cette indication, et de multiples essais antérieurs ont montré des améliorations au niveau de l'histologie du foie, notamment une réduction de la fibrose^{1,2}. 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

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

² Musso et al. *Hepatology* 2017; 65: 1058-1061.

³ *J Hepatol.* 2016, 64(6):1388-402 ; *Hepatology* 2018, 67, 328-357.



indication de la pioglitazone dans le traitement de la NASH est limitée par ses effets secondaires liés à l'activation des récepteurs PPAR γ , tels que la prise de poids, la rétention hydrique et les fractures osseuses.

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 S⁴. 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 fibrogenèse 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 le cholestérol et les triglycérides) et le diabète de type 2. Actuellement, aucune thérapie curative ou spécifique n'est disponible.

⁴ Jacques et al. Hepatol Comm 2021; 5:1412-25.



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.

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

Aurélie Bozza
Directrice senior Relations Investisseur et Communication
aurelie.bozza@poxelpharma.com
+33 6 99 81 08 36

Elisabeth Woo
Vice-président Senior, Relations Investisseurs et Communication
elisabeth.woo@poxelpharma.com

NewCap
Emmanuel Huynh ou Arthur Rouillé
poxel@newcap.eu
+33 1 44 71 94 94