

Communiqué de presse

Poxel et Sumitomo Dainippon Pharma annoncent des premiers résultats positifs de l'étude de Phase III TIMES 2 sur l'Imeglimine dans le traitement du diabète de type 2 au Japon et le succès du programme pivotale de phase III TIMES

- L'Imeglimine a atteint le critère principal d'efficacité, la baisse de l'HbA1c, et a ainsi montré comment son double mode d'action unique permet d'obtenir une meilleure efficacité en association avec des hypoglycémifiants existants
- L'Imeglimine a notamment démontré une efficacité particulièrement robuste en association avec les inhibiteurs de DPP4, traitement le plus répandu au Japon, prescrit à environ 80% des patients atteints de diabète de type 2 sous traitement¹
- L'Imeglimine a présenté un profil de tolérance et de sécurité d'emploi favorable dans tous les groupes de traitement, conforme aux essais précédents
- L'essai TIMES 2 est le troisième et dernier volet du programme pivotale de phase III TIMES en vue de l'enregistrement de l'Imeglimine
- La demande d'enregistrement d'un nouveau médicament (JNDA) pour l'Imeglimine au Japon est prévue en 2020², dans la perspective d'un lancement commercial prévu en 2021²

Lyon, France et Osaka, Japon, le 20 décembre 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), et Sumitomo Dainippon Pharma Co. Ltd (Siège social : Osaka, Japon ; Directeur Délégué, Président et Directeur Général : Hiroshi Nomura ; Code : 4506, Premier compartiment de la Bourse de Tokyo), annoncent aujourd'hui les premiers résultats positifs de l'étude de phase III TIMES 2 sur l'Imeglimine, en association avec des hypoglycémifiants autorisés et en monothérapie, dans le traitement du diabète de type 2 au Japon. Ces résultats

¹ IQVIA data FY2016 and NDB data FY2016.

² Selon l'année fiscale de Sumitomo Dainippon Pharma, qui débute en avril et se termine en mars.

marquent le succès du programme de phase III de l'Imeglimine au Japon, TIMES (Trials of IMeglimin for Efficacy and Safety) qui comprenait trois études pivotales évaluant l'efficacité et la sécurité de l'Imeglimine chez plus de 1 100 patients.

« Le diabète de type 2 est une maladie évolutive qui nécessite la prise de différents traitements à long terme. Les patients dont la glycémie ne peut plus être contrôlée par l'emploi d'un seul agent doivent combiner des thérapies associant différents agents aux mécanismes d'action complémentaires », explique le Professeur Kohei Kaku, MD, PhD, du Département de Médecine Interne de la Faculté de Médecine Kawasaki à Okayama au Japon. *« L'essai de phase III TIMES 2 a permis de montrer l'efficacité supplémentaire de l'Imeglimine en association avec un inhibiteur de DPP4, ainsi que d'autres traitements de référence aux mécanismes d'action différents, dont la metformine. L'essai TIMES 2 a mis en évidence la bonne complémentarité de l'Imeglimine en association avec d'autres agents, ce qui, ajouté à son profil de tolérance et de sécurité d'emploi, souligne son potentiel de devenir une nouvelle option thérapeutique innovante en complément des thérapies hypoglycémiantes existantes ».*

L'étude TIMES 2 renforce le profil différencié de l'Imeglimine, mettant en valeur le fait que son double mode d'action, qui augmente la sécrétion d'insuline en réponse au glucose et améliore l'insulinosensibilité, conduit à une efficacité renforcée, en particulier en association avec d'autres traitements aux mécanismes d'action complémentaires. L'étude de 52 semaines, en ouvert et en groupes parallèles, a évalué la sécurité et l'efficacité à long terme de l'Imeglimine chez 714 patients japonais atteints de diabète de type 2. Dans cette étude, l'Imeglimine a été administrée par voie orale en deux prises quotidiennes de 1 000 mg en association avec des agents hypoglycémiques existants, appartenant à la classe des inhibiteurs de la DPP4, des thiazolidinediones, des inhibiteurs de l'alpha-glucosidase, des glinides, des biguanides, des inhibiteurs de SGLT2, des sulfonylurées, et des agonistes injectables du récepteur du GLP1, ou en monothérapie. À l'issue de ces 52 semaines de traitement avec l'Imeglimine, l'étude TIMES 2, en ouvert, et sans contrôle placebo, a montré une baisse de l'hémoglobine glyquée A1c (HbA1c) par rapport à la valeur au début du traitement de :

- -0,92% chez les patients sous Imeglimine en combinaison avec un inhibiteur de la DPP4
- -0,88% chez les patients sous Imeglimine en combinaison avec une thiazolidinedione
- -0,85% chez les patients sous Imeglimine en combinaison avec un inhibiteur de l'alpha-glucosidase
- -0,70% chez les patients sous Imeglimine en combinaison avec un glinide
- -0,67% chez les patients sous Imeglimine en combinaison avec un biguanide
- -0,57% chez les patients sous Imeglimine en combinaison avec un inhibiteur de SGLT2

- -0,56% chez les patients sous Imeglimine en combinaison avec une sulfonylurée
- -0,12% chez les patients sous Imeglimine en combinaison avec un agoniste injectable du récepteur du GLP1
- -0,46% chez les patients sous Imeglimine en monothérapie

Par ailleurs, l'étude TIMES 2 a atteint un autre critère important d'efficacité, en montrant une baisse de la glycémie à jeun conforme avec la baisse de l'HbA1c, à l'exception du groupe de patients sous traitement GLP1 qui a montré une baisse plus importante de la glycémie à jeun que de l'HbA1c.

En outre, la baisse de l'HbA1c et de la glycémie à jeun par rapport à la valeur au début du traitement chez les patients sous Imeglimine administrée en monothérapie est similaire aux études menées précédemment au sein de cette population, telles que l'étude de phase IIb au Japon.

Dans cet essai, le profil de sécurité et de tolérance favorable de l'Imeglimine a été démontré dans l'ensemble des groupes de traitement. De plus, le profil d'événements indésirables a été conforme à celui précédemment observé dans le cadre de l'essai TIMES 1 en monothérapie, de l'essai TIMES 3 en association avec l'insuline et des études cliniques antérieures sur l'Imeglimine.

« Les résultats de l'étude TIMES 2, qui clôturent un programme rigoureux de phase III au Japon, marquent une étape importante dans le développement de l'Imeglimine. Dans l'ensemble des trois études pivotales TIMES, l'Imeglimine a démontré sa capacité à réduire le taux d'HbA1c de façon significative et sûre, en monothérapie, en association avec l'insuline et, désormais, en association avec les autres thérapies existantes », note Thomas Kuhn, Directeur Général de Poxel. « L'ensemble de ces résultats souligne le potentiel de l'Imeglimine dans le traitement du diabète de type 2 à différents stades de la maladie. Nous travaillons en étroite collaboration avec notre partenaire Sumitomo Dainippon Pharma pour préparer et soumettre la demande d'enregistrement du produit au Japon en 2020³ et faire bénéficier les patients de ce candidat médicament prometteur en 2021³ ».

Le programme TIMES est développé conjointement par Poxel et Sumitomo Dainippon Pharma. Les deux sociétés ont conclu en octobre 2017 un partenariat stratégique pour le développement et la commercialisation de l'Imeglimine au Japon, en Chine, en Corée du Sud, à Taïwan et dans neuf autres pays d'Asie de l'Est et du Sud-Est⁴.

« Ces résultats favorables renforcent nos observations à l'issue des études TIMES 1 et TIMES 3, et continuent de démontrer les bénéfices du mécanisme d'action innovant de l'Imeglimine, tant en monothérapie qu'en association avec les autres traitements

³ Selon l'année fiscale de Sumitomo Dainippon Pharma, qui débute en avril et se termine en mars.

⁴Dont : Indonésie, Vietnam, Thaïlande, Malaisie, Philippines, Singapour, Myanmar, Cambodge, Laos.

approuvés présentant des mécanismes d'action complémentaires », remarque Nobuhiko Tamura, membre du Conseil d'administration et Senior Executive Officer de la division Développement de Médicaments de Sumitomo Dainippon Pharma. « Avec son double mode d'action et son profil favorable de tolérance et de sécurité, nous pensons que l'Imeglimine a le potentiel de devenir un élément important de notre portefeuille d'antidiabétiques existants, et pourrait plus particulièrement compléter notre inhibiteur de DPP4 et notre biguanide. Nous nous sommes engagés à offrir de nouvelles options thérapeutiques pour aider les patients à contrôler leur maladie ».

Poxel prévoit de soumettre l'ensemble des résultats de l'étude de phase III TIMES 2 pour une présentation lors d'un congrès scientifique en 2020.

Informations sur la conférence téléphonique

Poxel tiendra aujourd'hui une conférence téléphonique afin de présenter ces résultats. Pour obtenir les informations qui vous permettront d'y participer, veuillez cliquer sur ce [lien](#) ou consulter le site internet de Poxel.

À propos du programme de phase III TIMES

TIMES (Trials of **IM**eglimin for **E**fficacy and **S**afety), le programme de phase III de l'Imeglimine pour le traitement du diabète de type 2 au Japon, comprend trois études pivotales portant sur environ 1 100 patients. Le programme TIMES comprend les trois études présentées ci-dessous, chacune effectuée avec la dose de 1 000 mg administrée deux fois par jour :

TIMES 1 : l'étude de phase III de 24 semaines, randomisée, en double aveugle versus placebo, vise à évaluer l'efficacité, l'innocuité et la tolérance de l'Imeglimine chez des patients japonais atteints de diabète de type 2. La baisse de l'hémoglobine glyquée (HbA1c) est le critère principal d'évaluation. Les critères d'évaluation secondaires de l'essai ont intégré la baisse de la glycémie à jeun et d'autres paramètres glycémiques et non glycémiques standard. L'étude de phase III TIMES 1 a atteint son critère d'évaluation principal et les principaux critères d'évaluation secondaires. Les premiers résultats positifs ont été communiqués le 9 avril 2019.

TIMES 2 : l'étude de phase III de 52 semaines en ouvert et en groupes parallèles vise à évaluer l'innocuité et l'efficacité à long terme de l'Imeglimine chez des patients japonais diabétiques de type 2. Dans cette étude, l'Imeglimine est administrée par voie orale en association avec des médicaments antidiabétiques existants, appartenant à la classe des inhibiteurs de la DPP4, des inhibiteurs de SGLT2, des biguanides, des sulfonylurées, des glinides, des inhibiteurs de l'alpha-glucosidase, des thiazolidinediones et des agonistes du récepteur du GLP1, ou en monothérapie.

TIMES 3 : l'étude de phase III de 16 semaines, randomisée, en double aveugle versus placebo avec une période d'extension de 36 semaines en ouvert, vise à évaluer l'efficacité et l'innocuité de l'Imeglimine en association avec l'insuline chez des patients

japonais souffrant de diabète de type 2 associé à un contrôle glycémique insuffisant par insulinothérapie. La partie randomisée de 16 semaines de l'étude TIMES 3 a atteint son critère d'évaluation principal avec un profil d'innocuité et de tolérance favorable et les premiers résultats ont été publiés le 25 juin 2019. La période d'extension de TIMES 3 de 36 semaines en ouvert a atteint son critère d'évaluation principal et les premiers résultats ont été publiés le 26 novembre 2019.

À propos de l'Imeglimine

L'Imeglimine est une nouvelle substance chimique appartenant à la classe des tetrahydrotriazine et le premier candidat clinique d'une nouvelle classe chimique. L'Imeglimine possède un mécanisme d'action unique qui cible la bioénergétique mitochondriale. L'Imeglimine agit sur les trois principaux organes cibles impliqués dans l'homéostasie du glucose : le pancréas, le foie et les muscles, et a démontré un bénéfice dans la réduction du glucose, en augmentant la sécrétion d'insuline en réponse au glucose, en améliorant la sensibilité à l'insuline et en diminuant la neoglucogenèse. Son mécanisme d'action a le potentiel de prévenir des dysfonctions cardiovasculaires, endothéliales et diastoliques, présentant ainsi un effet protecteur potentiel contre les complications micro et macro vasculaires induites par le diabète. L'Imeglimine présente également des effets protecteurs potentiels sur la survie et sur la fonction des cellules bêta pancréatiques. Ce mécanisme d'action unique fait de l'Imeglimine un candidat de choix pour le traitement du diabète de type 2 à tous les stades de la maladie, en monothérapie ou en complément d'autres traitements hypoglycémifiants.

À propos de Poxel SA

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)**. La Société dispose actuellement d'un portefeuille de 3 produits à un stade de développement clinique intermédiaire à avancé ainsi que des opportunités à un stade plus précoce. L'**Imeglimine**, produit phare de Poxel et premier d'une nouvelle classe de médicaments, cible le dysfonctionnement mitochondrial. Avec son partenaire Sumitomo Dainippon Pharma, Poxel mène actuellement au Japon le programme de phase III TIMES dans le traitement du diabète de type 2. La Société a également établi un partenariat avec Roivant Sciences qui 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) est actuellement en 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) avance dans son développement clinique vers le lancement d'un programme de phase II 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. 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.

À propos de Sumitomo Dainippon Pharma

La mission de Sumitomo Dainippon Pharma consiste à « apporter sa contribution à la société par la création de valeur fondée sur ses activités innovantes de recherche et développement pour l'amélioration permanente des soins de santé et de la vie des hommes à travers le monde ». Pour ce faire, en consacrant l'ensemble de nos efforts à la recherche et au développement de nouveaux médicaments, nous souhaitons offrir aux japonais et aux hommes du monde entier les solutions pharmaceutiques les plus efficaces et innovantes. Sumitomo Dainippon Pharma a pour objectif de concevoir et développer des produits pharmaceutiques innovants dans les domaines des pathologies psychiatriques et neurologiques, l'oncologie et la médecine régénérative et thérapie cellulaire, désignés comme domaines thérapeutiques prioritaires. Sumitomo Dainippon Pharma a également positionné les domaines des pathologies psychiatriques et neurologiques, diabétiques et de spécialités, comme domaines thérapeutiques prioritaires dans sa stratégie commerciale au Japon. Pour plus de détails, www.ds-pharma.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.



Contacts

Poxel SA

Jonae R. Barnes

Senior Vice Président, Relations investisseurs et Relations publiques

jonae.barnes@poxelpharma.com

+1 617 818 2985

Aurélie 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

Public relations / Media – Japan/Asia

Cosmo PR

Bertram Oba

International Account Manager

bertram.oba@cosmopr.co.jp

Tel: 03-5561-2915, Mobile: 080-7931-1844

Sumitomo Dainippon Pharma Co., Ltd.

Public & Investor Relations Group, Corporate Communications

Tel: +81-6-6203-1407 (Osaka); +81-3-5159-3300 (Tokyo)

