



Communiqué de presse

Poxel annonce la publication dans la revue *Journal of Hepatology* des résultats positifs dans la NASH pour le PXL065 lors de l'étude de phase II (DESTINY-1)

- **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.**
- **Une amélioration de la fibrose d'au moins 1 stade sans aggravation de la NASH, l'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.**
- **Ces résultats valident le concept du PXL065 : efficacité démontrée sur les critères hépatiques et métaboliques, associée à une réduction des effets secondaires liés à l'activation des récepteurs PPAR γ , notamment sur la prise de poids et les œdèmes.**

LYON, France, le 7 mars 2023 – POXEL SA (Euronext : POXEL - FR0012432516), société biopharmaceutique au stade clinique développant des traitements innovants pour les maladies métaboliques chroniques graves, dont la stéatohépatite non alcoolique (NASH) et les maladies métaboliques rares, annonce aujourd'hui que les résultats positifs de l'étude DESTINY-1 (étude d'efficacité et de sécurité de l'énantiomère R de la pioglitazone (PXL065) stabilisée par substitution au deutérium dans la NASH), une étude de phase II ayant évalué le PXL065 dans le traitement de la NASH, ont été publiés dans la revue *Journal of Hepatology*. Le PXL065 est un nouveau stéréoisomère R de la pioglitazone stabilisé par substitution au deutérium, molécule innovante brevetée, qui présente une activation réduite des récepteurs PPAR γ , tout en conservant les actions non génomiques de la pioglitazone.

La publication est disponible sur le site internet de la revue *Journal of Hepatology*, et accessible au lien suivant : [Evaluation of PXL065 - Deuterium-Stabilized \(R\)-Pioglitazone in NASH Patients: a Phase 2 randomized placebo-controlled trial \(DESTINY-1\) - Journal of Hepatology \(journal-of-hepatology.eu\)](https://doi.org/10.1016/j.jhep.2023.02.010)

L'auteur principal de l'article, Stephen Harrison, MD, Président du Summit Clinical Research et investigateur principal de l'étude, a déclaré : « *La publication de ces nouveaux résultats cliniques dans une revue aussi prestigieuse est une étape importante dans le développement de nouveaux agents thérapeutiques pour le traitement de la NASH. Avec le PXL065, c'est un profil clinique prometteur et*



différencié, combinant une réduction du taux de masse grasse dans le foie, des améliorations de la fibrose et des bénéfices métaboliques, et présentant une très bonne sécurité et innocuité, qui émerge. Le PXL065 mérite d'être étudié de manière plus approfondie dans une étude pivot qui pourrait conduire à un nouveau médicament oral majeur dans le traitement de la NASH, avec la possibilité supplémentaire de l'utiliser en association avec d'autres thérapies ».

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.

Principales conclusions

- Le critère principal d'évaluation de l'efficacité a été atteint : une diminution relative moyenne statistiquement significative ($p=0,024$ à $p=0,008$) de 21% à 25% du taux de masse grasse dans le foie par rapport au groupe placebo 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.
- Histologie : une amélioration de la fibrose d'au moins 1 stade sans aggravation de la NASH, l'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 ≥ 1 stade sans aggravation de la NASH contre 17% avec le placebo.
- 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. Aucune augmentation de l'incidence des œdèmes périphériques par rapport au placebo n'a été observée.

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 de la NASH, 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 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, les fractures osseuses et la rétention hydrique. Le PXL065 est une nouvelle entité chimique (NEC) dont le développement futur pourrait s'appuyer sur la voie réglementaire 505(b)(2) proposée par la FDA.

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), chacun étant des cibles dans le traitement de la NASH. 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 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

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

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

³J *Hépatol.* 2016, 64:1388-402; *Hépatologie* 2018, 67 : 328-357.

⁴Jacques et al. *Hepatol Comm* 2021 ; 5:1412-1425.



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.

À propos de Poxel

Poxel est **une société biopharmaceutique au stade clinique** qui développe des **traitements innovants pour les maladies chroniques graves à physiopathologie métabolique**, dont **la stéatohépatite non alcoolique (NASH)** et les maladies rares. Pour le traitement de la NASH, le **PXL065** (R-pioglitazone stabilisée par substitution au deutérium) 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 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