

Poxel annonce le lancement d'une étude de phase Ib à doses multiples et croissantes sur le PXL065, son candidat médicament pour le traitement de la NASH

- **L'étude de phase Ib à doses multiples et croissantes vise à évaluer le profil de sécurité, la tolérance, et la pharmacocinétique (PK) du PXL065, et contribuer à la détermination de la dose pour une étude pivotale ; les premiers résultats sont attendus au 4^e trimestre 2019**
- **Les résultats d'une étude de phase Ia à dose unique croissante du PXL065 seront présentés lors du congrès annuel de l'Association Américaine pour l'Etude du Diabète (AASLD), qui se tiendra du 8 au 12 novembre 2019 à Boston, MA, aux États-Unis**
- **Poxel rencontrera la FDA (*Food and Drug Administration*) aux États-Unis au début du 4^e trimestre 2019 afin de discuter du programme d'enregistrement et de la voie réglementaire 505(b)(2) qui pourrait permettre d'accélérer le développement ainsi que l'obtention de l'autorisation réglementaire du PXL065**

LYON, France, le 17 septembre 2019 – POXEL SA (Euronext : POXEL – FR0012432516), société biopharmaceutique spécialisée dans le développement de traitements innovants contre des maladies métaboliques, dont le diabète de type 2 et la stéatohépatite non alcoolique (NASH), annonce aujourd'hui le lancement d'une étude de phase Ib randomisée, en double aveugle et avec contrôle placebo, chez des sujets sains afin d'évaluer l'innocuité, la tolérance et le profil pharmacocinétique (PK), et contribuer à la détermination de la dose pour une étude pivotale du PXL065. Cette étude vise à confirmer l'exposition relative et la proportionnalité des doses du PXL065.

Le PXL065, stéréoisomère R de la pioglitazone stabilisée par substitution au deutérium, cible l'inhibition du transporteur mitochondrial du pyruvate (MPC). Le PXL065 est en cours de développement pour le traitement de la stéatohépatite non alcoolique (NASH), et pourrait offrir un profil thérapeutique potentiellement supérieur à celui de 45 mg d'Actos[®] (pioglitazone). De nombreuses études ont été réalisées sur



la pioglitazone dans la NASH et ont démontré son efficacité^{1,2}, mais son utilisation est limitée en raison de son profil d'effets secondaires, tels que la prise de poids et la rétention d'eau, qui semblent être associés au stéréoisomère S.

« Notre connaissance approfondie des voies de régulation de l'énergie cellulaire liées aux maladies métaboliques, telles que la NASH, nous a permis de développer rapidement un portefeuille de produits diversifié avec deux programmes cliniques prometteurs pour cette maladie métabolique chronique », déclare Thomas Kuhn, Directeur Général de Poxel. « Sur la base des résultats précliniques et de phase I obtenus à ce jour, nous estimons que le PXL065 pourrait potentiellement offrir un profil thérapeutique supérieur à celui de la pioglitazone pour les patients atteints de NASH sans cirrhose. Nous sommes convaincus du rôle du métabolisme mitochondrial dans le traitement de la NASH, et nous attendons les premières données de cette étude de phase Ib au 4^e trimestre de cette année. Par ailleurs, le PXL065 pourrait potentiellement bénéficier d'un développement accéléré par la voie réglementaire 505(b)(2), et nous rencontrerons la FDA américaine au début du 4^e trimestre afin de discuter du programme d'enregistrement pour un processus d'approbation réglementaire accéléré ».

L'étude de phase Ib randomisée, en double aveugle et avec contrôle placebo, évaluera le profil de sécurité, de tolérance et la pharmacocinétique de trois doses croissantes de PXL065 (7,5 mg, 15 mg et 30 mg) administrées pendant sept jours chez 30 sujets sains, comparé à 45 mg d'Actos[®]. Le recrutement des patients a commencé dans plusieurs sites. Les premiers résultats de cette étude sont attendus au 4^e trimestre 2019.

Le lancement de cette étude de phase Ib fait suite aux premiers résultats positifs de l'étude de phase Ia à dose unique croissante du PXL065, communiqués en avril 2019. L'étude de phase Ia a évalué l'innocuité, la tolérance et la pharmacocinétique de trois doses de PXL065 comparées à 45 mg d'Actos[®] chez un total de 24 sujets sains. Cette étude a mis en évidence le profil favorable de sécurité et de tolérance du PXL065 sans événement indésirable grave. L'analyse pharmacocinétique a montré que l'exposition plasmatique au PXL065 (C_{max} et Aire sous la courbe) augmentait, proportionnellement à la dose, jusqu'à 22,5 mg après une administration orale. Par ailleurs, la stabilisation de la R-pioglitazone par substitution au deutérium a été confirmée à toutes les doses testées. Les données de cette étude seront présentées lors du congrès annuel de l'Association Américaine pour l'Etude du Diabète (AASLD), qui se tiendra du 8 au 12 novembre 2019 à Boston, Massachusetts, aux États-Unis.

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.



À propos de la NASH

La stéato-hépatite non alcoolique (NASH) est une maladie métabolique dont l'origine est mal connue et qui devient 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, pouvant aller jusqu'à l'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. Il n'existe actuellement aucun traitement disponible.

À propos du PXL065

Le PXL065, anciennement le DRX-065, est le stéréoisomère R de la pioglitazone stabilisée par substitution au deutérium. La pioglitazone est un médicament qui a fait l'objet des études les plus avancées pour le traitement de la NASH et a permis la « résolution de la NASH sans aggravation de la fibrose » dans un essai de phase IV³. La pioglitazone est le seul médicament recommandé par l'American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD) et par la European Association for the Study of the Liver (EASL)⁴ dans les protocoles de traitement des cas de NASH avérés par biopsie. Toutefois, l'emploi de la pioglitazone a été restreint dans la NASH en raison des effets secondaires des PPAR γ , dont la prise de poids, les fractures osseuses et la rétention hydrique.

La pioglitazone est un mélange, en proportions égales, de deux molécules miroirs (stéréoisomères) qui s'interconvertissent in vivo. Par substitution au deutérium, nous sommes parvenus à stabiliser chaque stéréoisomère et à définir leurs propriétés pharmacologiques diamétralement opposées. Des études in vitro ont montré que le PXL065 est un inhibiteur ciblant le MPC. Des modèles précliniques ont mis en évidence l'action anti-inflammatoire du PXL065 et son efficacité dans la NASH avec peu ou pas de prise de poids ou de rétention hydrique, qui sont des effets secondaires associés au stéréoisomère S. Les résultats précliniques et de l'étude de phase I permettent de penser que le PXL065 aurait un profil thérapeutique supérieur à la pioglitazone dans le traitement de la NASH.

À propos de Poxel SA

Poxel s'appuie sur son expertise de développement dans le métabolisme pour poursuivre le développement clinique de son portefeuille de candidats médicaments concentré sur le traitement des désordres du métabolisme, dont le diabète de type 2 et la stéato-hépatite non alcoolique (NASH). Nous avons mené à terme avec succès aux États-Unis, dans l'UE et au Japon, la phase II de développement de l'Imeglimine, notre produit phare, premier d'une nouvelle classe de médicaments, qui cible le dysfonctionnement mitochondrial. En partenariat avec Sumitomo Dainippon Pharma, nous réalisons actuellement au Japon le programme de phase III TIMES dans le

³ Cusi, et al., Ann Intern Med. 2016, 165(5), 305-315.

⁴ J Hepatol. 2016, 64(6),1388-402; Hepatology 2018, 67, 328-357.



traitement du diabète de type 2. Notre partenaire Roivant Sciences 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. Le PXL770, un activateur direct, premier de sa classe, de la protéine kinase activée par l'adénosine monophosphate (AMPK) avance dans son développement clinique avec le lancement d'un programme de phase IIa de preuve de concept pour le traitement de la NASH. 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 actuellement en phase I de développement pour le traitement de la NASH. Poxel dispose également d'autres programmes à un stade plus précoce de développement dont des candidats médicaments deutérés pour le traitement de maladies métaboliques rares et de spécialité. Poxel entend poursuivre son développement par une politique proactive de partenariats stratégiques et de développement de son portefeuille de candidats médicaments.

(Euronext : POXEL, 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 inhérents 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.

*Actos est le nom commercial de la pioglitazone et une marque déposée par Takeda Chemical Industries, Ltd.

Contacts

Poxel SA

Jonae R. Barnes

Senior Vice-Président, Relations investisseurs et Relations publiques

jonae.barnes@poxelpharma.com

+1 617 818 2985

Aurélié Bozza

Directrice communication et relations investisseurs

aurelie.bozza@poxelpharma.com

+33 6 99 81 08 36



Relations investisseurs / Medias - France

NewCap

Alexia Faure / Arthur Rouillé

poxel@newcap.eu

+33 1 44 71 94 94

Relations investisseurs / Medias – Europe / Etats-Unis

Trophic Communications

Stephanie May / Joanne Tudorica

may@trophic.eu / tudorica@trophic.eu

+49 89 238 877 34 / +49 171 185 56 82